

審査の結果の要旨

氏名 鈴木 基文

本研究は、前立腺癌に対する低用量リン酸エストラムスチン療法の治療予後が、catechol-O-methyltransferase 遺伝子 Val158Met 多型の遺伝子型によって異なるか否かを検討したものであり、下記の結果を得ている。

- (1) リン酸エストラムスチン (EMP) の代謝産物である 17 β -estradiol のその後の代謝過程で生成されると考えられる 2-methoxyestradiol (2ME2) について、ヒト前立腺癌細胞株 PC-3 を対象とした殺細胞効果を MTT 法により解析した。2ME2 は濃度依存性に PC-3 に対する殺細胞効果を発揮することが示された。
- (2) EMP の殺細胞効果が catechol-O-methyltransferase (COMT) 阻害剤 OR-486 を添加した場合に変化するか否かを、PC-3 を対象として MTT 法により解析した。EMP 100 μ M に対して OR-486 を 1.0 μ M 添加した時に EMP の殺細胞効果は最も減弱することが示された (対コントロール 9% ($P < 0.01$))。
- (3) 低用量 EMP 療法を施行した未治療前立腺癌患者 72 人と非担癌男性症例 144 人を対象とし、COMT 遺伝子 Val158Met 多型の遺伝子型を制限酵素断片長多型解析法及び TaqMan 法により決定した。患者群の遺伝子型の分布はそれぞれ Val/Val 遺伝子型群 26 人 (36.1%)、Val/Met 遺伝子型群 42 人 (58.3%)、Met/Met 遺伝子型群 4 人 (5.6%) であった。各アレル頻度は Val アレルが 0.653、Met アレルが 0.347 で、タイピングの結果は Hardy-Weinberg 平衡 (HWE) から逸脱していることが示された ($P = 0.015$)。一方、コントロール群における遺伝子型の分布はそれぞれ Val/Val 遺伝子型群 65 人 (45.1%)、Val/Met 遺伝子型群 64 人 (44.4%)、Met/Met 遺伝子型群 15 人 (10.4%) であった。各アレル頻度は Val アレルが 0.674、Met アレルが 0.326 で、HWE からの逸脱を認めなかった ($P = 0.897$)。アレル頻度については患者群とコントロール群間で有意差はなかった ($P = 0.350$)。また、Val158Met COMT 遺伝子多型と前立腺癌発症のリスクについて Val/Val 遺伝子型群を対照とした結果、いずれの遺伝子型も前立腺癌発症の有意なリスクファクターとはなっていない事が示された。
- (4) 患者群 72 症例について Val/Val 遺伝子型群と Val/Met or Met/Met 遺伝子型群の二群に分けて背景因子 (年齢、tumor status、Gleason score、治療方法、治療前 PSA 値) を比較したところ、いずれの因子も両群間に有意差を認めなかった。また、血清 17 β -estradiol 値、血清 testosterone 値について治療開始 4 週間後の数値が評価可能

であった 61 症例で比較したところ、ともに有意差を認めず、血清 testosterone 値の平均値は両群とも去勢レベル (5.0 ng/mL) 以下になっている事が示された。

- (5) 低用量 EMP 療法の治療予後は、Val/Val 遺伝子型群の方が Val/Met or Met/Met 遺伝子型群と比較して有意に PSA failure-free survival が良好である事が示された ($P=0.027$)。3年非再燃率は Val/Val 遺伝子型群 89.4%であったのに対して Val/Met or Met/Met 遺伝子型群は 47.2%であった。EMP 280 mg/day 単独療法を行った患者 32 人に限定して同様の検討を行った結果、PSA failure-free survival は Val/Val 遺伝子型群で有意に良好で ($P=0.044$)、3年非再燃率は Val/Val 遺伝子型群で 91.7%、Val/Met or Met/Met 遺伝子型群で 46.7%であった。Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析および多変量解析の結果、Val158Met COMT 遺伝子多型は生化学的再燃に関して有意な予後因子である事が示され、それぞれのハザード比は 4.709 (95%信頼区間, 1.251 to 30.592)、4.784 (95%信頼区間, 1.226 to 31.567) であった。
- (6) 治療中に何らかの副作用を発症した症例数は全体で 48 症例 (66.7%) あり、EMP の投与量別に見た副作用の発症頻度は、EMP 140 mg/day を投与した 31 症例中 19 症例 (61.3%)、EMP 280 mg/day を投与した 41 症例中 29 症例 (70.7%) であった。副作用の種類は発症頻度の高い順から、肝機能障害 33 症例、消化器障害 (食欲低下、嘔気、嘔吐、胃痛など) 29 症例、下腿浮腫 23 症例となっていた。Val158Met COMT 遺伝子多型と副作用発症のリスクについて Val/Val 遺伝子型群を対照として解析したところ、肝機能障害 (オッズ比, 2.121; 95%信頼区間, 0.798 to 5.639; $P=0.137$)、消化器障害 (オッズ比, 0.688; 95%信頼区間, 0.254 to 1.864; $P=0.348$)、下腿浮腫 (オッズ比, 0.691; 95%信頼区間, 0.240 to 1.990; $P=0.461$) という結果で、同多型と副作用発症リスクの間には有意差のない事が示された。副作用を理由に治療を中断した症例数は全体で 18 症例 (25.0%) あり、EMP の投与量別には 140 mg/day を投与した 31 症例中 3 症例 (9.7%)、280 mg/day を投与した 41 症例中 15 症例 (36.6%) が副作用を理由に治療を中断しており、EMP の投与量が多いほど副作用による治療中止例が多い傾向にあった。副作用による中止理由の内訳は消化器障害が 11 症例と最も多く、次いで肝機能障害 4 症例、下腿浮腫 3 症例であった。いずれの症例も EMP の内服を中止することで副作用による症状は軽快し、観察期間中に心筋梗塞や肺梗塞などの重篤な副作用を発症した症例はなかった。

以上、本論文は COMT 遺伝子 Val158Met 多型の遺伝子型が前立腺癌に対する EMP 療法の PSA failure-free survival と関連することを明らかにした。同多型が個別の症例における EMP 療法の治療成績の予測に有用である可能性が示され、学位の授与に値するものと考えられる。