



未治療転移性ホルモン感受性前立腺癌症例におけるcell free DNAのバイオマーカーとしての役割の検討

小羽田悠貴¹、楠本大樹¹、三上穰太郎¹、伊藤淳¹、海法康裕¹、浅野克敏²、八重樫徹²、中川原寛一²、佐藤信¹

1. 東北医科薬科大学病院 泌尿器科学
2. 株式会社日本遺伝子研究所

第5回Liquid biopsy研究会 CO I 開示

筆頭発表者名: 小羽田 悠貴

私は今回の演題に関連して、
開示すべきCO Iはありません。

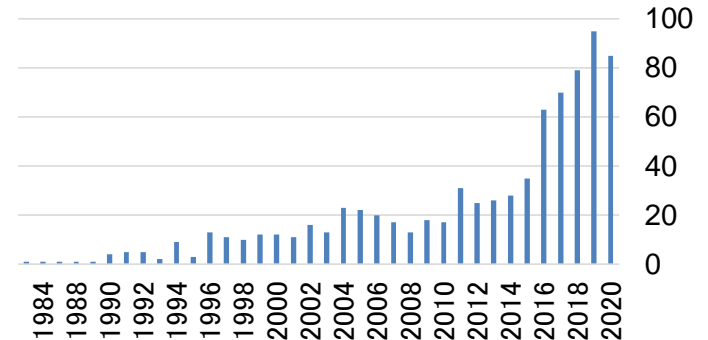
目的

- 前立腺がんの血中循環DNA (cfDNA: cell free DNA)の研究数は増加↑(図)



- cfDNAのゲノム解析は高難度・高額
- 研究可能な施設は限定

Prostate cancer/Cell free DNA 論文数



→臨床応用には課題あり

- cfDNAの濃度や断片長など、臨床応用が比較的容易なデータのバイオマーカーとしての有用性を検討

対象/方法

2019年7月～2020年12月に当院で転移性ホルモン感受性前立腺癌 (mHSPC)と診断された症例



診断方法;

・前立腺生検、造影CT/骨シンチ/・Whole body MRI

除外基準

・臨床研究参加の同意が得られない場合

対象症例 n=17

治療方法:テガレリクス

cfDNA解析※

- ・ 血漿サンプルからのcfDNA精製 ⇒ MagMAX™ Cell-Free DNA Isolation Kit
- ・ 定量/サイズ分析 ⇒ 2200 TapeStation Software

統計解析

- ・ 名義変数の比較 ⇒ χ^2 検定
- ・ 連続変数の比較 ⇒ Mann-Whitney U 検定
- ・ 生存、再発率 ⇒ Kaplan-Meier法 & log-rank検定

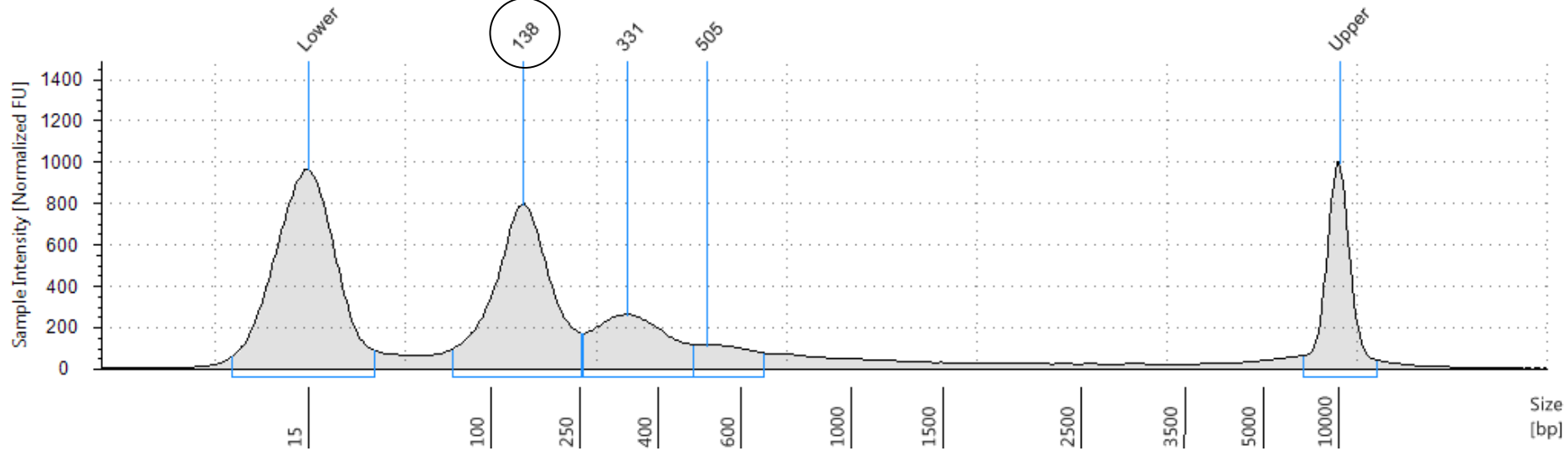
※ 株式会社日本遺伝子研究所に外部委託

患者背景

		全体 (n=17)
年齢 (歳)中央値		73 (63-83)
PSA (ng/ml) 中央値		178.0 (3.1-5364.0)
Gleeson score (%)	8	7 (41.2)
	9	9 (52.9)
	10	1 (5.9)
リンパ節転移 (%)	なし	6 (35.3)
	あり	11 (64.7)
骨転移 (%)	なし	3 (17.6)
	あり	14 (82.4)
他臓器転移 (%)	なし	16 (94.1)
	あり	1 (5.9)
CHAARTED trial (%)	low volume	8 (47.1)
	high volume	9 (52.9)

cfDNAの濃度/サイズ解析例

cfDNAのサイズとして使用

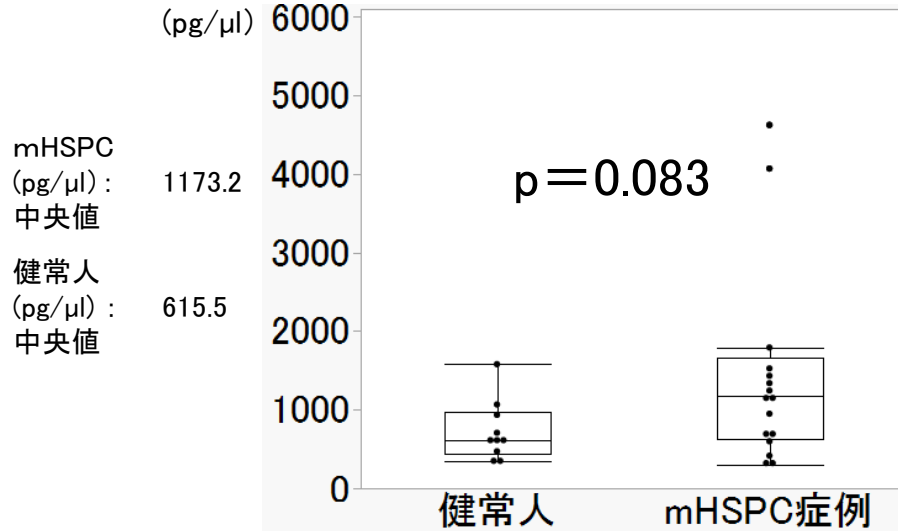


- ←→ • cfDNA: モノヌクレオソーム
- ←→ • cfDNA: ポリヌクレオソーム
- ←→ • cfDNA: 全体

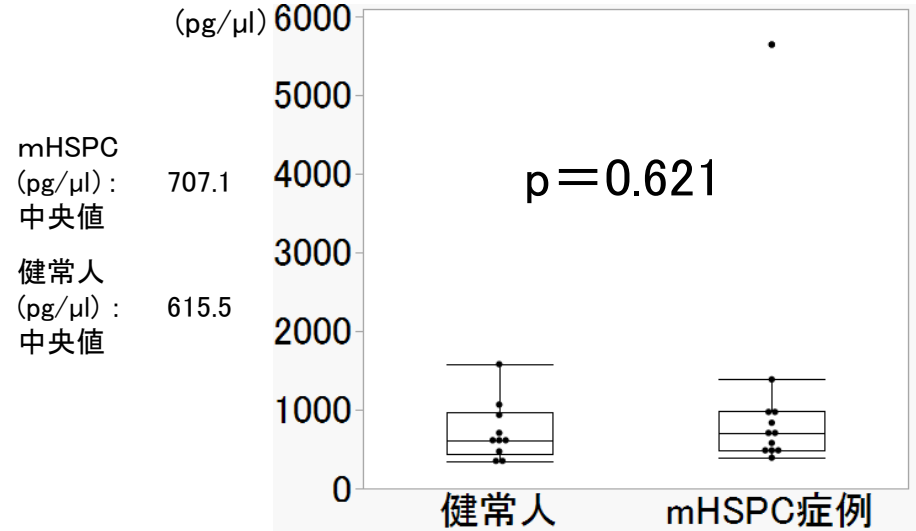
濃度/サイズ解析: 2200 TapeStation Software ¹⁾

cfDNA全体濃度推移

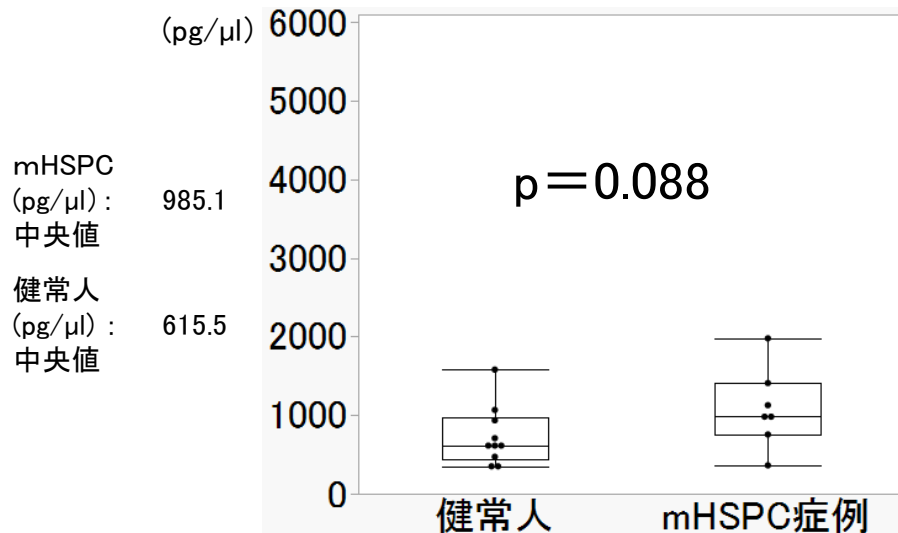
治療開始前



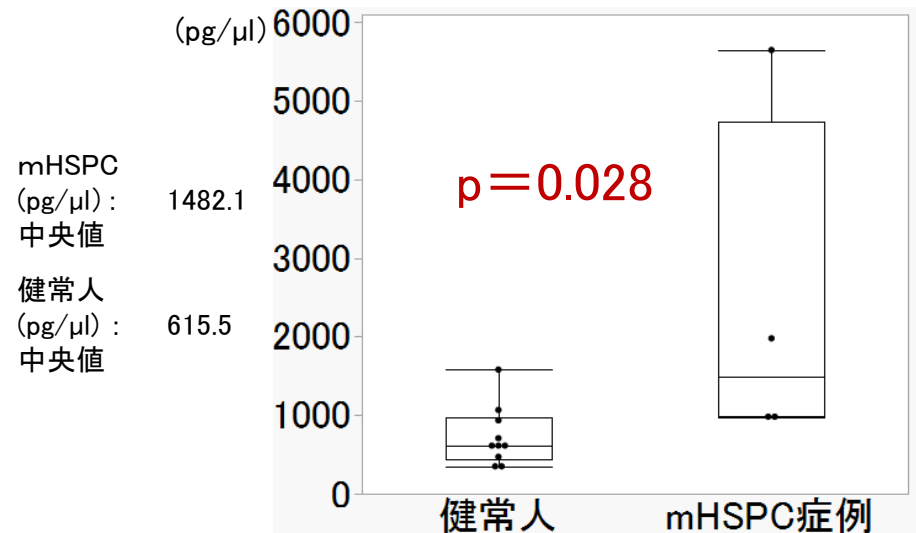
治療開始3ヶ月



治療開始9ヵ月

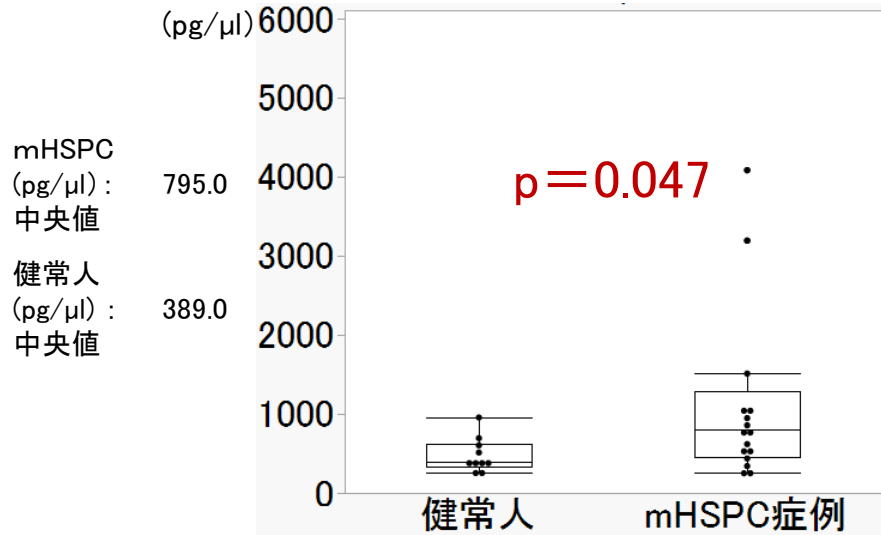


CRPC時

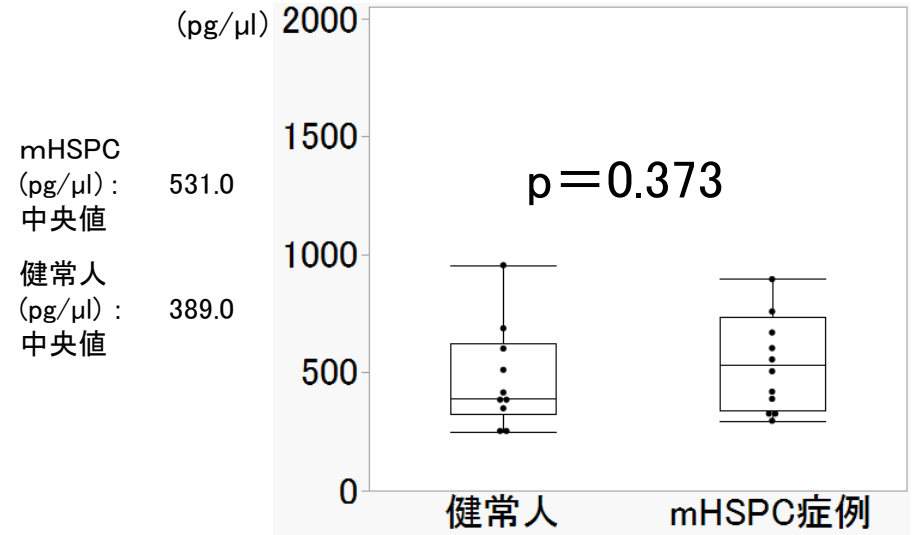


cfDNAモノヌクレオソーム濃度推移

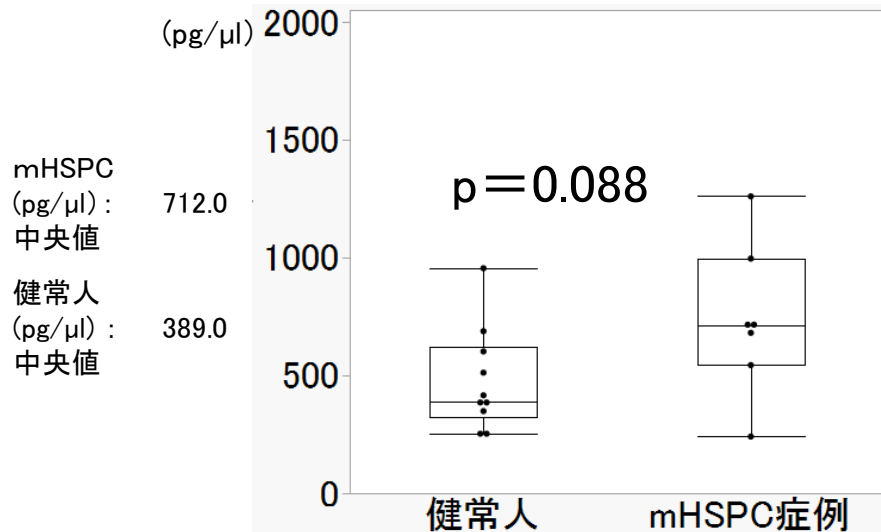
治療開始前



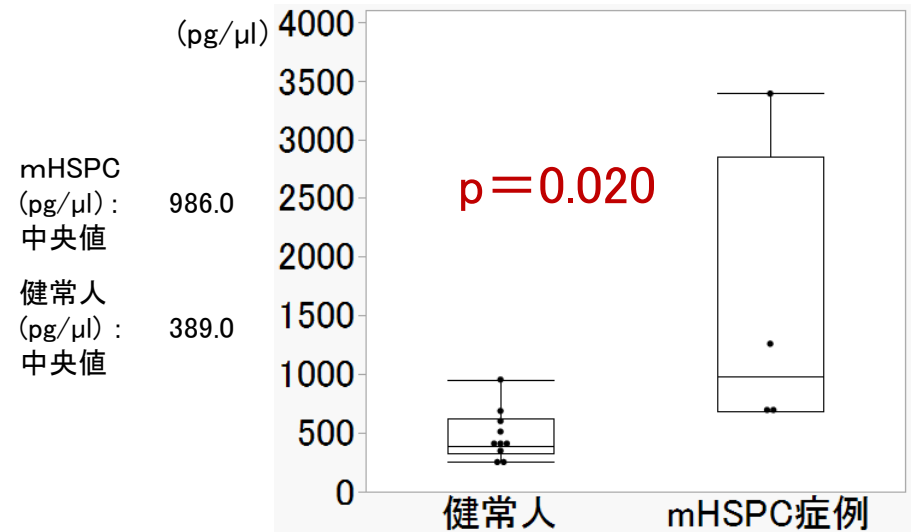
治療開始3ヶ月



治療開始9ヵ月

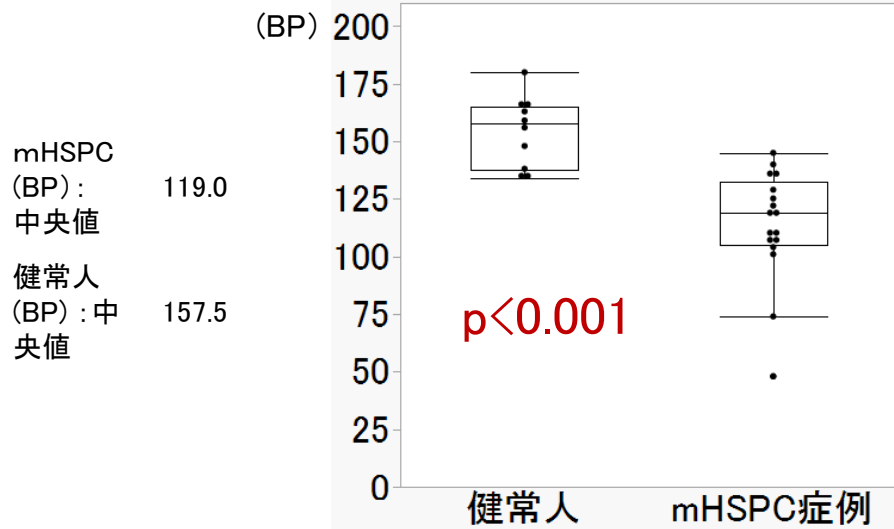


CRPC時

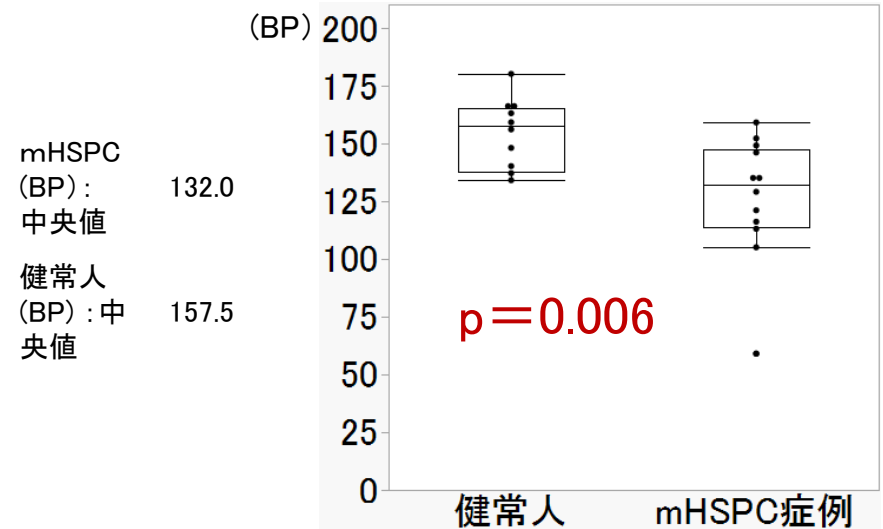


cfDNAサイズ推移

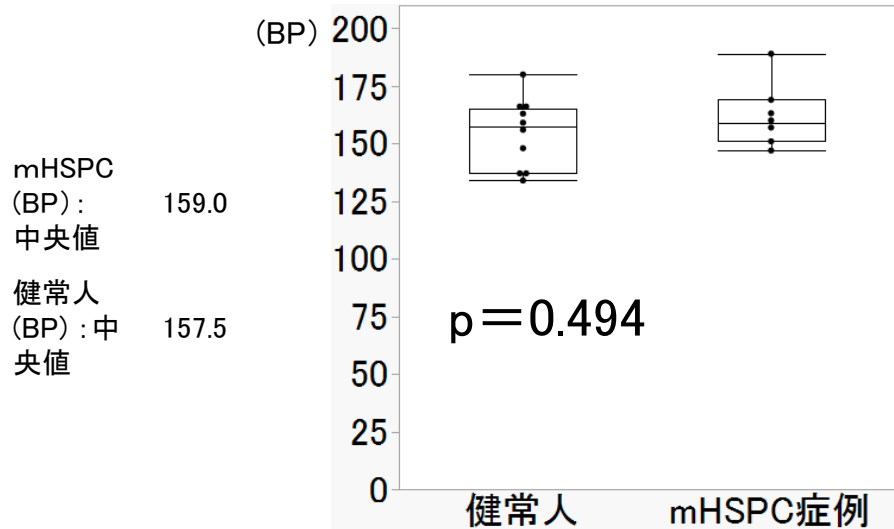
治療開始前



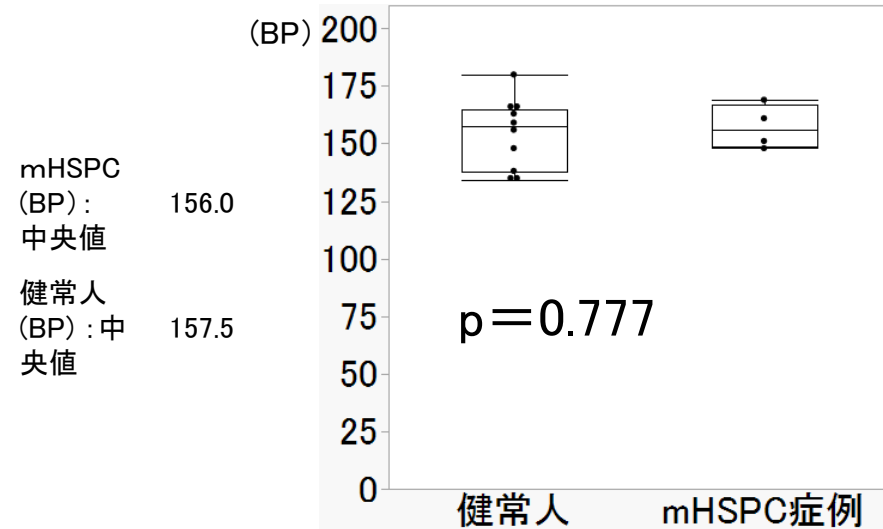
治療開始3ヶ月



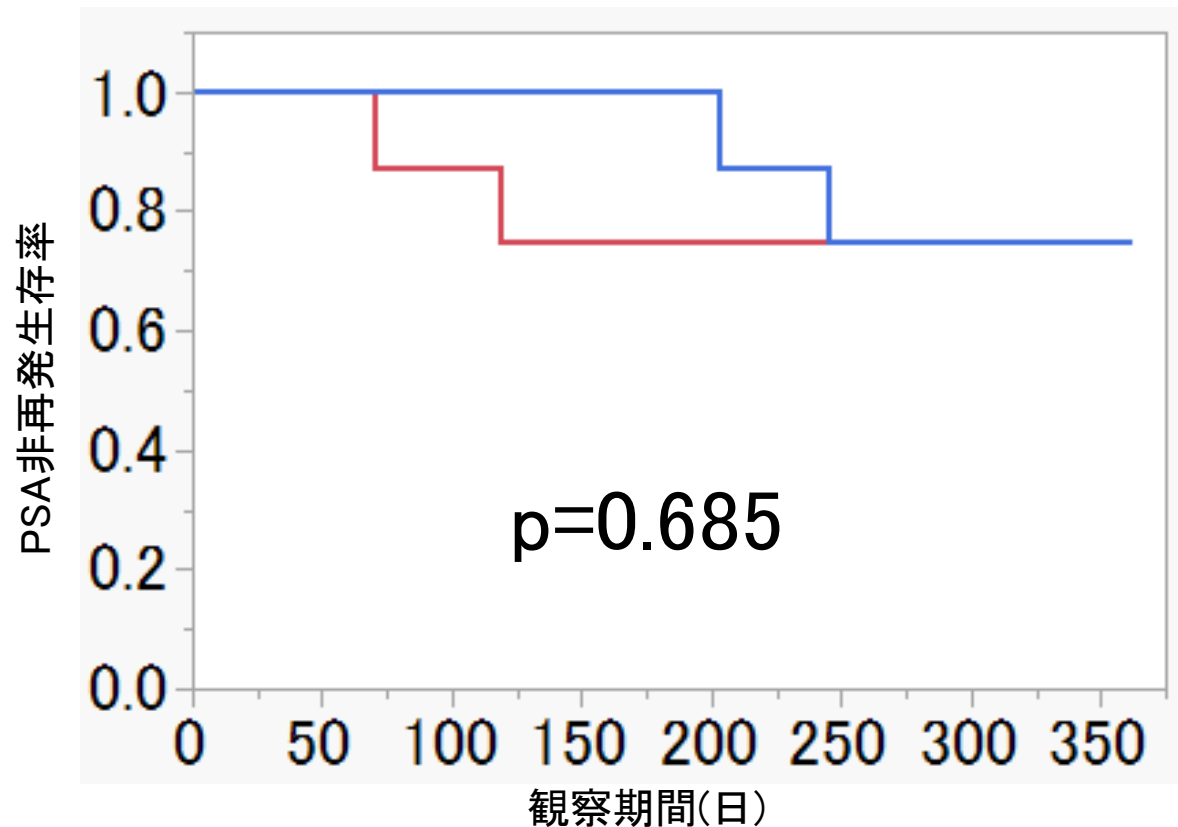
治療開始9ヵ月



CRPC時

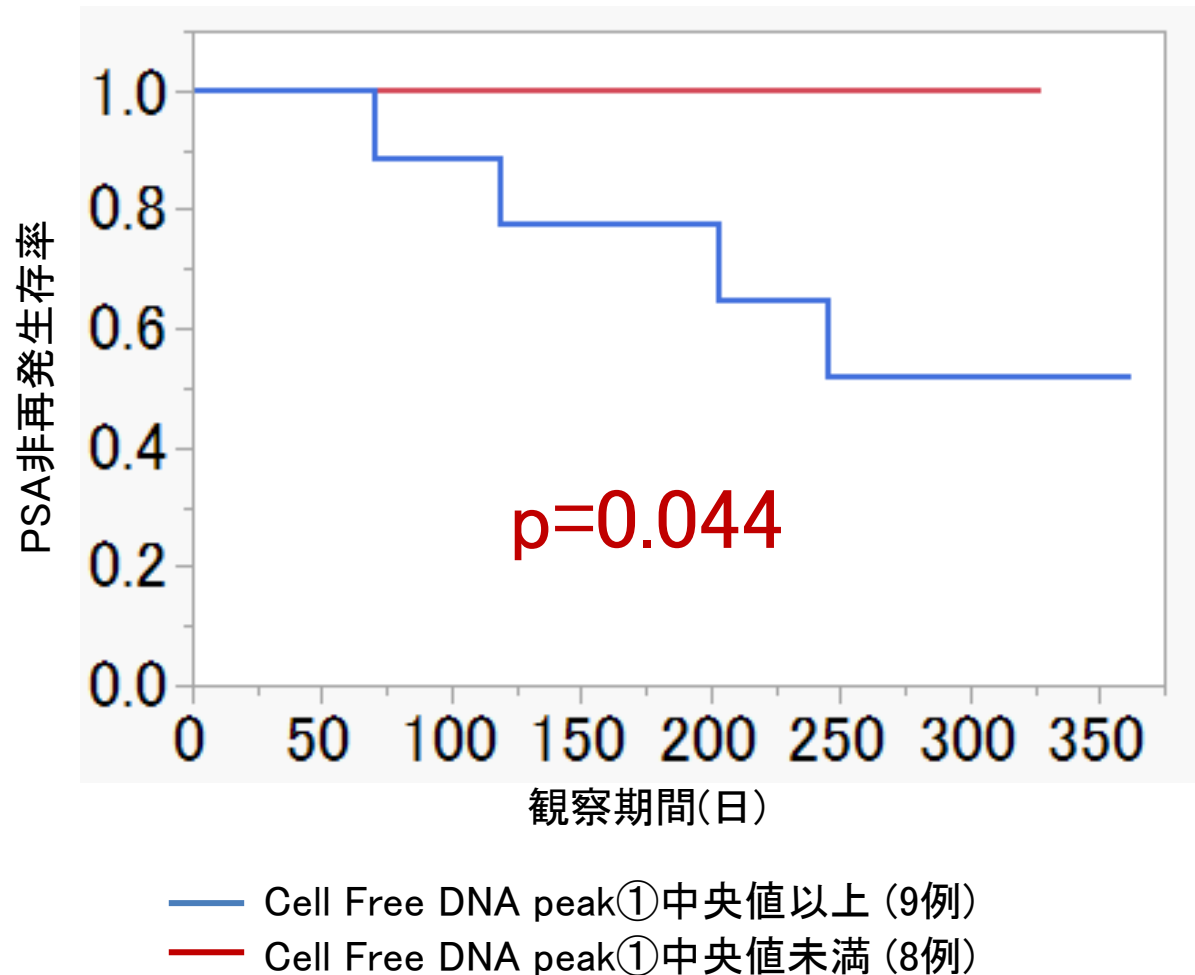


cfDNAモノヌクレオソーム濃度と PSA再発期間



- Cell Free DNA peak①中央値以上 (9例)
- Cell Free DNA peak①中央値未満 (8例)

cfDNAサイズとPSA再発期間



考察①mHSPC症例におけるcfDNAサイズ

cfDNAの構成

- 腫瘍細胞から放出されたDNA (ctDNA: circulating tumor DNA)
- アポトーシス (短い)/ネクローシス (長い)由来¹⁾

ctDNAについて

- 頻度は癌進行度に依存²⁾
- 正常細胞由来のcfDNAに比べて短い³⁾

mHSPC症例ではcfDNAは短い

ctDNAを多く含む可能性/アポトーシスが多い可能性

1) Watanabe T, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2019

2) Bettgowda C, et al. Sci Transl Med. 2014

3) Mouliere F, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015

考察②cfDNAサイズと予後

cfDNAサイズと予後

- 他癌ではcfDNAが短いと予後不良と報告¹⁾



- 本検討ではcfDNAが長い症例PSA再発期間が短縮

なぜ相反する結果となったか？

- mHSPC独自の特徴（ホルモン感受性など）
- ctDNA<アポトーシス由来のcfDNAが多い可能性

Limitation: cfDNAのゲノム解析を行えていない

→ctDNAの頻度/治療に影響する遺伝子変異の検索が
今後必要

1) Yamamoto Y, et al. Cancer Sci. 2019

結 語

cfDNAがmHSPC治療のバイオマーカー
になり得る可能性が示された