

アンドロゲン受容体を介した前立腺癌去勢抵抗性獲得のメカニズム

坂本 信一¹⁾、市川 智彦²⁾

1) 千葉大学大学院医学研究院 泌尿器科学 助教

2) 千葉大学大学院医学研究院 泌尿器科学 教授

Shinichi Sakamoto Tomohiko Ichikawa

Chiba University Graduate School of medicine

はじめに

前立腺組織の発生、増殖、癌化においてアンドロゲン受容体 (AR) が中心的な役割を担っている。主要な役割を担う AR における最も重要な制御因子としてテストステロンが存在する。テストステロンは、AR と結合することで AR が制御する様々な遺伝子の発現を制御している。限局性前立腺癌では、手術療法、放射線療法などが選択されるが、転移性前立腺癌における主な治療戦略は、テストステロンの濃度を下げるホルモン療法が主体となる。

去勢抵抗性前立腺癌 (Castration Resistant Prostate Cancer ; CRPC) とは、臨床的にはテストステロン (TST) が精巣を摘除したレベル (去勢レベル) まで低下している状態にも関わらずアンドロゲン遮断療法に抵抗性を示す癌の状態を示す。従来の去勢環境下のテストステロン濃度である、TST <50 ng/dl は、以前の Assay の感知限界濃度から定義されたものである。さらに低い TST 濃度の測定が可能となりつつあるなか、新たな去勢レベルの定義の重要性が示唆されている。また、近年、新規アンドロゲンを治療標的とした薬剤が開発されるなか、去勢抵抗性環境下におけるアンドロゲン受容体 (AR) の役割に注目が集まりつつある。今回、AR を中心とした去勢抵抗性獲得のメカニズムについて解説する。

去勢環境とは？

従来、去勢環境下 TST レベルは 50 ng/dL 以下であったが、この値自体は 40 年以上前に定義されたものであり、明確なエビデンスに基づいて設定したというより、むしろ、機械的な測定限界により定義されたものであった⁽¹⁾。近年の

Chemiluminescence や Mass Spectrometry を用いた測定方法により、さらに低い TST の値の測定が可能となった。新たな測定法にもとづく外科的去勢患者の血清 TST の中央値は、文献によりそれぞれ異なるが、およそ 15ng/dl~20ng/dL と報告されており、去勢レベルとして TST<20ng/dL が適切な新規カットオフとの議論も存在する⁽²⁾。アンドロゲン遮断療法における血清 TST 値と予後については、複数の報告を認める。血清 TST<32ng/dl の群において、有意に去勢抵抗性獲得までの期間の延長をみとめるものや⁽³⁾、血清 TST<30ng/dl の群において、生存期間の延長を認めるとの報告がある⁽⁴⁾。去勢環境の TST 濃度に関しては、LH-RH 単独療法と抗アンドロゲンを用いた Combined Androgen Blockade (CAB) とで異なる可能性も示唆されているなか、近年、我々も日本人において TST<20ng/dL の予後予測因子としての有用性を報告した⁽⁵⁾。今後、新規 AR 阻害剤の登場により、さらに低い TST 値に制御する重要性が示唆されつつある。

去勢抵抗性獲得と AR の関連について

Huggins らが前立腺癌に対するアンドロゲン遮断療法の有用性を提唱して以来、70 年以上経った現在でもホルモン療法は前立腺癌治療の上で主要な位置を占めている。近年、抗アンドロゲン薬、並びに、CYP-17 阻害薬なども開発されるなか、ホルモン依存性前立腺癌のみならず、Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC) の増殖においても、アンドロゲンレセプター (AR) の重要性が再認識されつつある。

AR を介した CRPC の発生機序としては、いくつか提唱されている (図 1)。大きく分けると、①AR 自体の変化により活性化する経路、②AR に間接的に作用する形で活性化する経路が存在する。

①AR の変化に伴い活性化する経路

AR とは

AR とは、Xq11-12 にコードされており、8 つのエクソンを有し、919 個のアミノ酸からなる 110kDa の蛋白である。エクソン 1 が N-terminal transactivation domain (NTD)、エクソン 2-3 が central DNA binding domain (DBD)、エクソン 4-8 が C-terminal ligand binding domain (LBD) をコードしている。LBD は、アンドロゲンや、Co-factor などと結合し、LBD の遺伝子変異や、欠損などにより AR の転写を抑制したり、活性化することが知られている (図 2)。

AR は、リガンドと結合しない状況では、HSP90 (Heat Shock protein 90)、HSP70 などの分子シャペロンと結合しており細胞質に存在する。テストステロンや DHT などと結合すると、AR の N 末端と C 末端が結合し、核へ移行する。そこで、AR

は、androgen-responsive elements (ARE) と結合する。この時に、FOXA 1、別名“Pioneer Factor”が、クロマチンと結合して、ARE と AR との結合を誘導する。そこで、共役因子、クロマチン修飾因子などと複合体を形成し、転写を活性化する。ビカルタミドと AR の複合体は、一時的にクロマチンと結合するが、活性型の共役因子との結合を誘導せず、むしろ、抑制型の共役因子との結合を誘導するといわれている。一方、エンザルタミドと結合した AR は、細胞質と核の何れにも存在するが、AR の N 末端と C 末端との結合が遮断され、クロマチンと AR の結合が阻害されているといわれている。

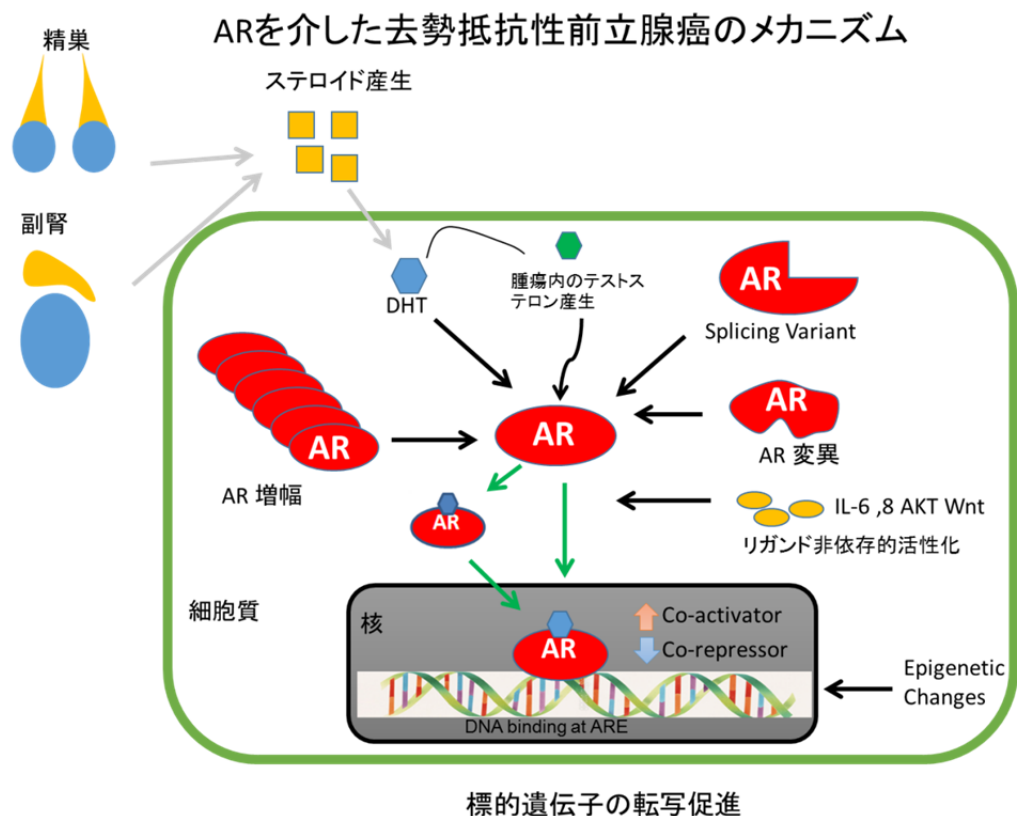


図 1 去勢抵抗性前立腺癌のメカニズム

CRPC のメカニズムとして図で示すように AR Amplification (AR の増幅)、AR Splicing Variant (スプライシングバリエント)、AR Mutation (AR の変異)、Ligand Independent Activation (リガンド非依存的活性)、Epigenetic Change (エピジェネティクスな変化) など複数の経路が存在する。

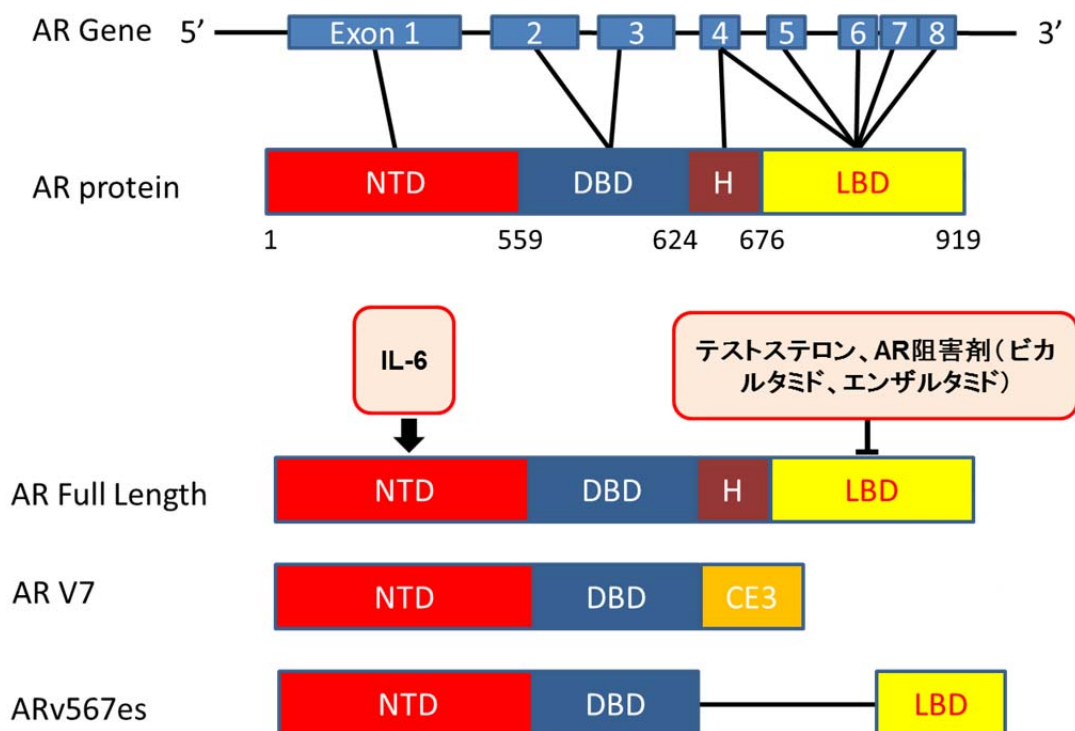


図2 AR と AR splicing variant
文献(35)より引用改変

AR は、8つのエクソンから構成され、エクソン1がN-terminal transactivation domain (NTD)、エクソン2-3がcentral DNA binding domain (DBD)、エクソン4-8がC-terminal ligand binding domain (LBD)をコードしている。LBDとDBDの間にHinge(H) Regionを有し、核への移行シグナルを担う。AR-V7は、Exon3以下を欠損しており、LBDを有しない代わりに16つのアミノ酸配列(CE3)を有しており常に活性された状態を保つ。ARv567esは、エクソン5-7が欠損しており、一部のLBDを有している。テストステロン、AR阻害剤であるビカルタミド、MDV3100等は、LBDに結合し、IL-6は、NTDに作用してリガンド非依存的活性を担う。

ARの増幅

限局性前立腺癌と比較して、CRPCにおいてARの増幅をより多く認めており、近年の次世代Sequenceを用いた多施設の解析では、ARの増幅がすべての遺伝子変異のなかで最も多く62.7%の症例において認めると報告されている⁽⁶⁾。ARは、

免疫染色レベルでも、遺伝子レベルの増幅においても～20%において認め、長期に渡る抗アンドロゲン療法の結果として誘導されると言われている。転移を有するCRPC患者のCirculating Tumor Cell (CTC) (38～63%)においてもARの増幅が報告されている⁽⁷⁾。実験レベルにおいても、7種類におけるCRPCのXenograftモデルを解析した結果、ARのみが共通して増幅する遺伝子であった。さらには、ARを強制発現させることにより、低アンドロゲン環境下におけるARの感受性を増強させていた⁽⁸⁾。ARの増幅により、抗アンドロゲン薬がアゴニストとして作用したり、共役因子の複合体を変化させることで、低濃度のアンドロゲン環境下におけるARの感受性を亢進することが示唆されている。

ARの遺伝子変異

ARの遺伝子変異は、近年の次世代Sequenceの解析のなかでも約20%のCRPCにおいて認めており⁽⁹⁾、当科にて解析したなかでもCRPC症例22検体中3例(13.6%)においてARの遺伝子異常を認めた⁽¹⁰⁾。遺伝子異常の多くは、Ligand Binding Domain (LBD)にみとめ(～40%)、次にN-Terminus Domain (NTD)(～37%)、DNA Binding Domain (DBD)(～9%)に存在することが知られておりこれまで100種類以上同定されている⁽¹¹⁾。特に有名なのがLNCaPにも存在するT877Aで、フルタミドに対してアゴニストとして作用する⁽¹²⁾。他には、ビカルタミドにより誘導されるW741C、W741L、W471L、また、コルチゾール、エストロゲン剤による誘導されるL701H、V715Mなど多くの遺伝子変異が存在する^(13, 14)。これらの異常は、低濃度環境下におけるアンドロゲンの感受性を亢進したり、ARの基質特異性を変化させ、抗アンドロゲン剤、エストロゲン剤などによっても阻害作用と逆にARを活性化することが示唆されている。近年、新規AR阻害剤であるエンザルタミドの抵抗性をもつARの変異としてF876Lが同定された⁽¹⁵⁾。ARに関する新規薬剤がさらに登場する中、今後、新たなARの遺伝子変異が同定されることが予測される。

ARのSplicing Variant

ARのSplicing Variantは、これまで約14種類ほど報告されており、その多くが、特にLBDが存在するC末端が欠如するようなSplicing Variantである。これらの多くは、リガンドに依存することなく恒常的に活性化されたARを誘導する。また、一部のVariantの発現は、腫瘍内アンドロゲンレベルの低下とともに、上昇することが知られており、低アンドロゲン環境下を補うかたちでVariant Formが発現する可能性も示唆されている。

近年、抗アンドロゲン剤抵抗性のメカニズムとして、AR-V7、ARv567esなどが

着目されている。これらのバリエーションは、リガンド結合部位を欠如しており、DHTによるリガンド結合なくしてARの活性が保たれており、去勢環境下におけるエンザルタミドやアビラテロンによる治療過程で発現が亢進することが報告されている^(16, 17)。一方、発現するレベルは、Full LengthのARと比較して非常に少ない(<1%)にも関わらず、去勢環境下における前立腺癌細胞の生存に寄与する可能性が示唆されている⁽¹⁶⁾。

近年、アビラテロンやエンザルタミド治療患者62例の血液中CTCを用いた解析において、AR-V7の陽性症例において、PSA Responseや、PSA非再発生存期間、画像学的非再発生存期間、全生存期間の低下などを報告している⁽¹⁸⁾。特に、AR-V7陽性症例における、アビラテロン、エンザルタミドに対するPSA Response Rateは0%であった。また、治療過程において、42例中6例(14.2%)において、AR-V7の新たな発現を認めている⁽¹⁸⁾。また、EfsthathiouらによるCRPC骨転移60症例の解析によると、エンザルタミド投与前後における骨髓生検を行った結果、投与時から耐性であった群と6カ月以上の長期有効例を比較すると、AR-V7の存在が耐性に寄与しており、長期有効例において、AR-V7発現している症例は、認めなかった⁽¹⁹⁾。また、前立腺癌患者から構築したXenograftモデルにおいて、ARv567esは、Full LengthのAR(ARf1)発現を亢進させ、ARの転写活性を促進させることで、去勢環境下における癌の増殖に関与していた。また、転移部位において、ARv567esの発現は亢進していた⁽²⁰⁾。また、transcription activator-like effector nuclease (TALEN)-mediated genome engineeringモデルをもちいた解析では、去勢抵抗性のメカニズムとして、AR遺伝子のRearrangementが起こり、結果として、ARf1の発現を低下させ、ARv567esの発現を亢進させることが明らかとなった。

②ARに間接的に作用する形で活性化する経路

リガンド非依存的ARの活性化

ARは、アンドロゲンが存在しない環境においてもHER2受容体やIL-6やPKAにより活性化される。これらは、リガンド非依存的なARの活性と言われている。

HER2受容体は、去勢抵抗性前立腺癌において発現亢進をみとめており、実験モデルにおいて、HER2受容体を強制発現させると、ARの活性や安定性を亢進することが報告されている。その下流に、Cdc42-associated tyrosine kinase Ack1が存在し、Ack1の活性化が、ARのY267のリン酸化を促進することが示唆されている。

HER2のほかにも、ARのシグナルは、様々なGrowth factor(EGFR, IGR-1R, IL-6R)などにより活性化され、去勢抵抗性に関与することが知られている。特に、IL-6は、STAT3をリン酸化し、ARのNTDを介してリガンド非依存的にARを活性化す

ることが報告されている⁽²¹⁾。また、IL-6 は、Osteoblast からも産生され、骨転移部位におけるリガンド非依存的な AR 活性を誘導することで、増殖能を促進することが示唆されている⁽²²⁾。また、ステロイドにより IL-6 の発現が低下することから、デキサメサゾンなどのステロイドを投与することは、CRPC 患者において AR のリガンド非依存的活性を抑制することが報告されている⁽²³⁾。このような、リガンド非依存的な AR の活性化は、AKT、MAPK、BRAF などの細胞生存シグナルを活性化することで、去勢環境下においても、細胞死から逃れることが示唆されている⁽⁸⁾。

Chromosomal rearrangement

近年、新たに Chromosomal rearrangement による AR 関連遺伝子の活性化が報告されている。中でも FOXA1 は、“pioneer factor “とされ、クロマチンの三次元構造を調節して、AR と ARE の結合を促進し、AR により制御される遺伝子の転写活性を亢進することから報告されている。CRPC において FOXA1 の発現を亢進することで、低アンドロゲン環境化における AR の機能の保持や、IGFBP-3 や UBE2C を介した細胞周期の制御をしていることが報告されている^(24, 25)。また、転移性 CRPC を含んだ前立腺癌臨床検体の exome sequencing により、3.4% (5 of 147) の症例に FOXA1 の変異をみとめ、AR のシグナルを抑制することで、腫瘍増殖を促進するといわれている⁽²⁶⁾。

TMPRSS2-ERG Gene Fusion

前立腺特異的で AR により誘導される TMPRSS2 と ETS 転写因子の融合は、非常に頻度が高く、約 50% の前立腺癌症例において認めることが報告されている。中でも、TMPRSS2 が最も結合する相手として、ERG (ETS-related gene) が挙げられ、ETV1、ETV4、ETV5 などがこれに続く。他の ETS Family の中でも、ERG と TMPRSS2 の遺伝子融合が多い理由として、3Mb 離れているものの、同じ染色体に存在することが挙げられる。一方、他の ETS 因子は、他の染色体に存在する。ERG の発現が亢進している症例の約 90% に ERG-TMPRSS2 の遺伝子融合を認めている⁽²⁶⁾。これらの癌化に伴う遺伝子融合により、アンドロゲンや AR のシグナルは、ETS factor の発現、並びに、Wnt シグナルに関与する Frizzled4 (FZD4) の発現を亢進させることで上皮間葉転換 EMT (Epithelial-mesenchymal transition) を誘導し、癌の浸潤、転移を促進するといわれている⁽²⁷⁾。Active Surveillance 中の患者において、ERG 陽性例で、再発が多いと報告され⁽²⁸⁾、この遺伝子融合は前立腺癌患者における尿中マーカーとしての有用性も報告されている⁽²⁹⁾。日本人前立腺癌症例に対しては、海外と比較してやや頻度が低下するものの 16~28% の症例に認めたと報告されている^(30, 31)。

AR 以外の最近注目されている遺伝子変異；BRCA1/2

近年、患者個々のオーダーメイドの治療の重要性が指摘される中、遺伝子変異の有無と治療薬の奏功性について興味深い報告を認めている。DNA 修復遺伝子の一つである BRCA1/2 の遺伝子変異は、前立腺癌の約 13% の症例において認めており、その変異があると、前立腺癌の発症リスクが最大 20 倍まで上昇することが報告されている⁽³²⁾。その様な BRCA1/2 の変異を有する患者に DNA 修復酵素である PARP の阻害剤 (Olaparib) を投与すると、50% の患者に効果的であり⁽³³⁾、更に、BRCA2 の欠損を認める患者には、100% 効果があったと報告されている⁽³⁴⁾。

最後に

これまで示した様に、様々な制御機構を介しながら AR は前立腺癌の進展を制御している。特に近年、AR の Splicing Variant の発現と去勢抵抗性のメカニズムに多くの注目が集まっている。また、BRCA のような AR と異なる遺伝子変異も一部の症例において認めており、治療標的としての有効性が示されている。今後、乳がん同様、前立腺癌においても、患者個々の AR の変異や Variant の発現や、AR 以外の遺伝子変異の発現プロファイルを元に治療戦略が構築されることが近い将来予想される。

【引用文献】

- (1) Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European urology*. [Practice Guideline Review]. 2014 Feb;65(2):467-79.
- (2) Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*. 2000 Dec 20;56(6):1021-4.
- (3) Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventos CX, Cecchini L, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *The Journal of urology*. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1290-5.
- (4) Bertaglia V, Tucci M, Fiori C, Aroasio E, Poggio M, Buttigliero C, et al. Effects of serum testosterone levels after 6 months of androgen deprivation therapy on the outcome of patients with prostate cancer. *Clinical genitourinary cancer*. 2013 Sep;11(3):325-30 e1.
- (5) Kamada S, Sakamoto S, Ando K, Muroi A, Fuse M, Kawamura K, et al. Nadir Testosterone after Long-Term Followup Predicts Prognosis in Patients with Prostate Cancer Treated with Combined Androgen Blockade. *J Urol*. 2015 Nov;194(5):1264-70.
- (6) Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell*. 2015 May 21;161(5):1215-28.
- (7) Shaffer DR, Leversha MA, Danila DC, Lin O, Gonzalez-Espinoza R, Gu B, et al. Circulating tumor cell analysis in patients with progressive castration-resistant prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2007 Apr 1;13(7):2023-9.
- (8) Chen Y, Sawyers CL, Scher HI. Targeting the androgen receptor pathway in prostate cancer. *Current opinion in pharmacology*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2008 Aug;8(4):440-8.

- (9) Beltran H, Yelensky R, Frampton GM, Park K, Downing SR, MacDonald TY, et al. Targeted next-generation sequencing of advanced prostate cancer identifies potential therapeutic targets and disease heterogeneity. *European urology*. [Evaluation Studies Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 May;63(5):920-6.
- (10) Suzuki H, Akakura K, Komiya A, Aida S, Akimoto S, Shimazaki J. Codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancer: relation to antiandrogen withdrawal syndrome. *The Prostate*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1996 Sep;29(3):153-8.
- (11) Gottlieb B, Beitel LK, Nadarajah A, Paliouras M, Trifiro M. The androgen receptor gene mutations database: 2012 update. *Human mutation*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012 May;33(5):887-94.
- (12) Gaddipati JP, McLeod DG, Heidenberg HB, Sesterhenn IA, Finger MJ, Moul JW, et al. Frequent detection of codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancers. *Cancer research*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1994 Jun 1;54(11):2861-4.
- (13) Veldscholte J, Ris-Stalpers C, Kuiper GG, Jenster G, Berrevoets C, Claassen E, et al. A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to anti-androgens. *Biochemical and biophysical research communications*. 1990 Dec 14;173(2):534-40.
- (14) Matias PM, Carrondo MA, Coelho R, Thomaz M, Zhao XY, Wegg A, et al. Structural basis for the glucocorticoid response in a mutant human androgen receptor (AR(ccr)) derived from an androgen-independent prostate cancer. *Journal of medicinal chemistry*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2002 Mar 28;45(7):1439-46.
- (15) Korpala M, Korn JM, Gao X, Rakiec DP, Ruddy DA, Doshi S, et al. An F876L mutation in androgen receptor confers genetic and phenotypic resistance to MDV3100 (enzalutamide). *Cancer discovery*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2013 Sep;3(9):1030-43.
- (16) Yu Z, Chen S, Sowalsky AG, Voznesensky OS, Mostaghel EA, Nelson PS, et al. Rapid induction of androgen receptor splice variants by androgen deprivation in prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. [Research Support, N.I.H., Extramural]. 2014 Mar 15;20(6):1590-600.

- (17) Hu R, Lu C, Mostaghel EA, Yegnasubramanian S, Gurel M, Tannahill C, et al. Distinct transcriptional programs mediated by the ligand-dependent full-length androgen receptor and its splice variants in castration-resistant prostate cancer. *Cancer research*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2012 Jul 15;72(14):3457-62.
- (18) Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *The New England journal of medicine*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2014 Sep 11;371(11):1028-38.
- (19) Efstathiou E, Titus M, Wen S, Hoang A, Karlou M, Ashe R, et al. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *European urology*. 2014 May 29.
- (20) Sun S, Sprenger CC, Vessella RL, Haugk K, Soriano K, Mostaghel EA, et al. Castration resistance in human prostate cancer is conferred by a frequently occurring androgen receptor splice variant. *The Journal of clinical investigation*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2010 Aug;120(8):2715-30.
- (21) Ueda T, Bruchofsky N, Sadar MD. Activation of the androgen receptor N-terminal domain by interleukin-6 via MAPK and STAT3 signal transduction pathways. *The Journal of biological chemistry*. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2002 Mar 1;277(9):7076-85.
- (22) Lu Y, Zhang J, Dai J, Dehne LA, Mizokami A, Yao Z, et al. Osteoblasts induce prostate cancer proliferation and PSA expression through interleukin-6-mediated activation of the androgen receptor. *Clinical & experimental metastasis*. [Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. 2004;21(5):399-408.
- (23) Akakura K, Suzuki H, Ueda T, Komiya A, Ichikawa T, Igarashi T, et al. Possible mechanism of dexamethasone therapy for prostate cancer: suppression of circulating level of interleukin-6. *The Prostate*. [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2003 Jul 1;56(2):106-9.
- (24) Wang Q, Li W, Zhang Y, Yuan X, Xu K, Yu J, et al. Androgen receptor regulates a distinct transcription program in androgen-independent prostate cancer. *Cell*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2009 Jul 23;138(2):245-56.

- (25) Imamura Y, Sakamoto S, Endo T, Utsumi T, Fuse M, Suyama T, et al. FOXA1 promotes tumor progression in prostate cancer via the insulin-like growth factor binding protein 3 pathway. *PloS one*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2012;7(8):e42456.
- (26) Grasso CS, Wu YM, Robinson DR, Cao X, Dhanasekaran SM, Khan AP, et al. The mutational landscape of lethal castration-resistant prostate cancer. *Nature*. [Research Support, N.I.H., Extramural Research Support, Non-U.S. Gov't Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. 2012 Jul 12;487(7406):239-43.
- (27) Gupta S, Iljin K, Sara H, Mpindi JP, Mirtti T, Vainio P, et al. FZD4 as a mediator of ERG oncogene-induced WNT signaling and epithelial-to-mesenchymal transition in human prostate cancer cells. *Cancer research*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2010 Sep 1;70(17):6735-45.
- (28) Berg KD, Vainer B, Thomsen FB, Roder MA, Gerds TA, Toft BG, et al. ERG Protein Expression in Diagnostic Specimens Is Associated with Increased Risk of Progression During Active Surveillance for Prostate Cancer. *European urology*. 2014 Mar 7.
- (29) Leyten GH, Hessels D, Jannink SA, Smit FP, de Jong H, Cornel EB, et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *European urology*. [Multicenter Study]. 2014 Mar;65(3):534-42.
- (30) Miyagi Y, Sasaki T, Fujinami K, Sano J, Senga Y, Miura T, et al. ETS family-associated gene fusions in Japanese prostate cancer: analysis of 194 radical prostatectomy samples. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* [Multicenter Study]. 2010 Nov;23(11):1492-8.
- (31) Magi-Galluzzi C, Tsusuki T, Elson P, Simmerman K, LaFargue C, Esgueva R, et al. TMPRSS2-ERG gene fusion prevalence and class are significantly different in prostate cancer of Caucasian, African-American and Japanese patients. *The Prostate*. 2011 Apr;71(5):489-97.
- (32) Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Aug 4;91(15):1310-6.
- (33) Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmana J, et al. Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 20;33(3):244-50.

- (34) Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Perez-Lopez R, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015 Oct 29;373(18):1697-708.
- (35) Shafi AA, Yen AE, Weigel NL. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. *Pharmacology & therapeutics*. [Review]. 2013 Dec;140(3):223-38.

アンドロゲン受容体を介した前立腺癌去勢抵抗性獲得のメカニズム

2016年6月3日発行

公益財団法人山口内分泌疾患研究振興財団

〒108-0023 東京都港区芝浦 2-15-6

E-Mail : office@yamaguchi-endocrine.org