

Elevated Tumor-Associated Androgen Receptor Activity Correlates with Poor Immune Infiltration and Immunotherapy Response across Cancer Types.Hu YM, Zhao F, Graff JN, et al. *Cancer Res Commun.* 2026;6:17-35.**要旨**

Androgen receptor (AR)は ligand である androgen と結合後、核内へ移行し標的遺伝子の転写調節に関与する。AR は発達や内分泌機能における役割だけでなく、前立腺、筋肉、脂肪組織、骨、心血管系、神経系、免疫系細胞など幅広い細胞や組織で発現し、重要な生理学的効果を担っている。過去3年間に AR に関連する多くの知見が発見され、AR シグナル伝達は AR 応答性腫瘍に限らず免疫細胞浸潤を制限する可能性があることが示唆されている。そこで筆者らは全癌腫における AR の果たす役割を明らかにしようと試みた。

TCGA の 33 癌腫における Bulk RNA-seq data と臨床 data を、Genotype-Tissue Expression (GTEx)から成人体組織の Bulk RNA-seq data を、Enzalutamide で治療された転移性去勢抵抗性前立腺癌 21 例の治療前後の腫瘍 RNA-seq data、ICI に対する反応性 data 付の治療前腫瘍由来 RNA-seq data、前立腺癌の single-cell RNA-seq atlas data、蛋白発現は MMTERT trial dataset からそれぞれ取得された。

遺伝子発現 data をそれぞれ公開 database から集積し、seq data から edgR を用いて TPM 値を取得後に対数化し、下流の解析に用いた。TCGA cohort から AR・ER・PgR 活性を VIPER R package により算出し、各活性と無増悪期間(PFI)および全生存期間(OS)を単変量 Cox proportional hazards model により評価した。Pearson 相関分析により TCGA cohort から AR 活性と相関する 31 遺伝子を同定し、clusterProfiler を用いて Gene Ontology 解析と Reactome 解析を行った。免疫細胞 deconvolution である TIMER 解析を用いて TCGA cohort における B-cell、CD4-T-cell、CD8-T-cell、好中球、マクロファージ、および骨髄系樹状細胞の浸潤状態を推定した。また、GSVA R package を用いて ssGSEA 解析を行い、28 種の免疫細胞の浸潤度合を推定した。ICI の反応性および予後予測効果の知られている遺伝子発現 signature と AR 活性の相関関係を検討した。Enzalutamide で治療された転移性去勢抵抗性前立腺癌 21 例の治療前後の腫瘍 RNA-seq data を用いて同様の解析を行った。ICI に対する反応性 data 付の治療前腫瘍由来 RNA-seq dataset を用いて、ICI の反応性および予後予測効果の知られている遺伝子発現 signature と AR 活性との相関関係および ICI への反応性を検討した。single-cell RNA-seq atlas data を用いて上皮成分と AR 活性の関係や浸潤細胞との関係を検討した。MMTERT trial dataset を用いて AR 蛋白発現と CD45 および CD4 の発現の相関を検討した。最後に 2 症例に対して AR, CD45, CD4 の免疫組織化学的染色を行った。

結果の詳細は figure の横に記述してある。なお、ssGSEA 解析結果は論旨が分岐するため割愛したが、TIMER 解析と同様の結果が得られている。ER, PgR 活性における各種解析は補図で示されているが大量にあるためその多くは割愛する。

Take Home Message

1. 腫瘍における AR 活性は性別、腫瘍種を問わず免疫細胞浸潤および ICI への反応性に関して負の相関を示す。
2. 簡単な bioinformatics さえ出来れば、分子生物学的解析部分を全て公開 dataset で行い、ここまで検討する事も可能である。