

論文内容の要旨

snRNAs from radical prostatectomy specimens have the potential to serve as prognostic factors for clinical recurrence after biochemical recurrence in patients with high-risk prostate cancer

ハイリスク前立腺癌患者の生化学的再発後の臨床的再発予測因子として
根治的前立腺摘除術標本由来の snRNA が有用である

日本医科大学大学院医学研究科 男性生殖器・泌尿器科学分野

大学院生 三神 晃

Cancers, volume 16, issue 9, 1757, May 1, 2024 掲載

【背景と目的】

前立腺癌 (prostate cancer, PC) は男性で 2 番目に多い癌であり、高齢化に伴って罹患率、死亡率が増加傾向にある。診断時の prostate specific antigen (PSA) > 20 ng/ml、又は International Society of Urological Pathology (ISUP) グレード 4 以上、又は T-病期 cT3a 以上で定義されるハイリスク前立腺癌 (high-risk prostate cancer, HRPC) においても根治的前立腺摘除術 (radical prostatectomy, RP) は推奨されるが、低・中リスク症例と比較して、RP 後の PSA 上昇のみで定義される生化学的再発 (biochemical recurrence, BCR) から、さらに画像検査で遠隔転移を認める臨床的再発 (clinical recurrence, CR) に至る予後不良のリスクが高い。現在のところ、HRPC 患者の BCR 後に CR に至るリスクを正確に予測することは困難であり、二次治療 (放射線/ホルモン療法) を必要とする HRPC 患者の亜集団を明らかにするためには、有用な予後バイオマーカーの開発が求められる。

本研究の目的は、HRPC 患者の PR により得られた前立腺ホルマリン固定パラフィン包埋 (formalin fixed paraffin embedded, FFPE) 標本を用いて、術後 BCR を起こした HRPC 患者における CR の新たな予後予測因子を検索・同定することである。

【方法】

日本医科大学付属病院泌尿器科にて RP を受けた HRPC 患者のうち、術後 BCR を経て CR を示した 21 人の患者 (CR 群) と、BCR 後 5 年以上 CR のない 46 人の非 CR 患者 (non-CR 群) を対象とした。これらの患者から RP によって採取された前立腺 FFPE 標本の癌部から total RNA を抽出した。まず、予後予測因子となる候補遺伝子を選定するため、CR 群の 3 サンプルを用いて RNA sequencing (RNA-seq) 解析を実施した。発現上位の遺伝子を候補予測因子として選定し、定量的 PCR (quantitative polymerase chain reaction, qPCR) によって CR 群と non-CR 群での発現レベルを比較した。次に CR 群で有意に発現の高かった遺伝子と予後との相関を明らかにするため、RP 後の臨床的無再発生存期間 (clinical recurrence-free survival, clinical RFS) 曲線を Kaplan-Meier 法にて作成し、log-rank 検定を用いて検討した。さらに、clinical RFS を転帰変数として多変量 Cox 比例ハザードモデル解析を行った。

【結果・考察】

CR 群の前立腺 FFPE 標本を用いた RNA-seq 解析の結果、標本内に上位発現している遺伝子に small nuclear RNA (snRNA) が多く含まれていることが明らかとなった。snRNA はイントロンスプライシングの際に 5' および 3' のイントロン/エクソン接合を認識するスプライソソームの RNA 構成要素として機能し、pre-mRNA のプロセッシングにおいて重要な役割を果たしている。最近、snRNA がいくつかの癌種において潜在的なバイオマーカーとして注目されているが、PC における snRNA の診断・予後に関するバイオマーカーとしての有用性については報告されていない。BCR 後の CR の予後予測因子の候補として snRNA に着目して qPCR 解析を行なった結果、snRNA RNU1-1/1-2 (遺伝子配列は同じであるが *RNU1-1* と *RNU1-2* からの遺伝子由来の可能性があるので RNU1-1/1-2 と表記) および *RNU4-1* の発現レベルが、CR 群において non-CR 群よりも有意に高いことが明らかになった。また、これらの snRNA は、RP 後に BCR を経験した HRPC 患者における clinical RFS と有意に相関していた。さらに、一般的な PC のリスク因子 (年齢、術前 PSA レベル、ISUP グレード、臨床病期、切除断端) を含めた多変量解析を行なった結果、snRNA RNU1-1/1-2 は RP 後の BCR を経験した HRPC 患者の clinical RFS についての独立した予後因子であった。

【結論】

PR による前立腺 FFPE 標本中の snRNA の発現解析は、RP 後 BCR を経験した HRPC 患者における CR の予後予測に有用な情報をもたらした。snRNA RNU1-1/1-2 が、RP 後 BCR を経験した HRPC 患者における clinical RFS の独立予後因子として役立つ可能性を示した。今回の知見は、PC 再発に snRNA の関与を示す新たな知見を提供するものである。