

# AR陰性前立腺癌で発現する ST3GAL2関連ムチン

琉球大学 大学院医学研究科 腎泌尿器外科学講座  
非常勤講師 斎藤 誠一

2025年12月4日

AR: androgen receptor (アンドロゲン受容体)

## 従来技術とその問題点

既に実用化されている前立腺特異抗原(PSA)は、その血清レベルが前立腺癌の診断の他、再発・進行の監視に用いられているが、あくまでもアンドロゲン受容体(AR)陽性癌細胞の増殖状況に限られる。

前立腺特異抗原(PSA)はアンドロゲン受容体(AR)陰性前立腺癌からは産生されない、

そして、転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)ではアンドロゲン受容体(AR)陰性前立腺癌細胞が増えてくる、

等の問題があり、前立腺特異抗原(PSA)の血清レベルのみでは、アンドロゲン受容体(AR)陽性癌細胞に加え陰性癌細胞も増加する転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)の進行状況を把握できない。

PSA, prostate-specific antigen; AR, androgen receptor; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer

## 新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来の前立腺特異抗原(PSA)の問題点であった、アンドロゲン受容体(AR)陰性癌の増殖状況を把握できないという弱点を、アンドロゲン受容体(AR)陰性前立腺癌のマーカーを同定することにより、補完することに成功した。
- 従来の前立腺特異抗原(PSA)の血清レベルはアンドロゲン受容体(AR)陽性癌が大部分を占める転移性ホルモン感受性前立腺癌(mHSPC)での使用までは信頼性があった。新規マーカー同定によりアンドロゲン受容体陰性癌の増殖状況を把握できるようになり、陽性癌および陰性癌ともに増殖する転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)の進行状況を前立腺特異抗原とともに血清でモニターすることが可能となった。
- 本技術の適用により、定期的画像診断の必要性を削減できるため、画像検査コストが削減されることが期待される。

PSA, prostate-specific antigen; AR, androgen receptor; mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer

# 概要 1 : 前立腺癌

## 前立腺癌の特徴

前立腺癌は、未治療状態ではアンドロゲン受容体 (AR)陽性である。そのため、アンドロゲン受容体を標的とするホルモン療法が効果を示す。そして、転移で発見された未治療の前立腺癌は、転移性ホルモン感受性前立腺癌 (mHSPC)と呼ばれる。

前立腺癌の診断の他、再発、進行の指標として、前立腺特異抗原 (PSA)の血清レベルが用いられる。しかし、それで分かるのは、アンドロゲン受容体陽性前立腺癌の増殖状況であり、アンドロゲン受容体陰性前立腺癌の増殖状況を把握することはできない。

何故なら、前立腺特異抗原は、転写因子であるアンドロゲン受容体によって産生されるからである。

AR, androgen receptor; mHSPC, metastatic hormone-sensitive prostate cancer;  
PSA, prostate-specific antigen

## 概要 2 : 前立腺癌と治療

### 治療に伴う前立腺癌のアンドロゲン受容体変化

転移性ホルモン感受性前立腺癌 (mHSPC) に対しては、標準療法としてホルモン療法（アンドロゲン除去療法: ADT）が行われる。近年では、これにアンドロゲン受容体シグナル阻害薬（ARSI）や抗がん剤のドセタキセルを加えることもある。

ホルモン療法が効かなくなると、転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) と呼ばれる状態に移行し、強力なアンドロゲン受容体の標的薬であるアンドロゲン受容体シグナル阻害薬（ARSI）が多用される。するとこの標的薬から逃れるため、前立腺癌の約30%がアンドロゲン受容体を失う。これをアンドロゲン受容体陰性前立腺癌といい、陽性前立腺癌よりも悪性度が高い。

ADT, androgen-deprivation therapy; ARSI, androgen receptor signaling inhibitor; mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer

## 概要 3 : 去勢抵抗性前立腺癌の問題点と解決策

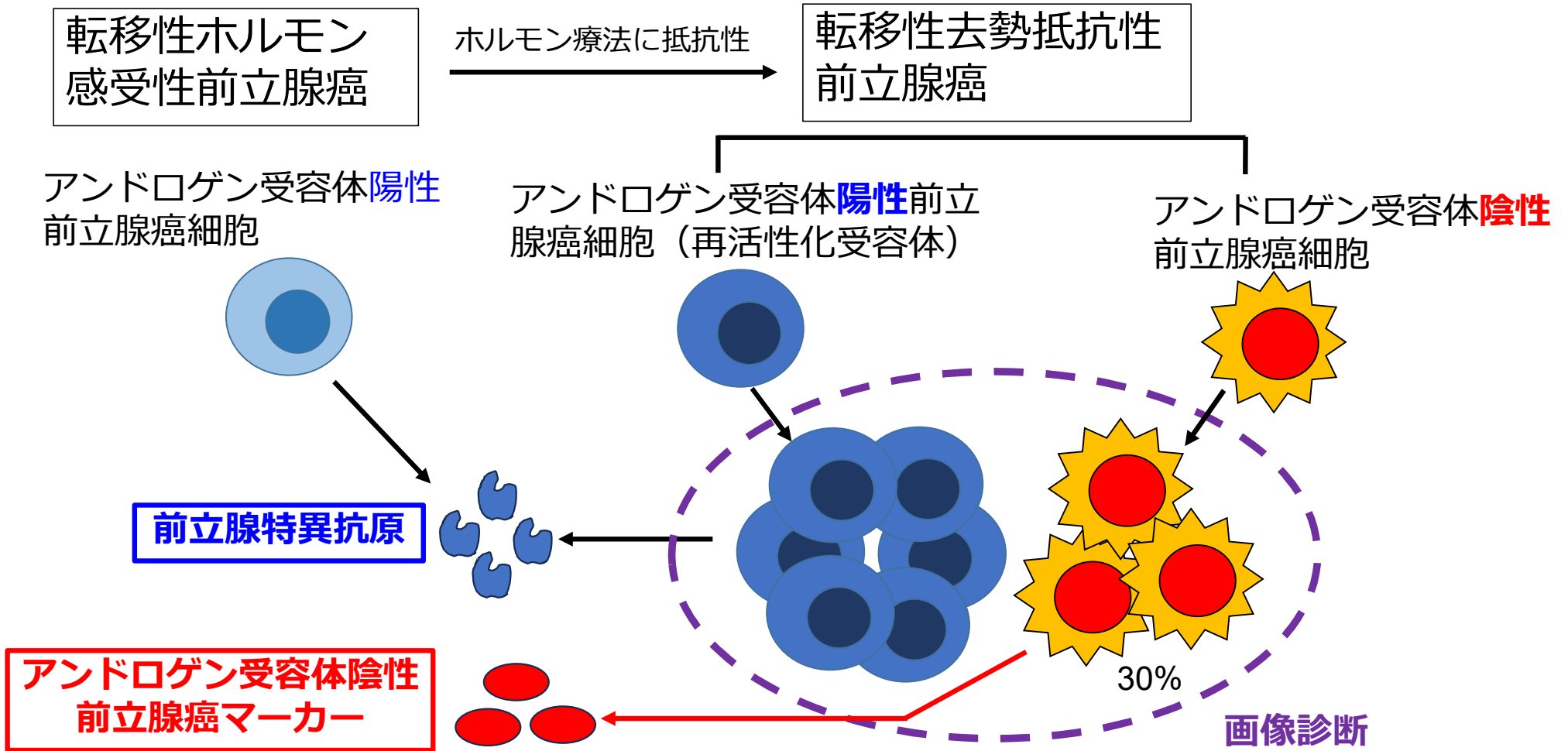
### 問題点と解決策としてのアンドロゲン受容体陰性癌マーカーの同定

転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC)は、アンドロゲン受容体(AR)陽性前立腺癌と陰性前立腺癌双方が、増殖する病態である。前立腺特異抗原 (PSA)はアンドロゲン受容体陰性前立腺癌の増殖状況を反映できないため、この血清レベルのみでは、転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC)の進行状況を反映し得ない。従って、現時点では、陽性・陰性癌いずれも捉えられる画像診断を定期的に行う必要がある。

陰性癌の血清マーカーの同定により、前立腺特異抗原 (PSA)との併用で転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC)の進行状況をリアルタイムで把握できるため、画像診断の必要性を減らし、患者、医療従事者、医療費の負担軽減につながる。

また、アンドロゲン受容体(AR)陰性癌は、アンドロゲン受容体(AR)を標的とするホルモン療法 (ADT)やアンドロゲン受容体シグナル阻害薬 (ARSI) は無効であり、抗がん剤タキサン (ドセタキセル、カバジタキセル) の適応となる。陰性癌の血清マーカーレベルは、タキサンの適応時期決定の一助になり得る。

# 概要 (図解)



# 背景：アンドロゲン受容体陰性前立腺癌 マーカー同定の基盤になる知見

## 初期胚特異抗原-4 とアンドロゲン受容体 (AR)発現の逆相関関係

初期胚特異抗原-4 (SSEA-4)の高発現の割合は、転移性去勢抵抗性前立腺癌症例 (mCRPC)において、著明に増加する。

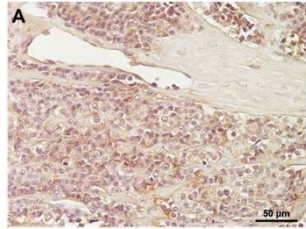
さらに、初期胚特異抗原-4 (SSEA-4)とアンドロゲン受容体 (AR)の発現は、前立腺癌細胞株および転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC)組織において、逆相関する。すなわち、初期胚特異抗原-4 (SSEA-4)はアンドロゲン受容体(AR)陰性癌細胞で発現する。

AR, androgen receptor; SSEA-4, stage-specific embryonic antigen-4;  
mCRPC, metastatic castration-resistant prostate cancer

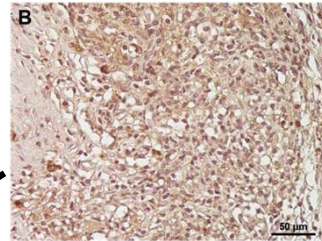
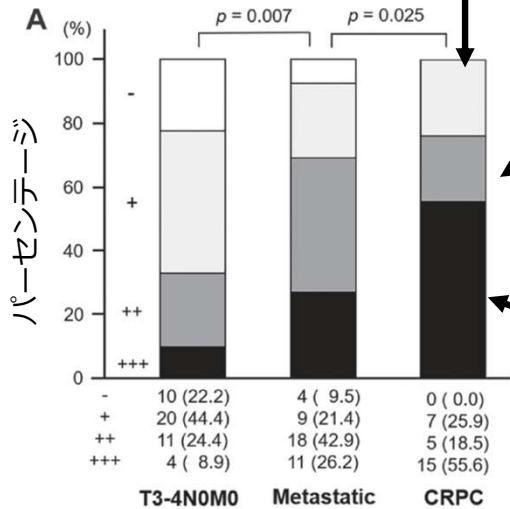
(Harada J, et al. Anticancer Res 41: 3327, 2021. )

# 去勢抵抗性前立腺癌組織における初期胚特異抗原-4発現及びアンドロゲン受容体との逆相関関係

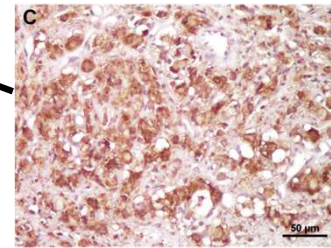
低発現



初期胚特異抗原-4の高発現の割合が、去勢抵抗性前立腺癌症例で著明に増加する（左パネル）。



中等度発現



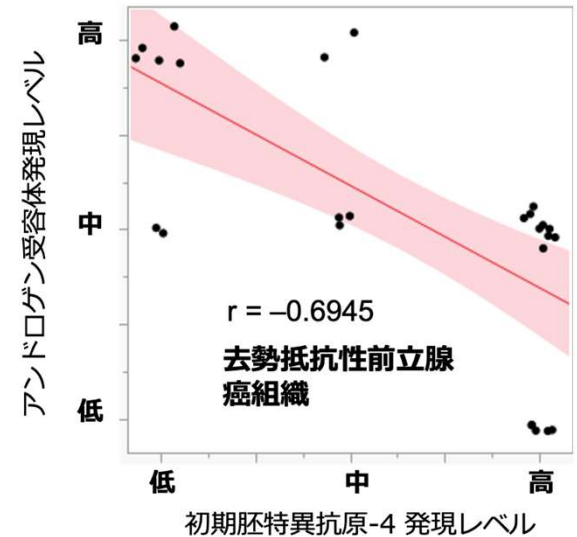
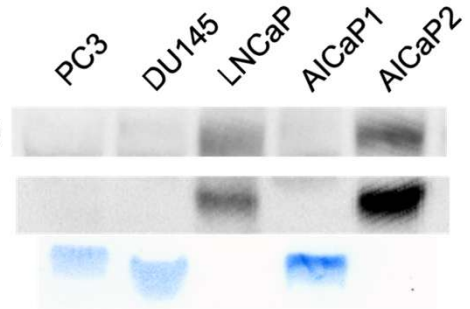
高発現

前立腺癌細胞株および去勢抵抗性前立腺癌で、初期胚特異抗原-4とアンドロゲン受容体の発現が逆相関関係にある（右パネル）。

アンドロゲン受容体 (AR)

前立腺特異抗原 (PSA)

初期胚特異抗原-4 (SSEA-4)



病期 (stage)の進行

(Harada J, et al. Anticancer Res 41: 3327, 2021. )

# アンドロゲン受容体陰性前立腺癌の マーカーを同定する戦略

仮説：アンドロゲン受容体(AR)陰性癌細胞で発現している初期胚特異抗原-4 (SSEA-4)と発現が同期する分子は、アンドロゲン受容体(AR)陰性癌細胞のマーカーになりうる。

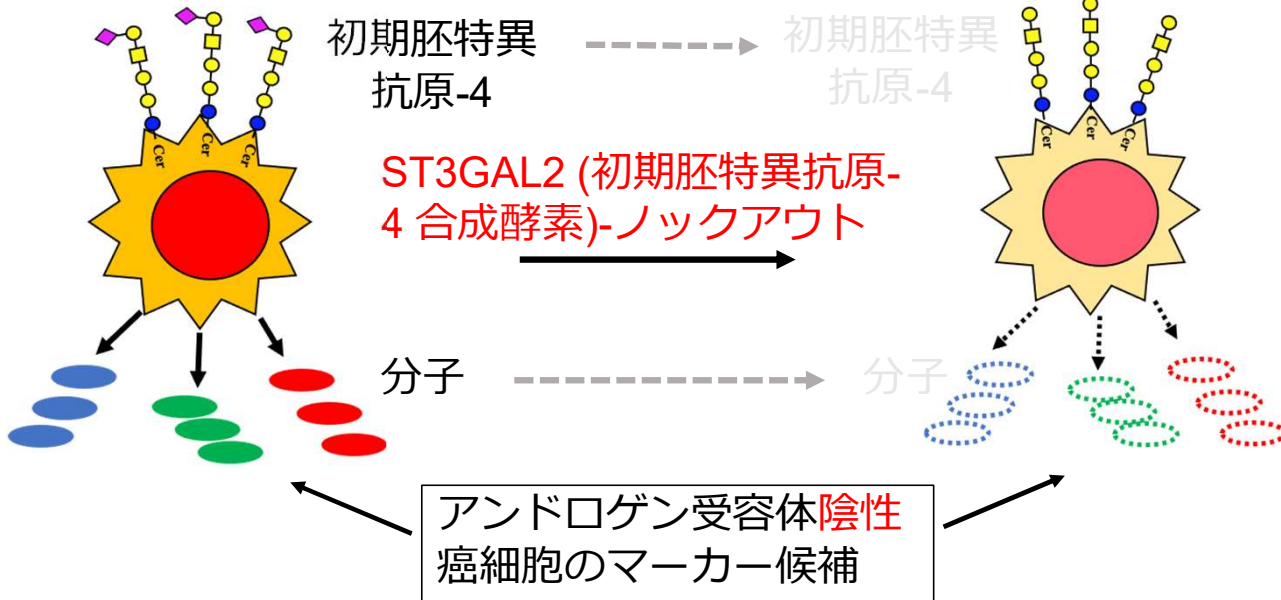
方法：そこで、初期胚特異抗原-4 (SSEA-4)の合成酵素であるアルファ2,3-シアル酸転移酵素のST3GAL2をノックアウトし、初期胚特異抗原-4 (SSEA-4)の消失に伴い下方制御される分子を探索した。ノックアウトはクリスパー・キャス9法 (CRISPR-Cas9法)によった。

AR, androgen receptor; SSEA-4, stage-specific embryonic antigen-4

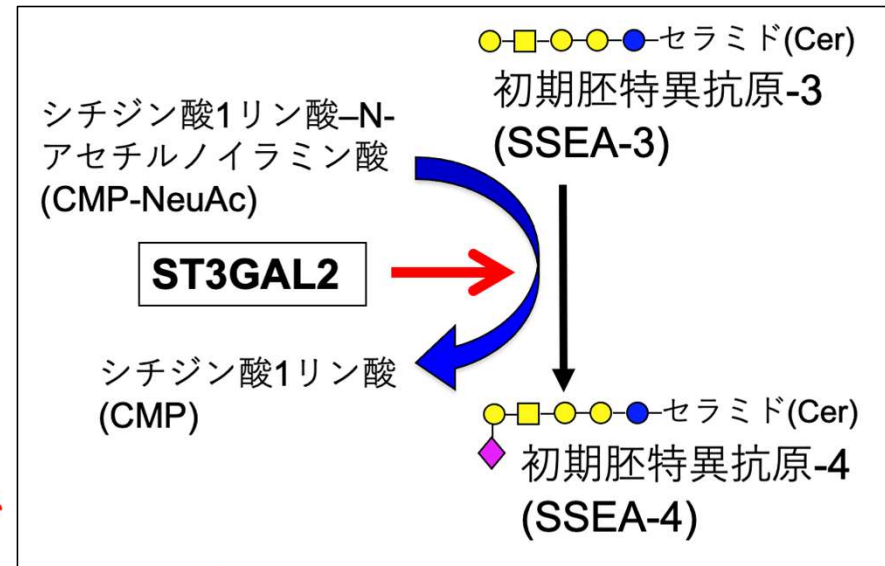
# アンドロゲン受容体陰性前立腺癌の マーカーを同定する戦略 (図説)

アンドロゲン受容体陰性前立腺  
癌細胞 (DU145)

ノックアウト  
クローン



ST3GAL2 は初期胚特異抗原-4の合成酵素である(斎藤, 他. J Biol Chem 2003)。

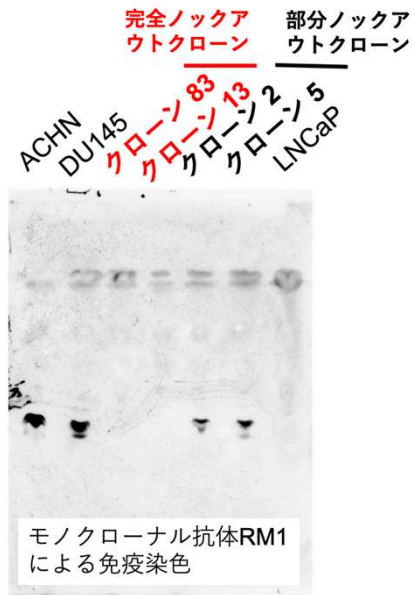


- グルコース (Glc)
- ガラクトース (Gal)
- N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)
- ◆ N-アセチルノイラミン酸 (NeuAc)

# ST3GAL2が発現制御する遺伝子は様々な生物学的課程に参与

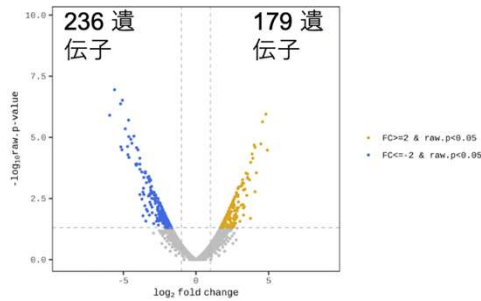
## ST3GAL2ノックアウトクローンでの初期胚特異抗原-4の消失と遺伝子変化

初期胚特異抗原-4 →

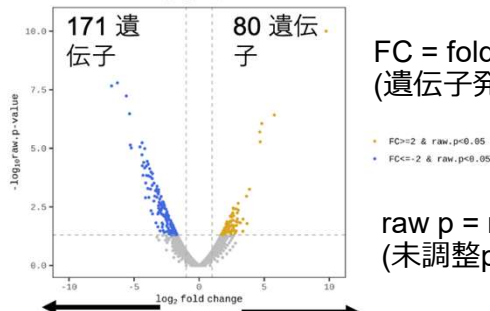


ノックアウトクローンの遺伝子発現はコントロール (DU145) のそれと比較

コントロールと比較したノックアウトクローン83の遺伝子発現変化



コントロールと比較したノックアウトクローン13の遺伝子発現変化



FC = fold change (遺伝子発現比)

raw p = raw probability (未調整p値)

← 下方制御      上方制御 →

## 遺伝子セット濃縮解析 (Gene set enrichment analysis [GSEA])

- 代謝
- 遺伝情報処理
- 環境情報処理
- 細胞生命活動
- 生体システム
- ヒトの疾患

サイトカイン-サイトカイン受容体相互作用

がんのシグナル経路

軸索誘導

代謝経路

神経活性リガンド-受容体相互作用

基底細胞がん

Hippoシグナル伝達経路

肝細胞がん

ウイルス蛋白とサイトカイン及びサイトカイン受容体相互作用

Wntシグナル伝達経路

TNFシグナル伝達経路

グルタチオン代謝

がんのプロテオグリカン

アルギニンとプロリン代謝

胃がん

ヒトパピローマウイルス感染

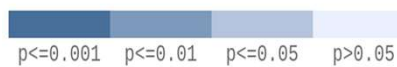
乳がん

幹細胞の多能性を調整するシグナル伝達

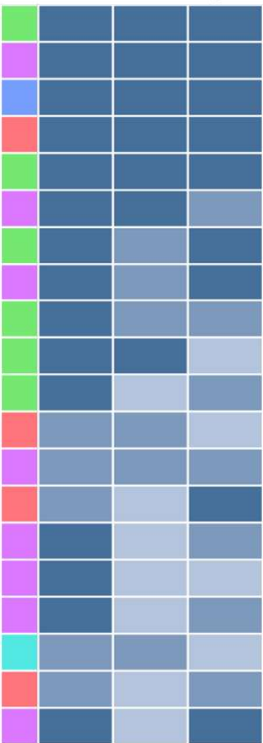
アラキドン酸代謝

アルコール依存症

エンリッチメント解析 p値



統合解析  
クローン13  
クローン83

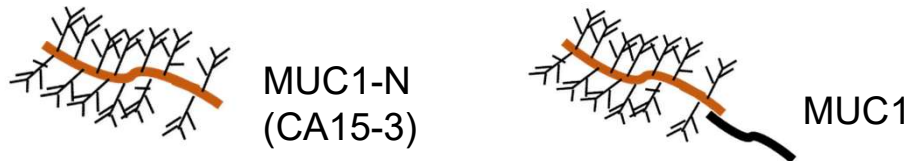


# ST3GAL2ノックアウトで下方制御された癌関連遺伝子の例とムチンのMUC1及びMUC16（後述）

ノックアウトクローンでmRNA発現が  
下方制御された癌関連遺伝子の例

がん関連遺伝子	クローン 83	クローン 13
<b>MUC1</b>	<b>-33.5</b>	<b>-18.2</b>
<b>MUC16</b>	<b>-14.6</b>	<b>-6.4</b>
GIPC3	-26.2	-39.1
DHX58	-16.7	-37.1
NTSR1	-7.4	-19.0
EMP1	-4.4	-5.9

数字はコントロールと比較した発現比を表す。マイナス(-)は下方制御されたことを意味する。

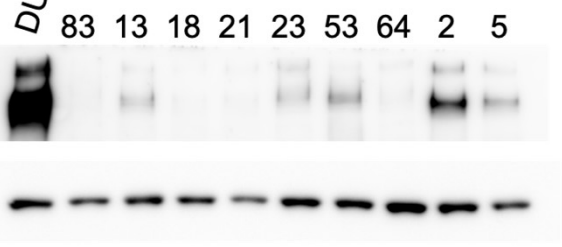


MUC1-Nは細胞外にシェディングされ、血流中に放出されるため、MUC1に着目した。

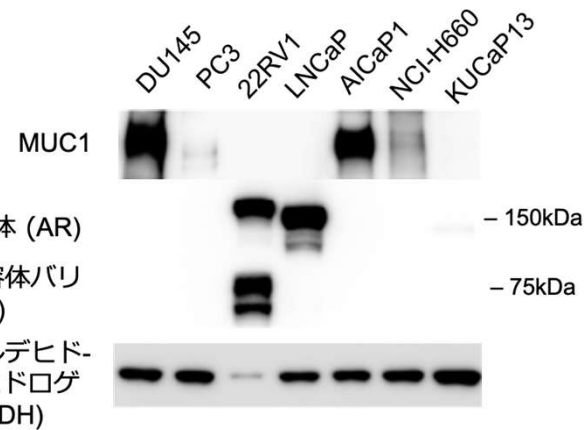
MUC1はST3GAL2ノックアウトにより著明に下方制御される。すなわち、ST3GAL2はMUC1を上方制御している。

下記数字：クローン番号  
ST3GAL2-完全ノックアウトクローン      部分ノックアウトクローン

MUC1 (CA15-3)  
グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH)



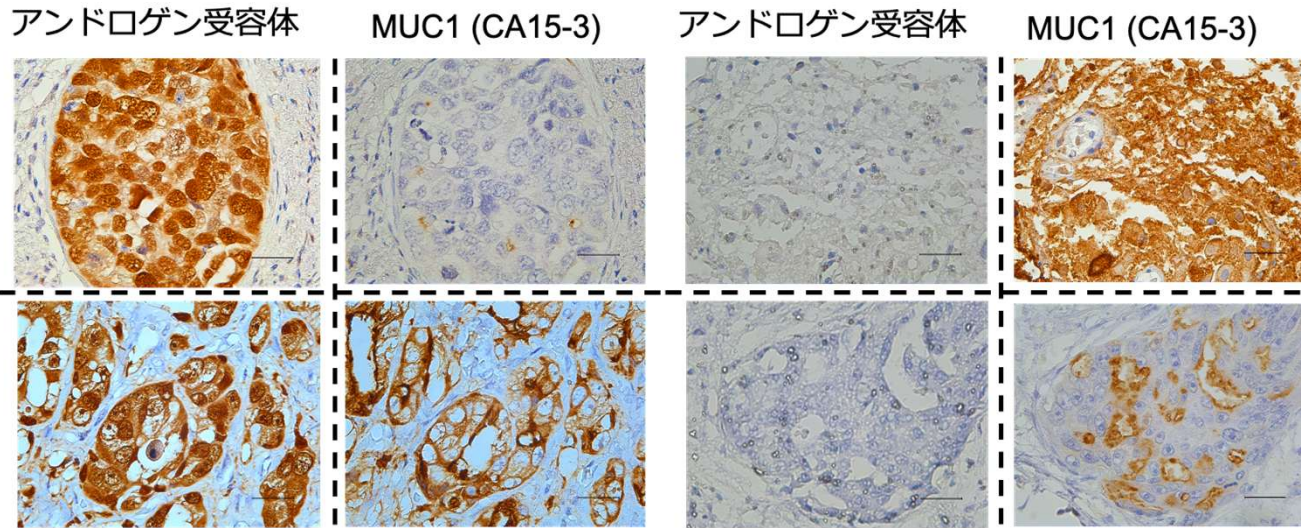
MUC1はアンドロゲン受容体陰性細胞株の一部で発現するが、陽性細胞株では発現していない。



アンドロゲン受容体 (AR)      - 150kDa  
アンドロゲン受容体バリエーション7 (AR-V7)      - 75kDa  
グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH)

# MUC1は去勢抵抗性前立腺癌組織のアンドロゲン陰性前立腺癌細胞に発現し、アンドロゲン受容体発現とは独立している（逆相関関係がある）

免疫染色例



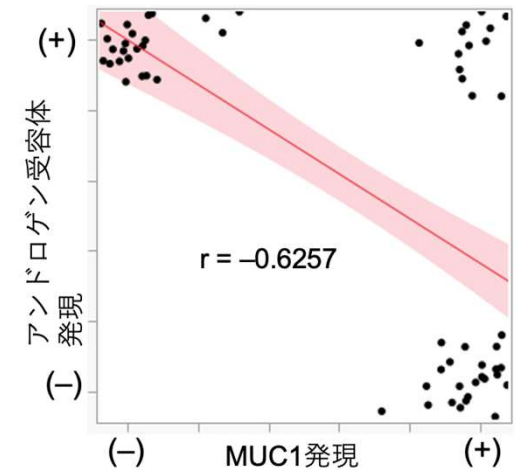
全てのアンドロゲン受容体陰性部位でMUC1は陽性である。さらに、アンドロゲン受容体陰性前立腺癌細胞における平均MUC1発現率は約60%である。

アンドロゲン受容体とMUC1発現は独立関係にある

転移性去勢抵抗性前立腺癌20症例の前立腺組織切片でのアンドロゲン受容体とMUC1の発現関係（無作為に選択した100部位で評価：各切片より5部位）

		MUC1	
		陽性	陰性
アンドロゲン受容体	陽性	23	37
	陰性	40	0

陽性判定：陽性細胞が5%以上を占める； $p < 0.0001$ （カイニ乗テスト）

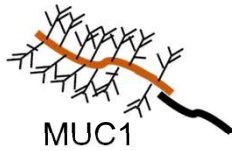


アンドロゲン受容体とMUC1発現は逆相関関係にある

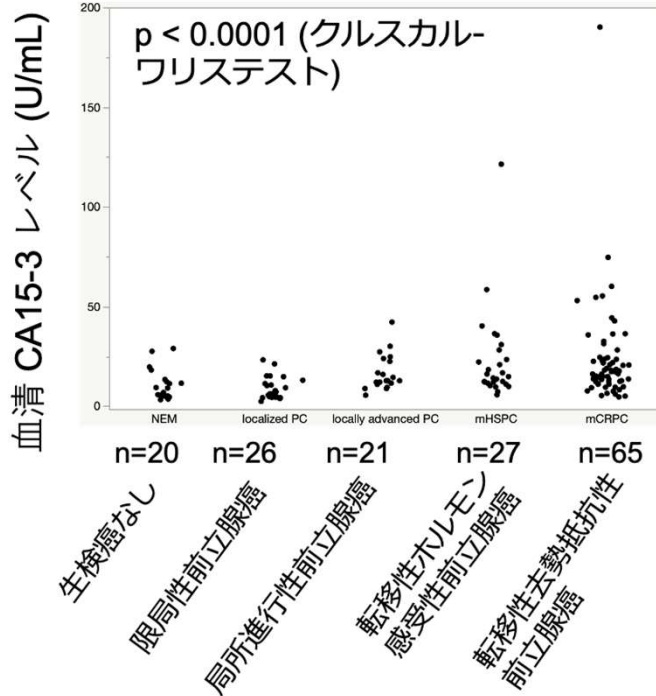
# 血清CA15-3レベル：病期別レベル及び転移性去勢抵抗性前立腺癌の全生存率との関連



MUC1-N (CA15-3)



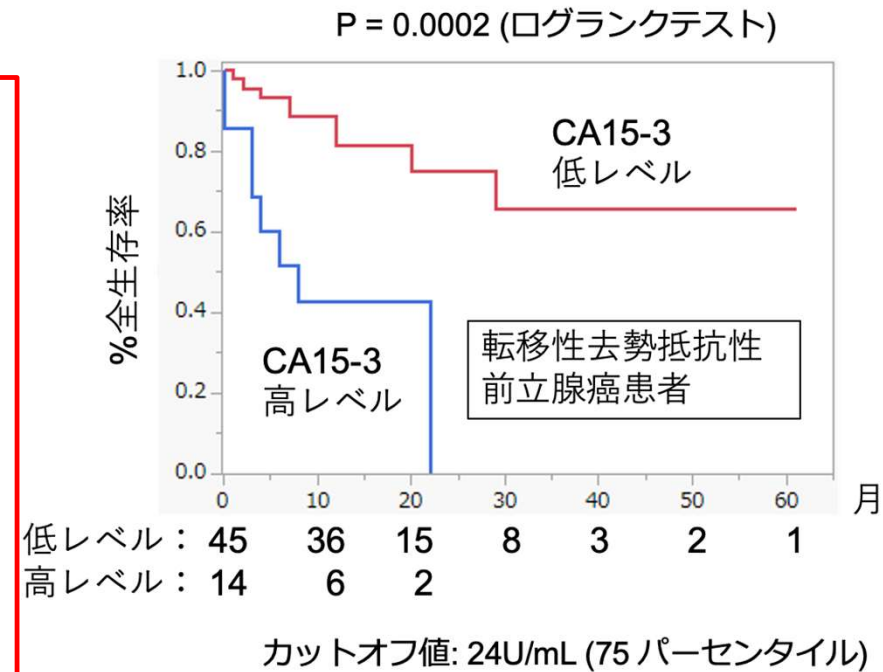
MUC1



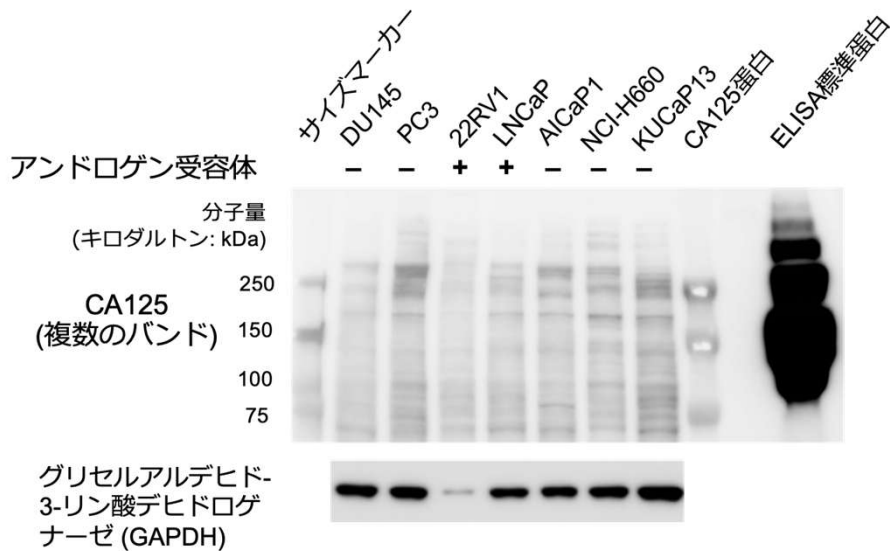
血清CA15-3レベルは病期の進行とともに徐々に上昇していき、転移性去勢抵抗性前立腺癌患者で最も高値になる。

また、血清CA15-3レベルは転移性去勢抵抗性前立腺癌患者の全生存率に有意に関連している。これらの結果は、MUC1が癌の特性 (cancer hallmark) の駆動力であるという知見と一致する。

癌の特性とは、多能性、上皮間葉転換、浸潤、増殖、炎症、薬剤耐性、等を指す。

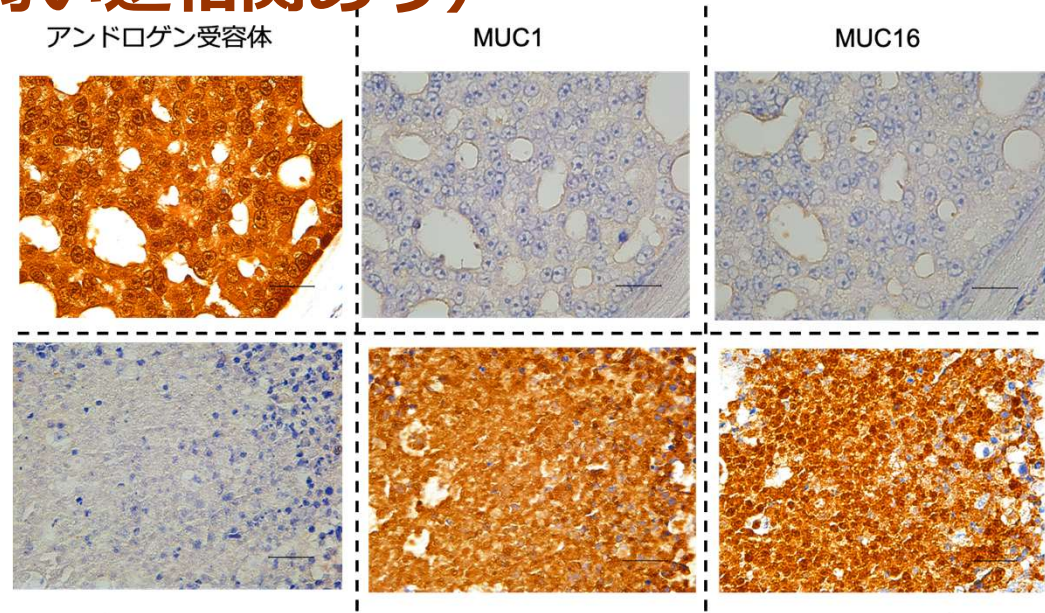


# MUC16 (CA125)は去勢抵抗性前立腺癌組織のアンドロゲン受容体陰性前立腺癌細胞に発現し、アンドロゲン受容体発現とは独立している（弱い逆相関あり）



略語の説明：ELISA, 酵素結合免疫吸着測定法

CA125はMUC16の抗体反応エピトープを指す。前立腺癌細胞株では、複数のバンドに反応する。MUC16はムチンの中で最も巨大 (20メガダルトン) で、ヒトの中でも二番目に大きく、糖鎖が非常に多く結合していることと相まって、MUC16との反応性に問題がある可能性は否定できない。

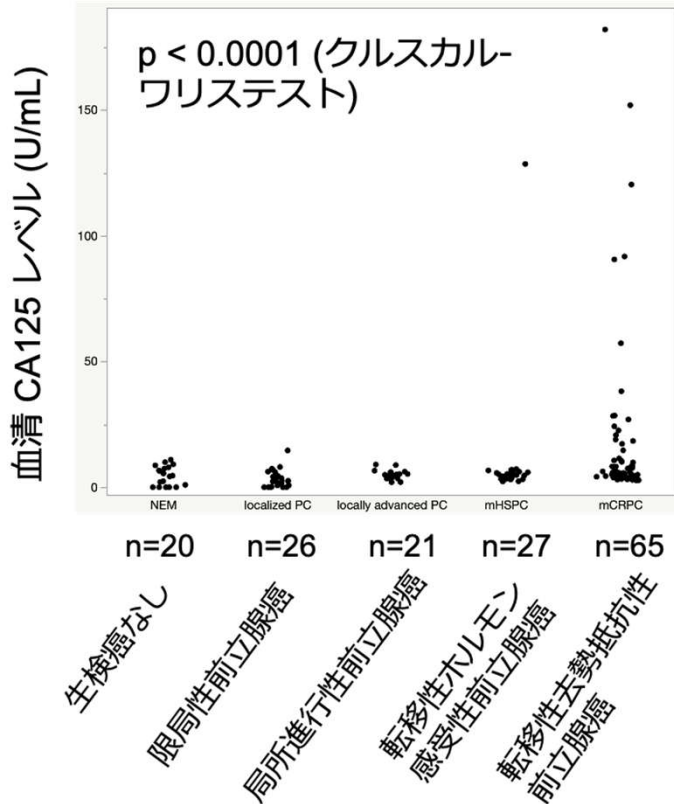


免疫染色例

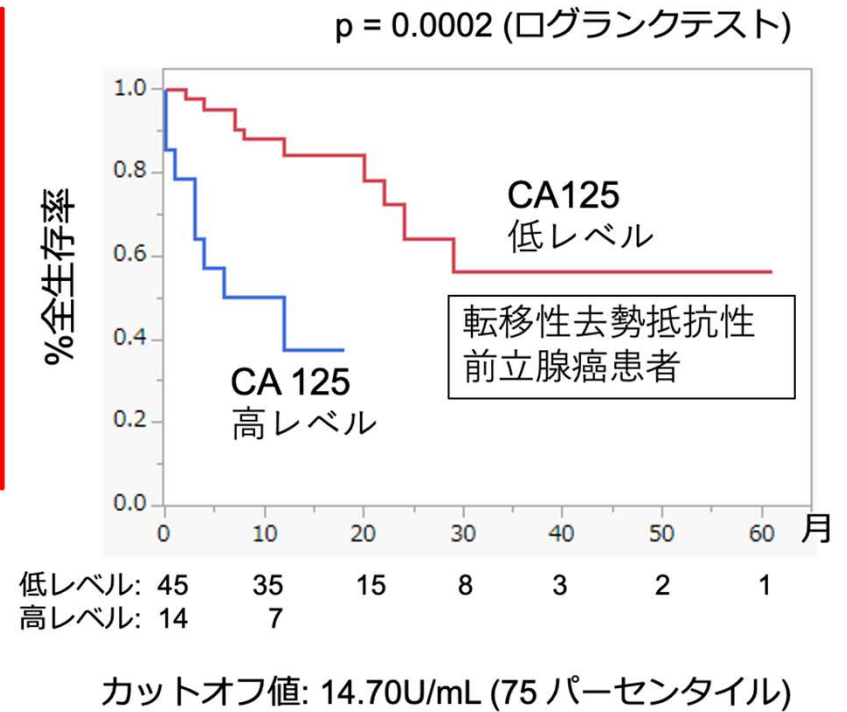
		CA125	
		陽性	陰性
アンドロゲン受容体	陽性	3	57
	陰性	10	30
p = 0.0036 (カイ二乗テスト)			

アンドロゲン受容体とCA125発現は独立し、弱い逆相関 ( $r = -0.2913$ )あり。アンドロゲン受容体陰性部位でのCA125の陽性率は、10/40部位 (25%)。

# 独立血清CA125レベル：病期別レベル及び転移性去勢抵抗性前立腺癌患者の全生存率との関連



血清CA125レベルが高い(カットオフ値14.60U/mLに設定)のは、殆どが転移性去勢抵抗性前立腺癌患者で65例中17例(26%)であった。また転移性ホルモン感受性前立腺癌で血清レベルの高かった1例は2ヶ月後に「去勢抵抗性」へと進行しており、血清CA125レベルは「去勢抵抗性」への移行診断に用いられる可能性がある。



## ST3GAL2関連ムチン：まとめ

- MUC1は転移性前立腺癌患者20例の前立腺組織においてアンドロゲン受容体陰性部位全てに陽性であり(40/40部位)、陰性癌細胞における平均発現率は約60%でアンドロゲン受容体陰性癌細胞のマーカーといえる。両者の発現関係は独立しており、また、MUC1とアンドロゲン受容体の間には逆相関関係が見られる。
- MUC1の発現レベルは、転移性去勢抵抗性前立腺癌患者の予後に関連する。これは、MUC1が癌の特性(多能性、上皮間葉転換、浸潤、増殖、炎症、薬剤耐性、等)の駆動力であるという知見とも関係している。
- MUC16 (CA125)は組織学的にアンドロゲン受容体陰性細胞には発現しているが、アンドロゲン受容体陰性部位における発現率は低い(10/40部位)。両者の発現は独立しており、弱い逆相関関係が見られる。
- 血清CA125レベルが高いのは(カットオフ値14.60U/mLに設定)殆どが去勢抵抗性前立腺癌患者であり、26%(17/65例)で高値であった。また、転移性ホルモン感受性前立腺癌患者でレベルの高かった1例は2ヶ月後に「去勢抵抗性」へと移行していた。「去勢抵抗性」の診断における科学的根拠に基づいた客観的基準はなく、血清CA125レベルは、「去勢抵抗性」への移行診断の基準の一つとして利用できる可能性がある。
- 血清CA125レベルも去勢抵抗性前立腺癌患者の予後に関連する。MUC16はMUC1と同様に悪性度に関連しているためと考えられる。

## 想定される用途

- 本技術の特徴を生かすためには、アンドロゲン陰性前立腺癌細胞が増加してくる転移性去勢抵抗性前立腺癌患者において、血清CA15-3と前立腺特異抗原とを併用することで、血清のみでリアルタイムに去勢抵抗性前立腺の進行状況を把握できるとともに、画像診断の必要性を減少させることができる。
- 血清CA15-3レベルは、アンドロゲン標的治療が無効なアンドロゲン陰性前立腺癌細胞の増殖状況を示すため、抗がん剤のタキサン適応の指標として用いられる可能性がある。
- 上記以外に、血清CA125レベルは、「去勢抵抗性」への移行診断の客観的な基準を与える可能性がある。
- 血清CA15-3、CA125ともに、去勢抵抗性前立腺癌患者の予後判定に用いられる。
- 将来的には、ST3GAL2がMUC1を含めた数多くのがん関連遺伝子の発現に関与していることに着目すると、診断のみにとどまらず、ST3GAL2の制御によるがん治療法に展開することも可能と思われる。

## 実用化に向けた課題

- 現在、血清CA15-3, CA125について酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) によりがん患者血清でのレベル測定が可能なところまで開発済み。
- しかし、高悪性度の癌で発現し、糖鎖も変化するMUC1 (CA15-3), MUC16 (CA125)への特異性の高い抗体開発の点が未解決である。
- 今後、多数の去勢抵抗性前立腺癌症例について実験データを取得し、血清診断に適用していく場合の条件設定を行っていく。
- 実用化に向けて、一度に多数血清の測定ができるよう技術を確立する必要もあり。

## 社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
基礎研究	・ST3GAL2が発現制御する遺伝子(数多くの癌関連遺伝子を含む)の同定が完了	
現在	・前立腺癌患者血清でのムチン(MUC1 [CA15-3], MUC16 [CA125])の測定が実現	
2年後	・高悪性度癌で出現する糖鎖の異なるムチンに対するモノクローナル抗体作成の進展	抗体作成費用のため研究資金獲得、または企業と共同研究
3年後	<ul style="list-style-type: none"> <li>・多数症例での血清ムチン測定の臨床的有用性を確認</li> <li>・血清ムチン測定が転移性去勢抵抗性前立腺癌における画像診断の必要性を減らせるか</li> <li>・血清ムチンレベルがタキサンの適応時期を決定できるか</li> <li>・血清CA125レベルが去勢抵抗性前立腺癌への移行診断に有用か</li> </ul>	サンプル提供が実現
5年後	・保険収載を目指す	企業と共同研究

## 企業への期待

- 未解決の高悪性度癌で発現するムチンに対する特異性の高い抗体開発については、スクリーニングの工夫により克服できると考えている。
- 患者の血清を多数同時測定できる技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- また、高悪性度癌の診断薬を開発中の企業、癌治療分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

## 企業への貢献、PRポイント

- 本技術は去勢抵抗性前立腺癌においてアンドロゲン陰性前立腺癌の増加を検出する診断薬として認可される可能性があり、画像診断に代わって多くの患者に適応されることが予想されるため、それにより企業に貢献できると考えている。
- 本技術の導入にあたり必要な追加実験を行うことで科学的な裏付けを行うことが可能。
- 本格導入にあたっての技術指導等

## 本技術に関する知的財産権

出願中

- 発明の名称 : 前立腺癌のための血清マーカー
- 出願番号 : 特願2024-082366
- 出願人 : 琉球大学
- 発明者 : 斎藤誠一、仲西昌太郎、須田哲司

## 産学連携の経歴

- 2005年-2007年 JST 大学発ベンチャー創出推進  
平成17年度課題「スフィンゴリピッドの大概診断薬・  
治療薬への開発」事業に採択（斎藤誠一：分担）

# お問い合わせ先

琉球大学

知創推進部 研究推進課 産学連携推進係

T E L 098 – 895 – 8031

e-mail [sangaku@acs.u-ryukyu.ac.jp](mailto:sangaku@acs.u-ryukyu.ac.jp)