

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09145

研究課題名（和文）前立腺癌監視療法における治療指針決定マーカーの開発

研究課題名（英文）Development of artifact-less and treatment decision maker focusing on prostate cancer men undergoing active surveillance therapy

研究代表者

沖原 宏治 (Okihara, Koji)

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授

研究者番号：80285270

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：前立腺内部の3次元位置が認識可能な、imaging artifact-less makerを開発した。本マーカーを用いた人間を対象とした臨床応用を目的とし、開発したmarkerの非臨床実験を行った。具体的にはファントム、イヌを用いた動物実験を施行しmultiparametric MRIや経直腸的超音波断層法を用いて、上市金属markerとの画像比較試験を施行し、開発markerの優位性を実証した。監視療法への臨床使用（製造化）を目的として、PMDAの対面助言を行い、今後必要な非臨床試験の概要を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前立腺癌診断に頻用されるMRI・超音波・CT全てでアーチファクトレスなマーカーは本開発品のみであり、日本発のシーズに基づく本マーカーの製品化が、世界的な前立腺癌の治療の変革に不可欠なツールとなる。

研究成果の概要（英文）：The key to determining the guideline for the continuation of monitoring of prostate cancer surveillance patients or the transition to curative treatment is the progression of prostate cancer lesions diagnosed by needle biopsy at the time of decision on surveillance therapy. We have developed an imaging artifact-less maker that can recognize the three-dimensional position inside the prostate. A non-clinical experiment of the developed marker was conducted for the purpose of clinical application of this marker to humans. Specifically, we conducted animal experiments using phantoms and dogs, and conducted image comparison tests with the market metal marker using multiparametric MRI and transrectal ultrasonic tomography, demonstrating the superiority of the development marker. For the purpose of clinical use (manufacturing) in surveillance therapy, PMDA provided face-to-face advice and established the outline of non-clinical studies required in the future.

研究分野：泌尿器科学 放射線腫瘍学

キーワード：前立腺癌 監視療法 局所療法 マーカー アーチファクト 穿刺針

1. 研究開始当初の背景

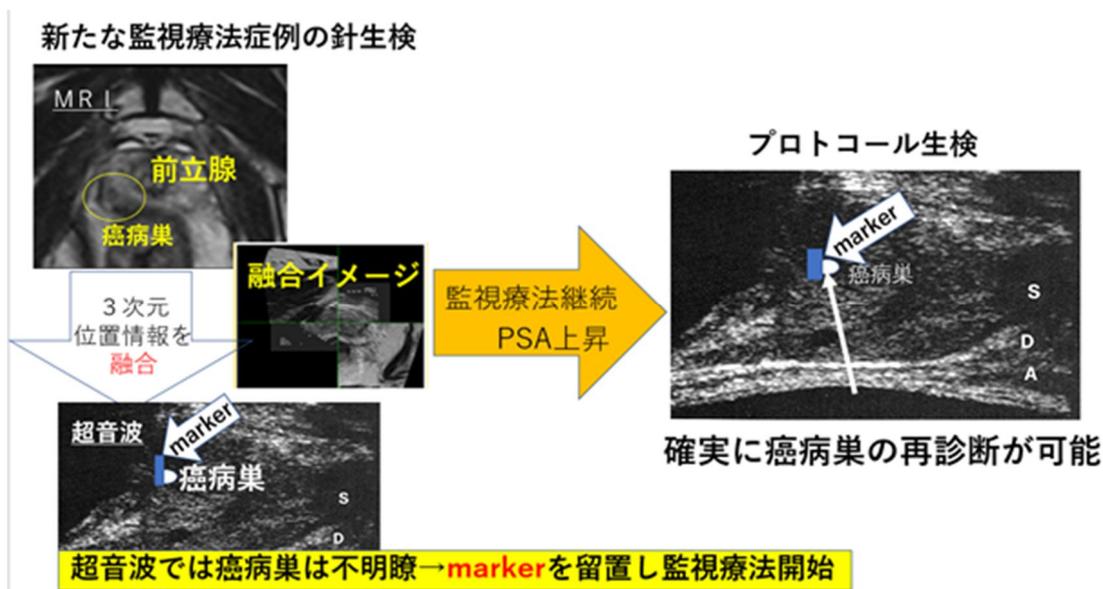
即時治療を行わない PSA 値の変動による監視療法は過剰治療を抑制する治療法として、急速に増加傾向にある。我が国をはじめ、全世界の監視療法から根治治療に移行するスキームは、1) 腫瘍マーカーである血清 PSA 値の上昇、2) 画像情報を加味しない、無作為な前立腺針生検(プロトコール生検)の病理診断であった。監視療法後の再生検(プロトコール生検)は、通常、針生検時の超音波イメージで癌病巣が認識できないことから前立腺内部を系統的に 10-12 か所の区分に分割し、アトランダムに組織を採取する手法が主体であった。換言すれば、監視療法の根拠となった、癌局在部位の再評価がなされていない病理診断結果で今後の治療指針を決定していることが大きな課題である。

超音波では認識困難な癌病巣を監視療法後の再生検査時に超音波ガイド下生検でどのように認識するかを検討した結果、下記の技術開発が必要な結論にいたった。

-MRI・超音波画像において artifact 最小化した marker の開発-

前立腺内部の監視療法巣を直視下に認知する最も簡便な手法は marker の留置である。

新しい、監視療法の治療指針決定のための、癌病巣特異的な病理診断のスキームを下図にします。



2. 研究の目的

監視療法時の癌病巣の正確な 3 次元的位置情報を認知し、確実にその部位から組織を採取した病理診断結果から指針決定を行うための新規マーカー開発が目的である。

3. 研究の方法

1) 新規マーカーの市場調査

前立腺の 3 次元位置情報を認知する、治療用途として、前立腺癌外照射治療に用いる、image-guided マーカーは 3 種販売されている。(IBA 社製: VISICOIL, CIVCO 社製: ACCULOC, Naslund Medical 社製: Gold Anchor)。いずれも、1 シリーズの放射線治療目的でほぼ **100% Gold(金)単体** の marker である。一方、監視療法には被爆のない MRI・US image が適しているが、X 線専用上市マーカーは特性の異なる MRI・超音波用に適応は困難である。

2) 新規素材の探索

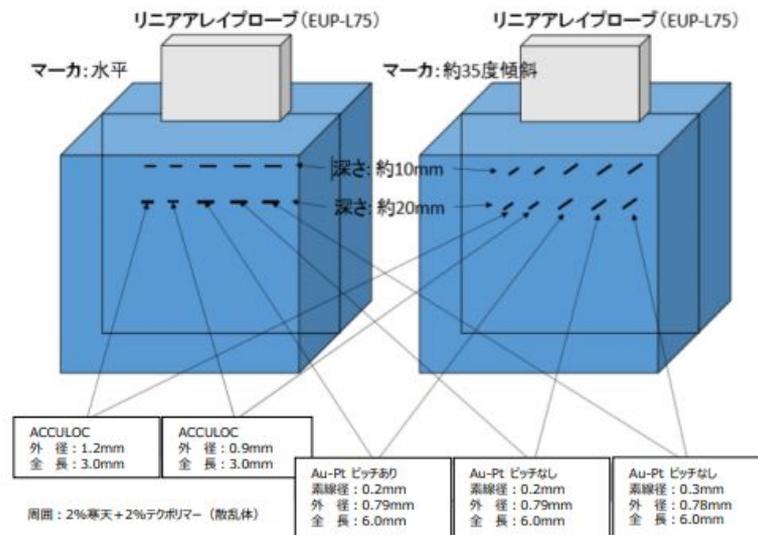
「Artifactless」の観点から新たな Gold 以外の至適素材に関して、金属加工の専門の企業(田

中貴金属工業)と協議を重ねてきた。その結果、MRI のアーチファクトが最小限であり、同企業が特許を取得している金 白金合金が最適の素材であり(特許番号: 5582484/文献番号: 特開2015-120946、及び、特許番号: 5550027/文献番号: 2015-007277) 同素材を監視療法新規メーカー導入への研究締結を得た。

3) 開発マーカの形状決定と上市マーカとの比較試験

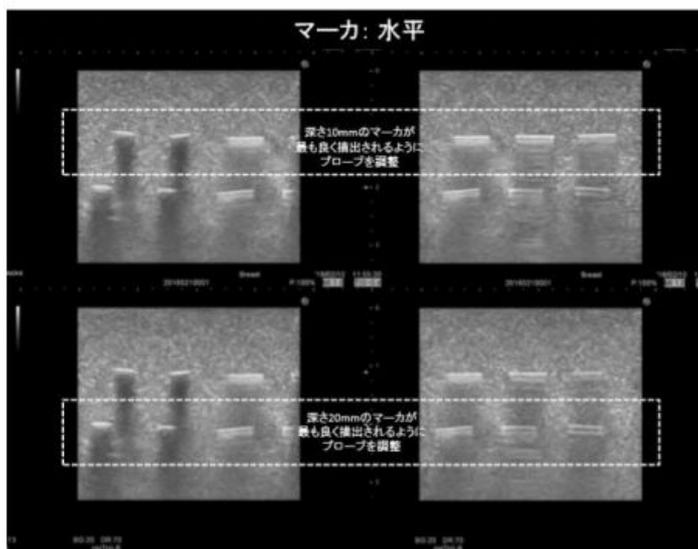
開発品 金-白金マーカのピッチ加工(ピッチあり)、密着ピッチ加工(ピッチなし)の観点からみた超音波の信号強度・音響陰影の対比を行った。

■ 評価系イメージ図



超音波機器 日立社製 EUP-L75 5-18MHz を用いて、形状の異なる金-白金マーカのアーチファクトを対比した。

1. 超音波水平画像

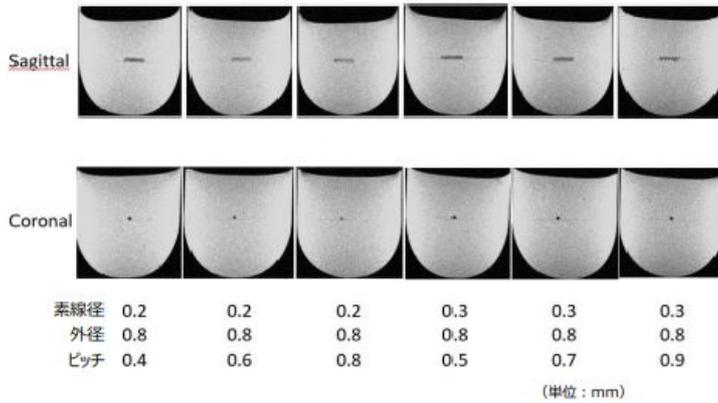


素線表面加工のアーチファクトを検証する予備実験にて、素線表面加工(砥粒粒度 #80、#220、#500)を施したものと、コイルにピッチを設けたものとの比較検証を行った。

その結果、表面加工の効果よりもコイルにピッチを設ける効果が有効であったため、表面加工は行わず、計4回の超音波音響陰影評価結果より、開発マーカ加工の指針が決定された。1) 表面加工は施さない。2) 素線径は0.3mmを採択した。

超音波音響陰影試験と並行して、開発マーカの素線径(wire)・ピッチ(pitch)の異なる六種を1.5Tならびに3.0T MRIを用いてアーチファクトを比較・評価を行った(下図)

.. 開発品 1.5T 装置での MRI 画像 (Gradient echo)



結論として、MRI では素線径・ピッチに差異がないことから、超音波試験の結果が優先された。

ファントム実験において、至適マーカーの形状、加工方法が確立されたため、次にイヌを用いたアーチファクト実験に移行した。

下記の 4 項目を試験目的とした。

- 1 . 超音波、MRI の各マーカーの信号強度、アーチファクト評価
- 2 . 刺入性、および開発マーカーリリース時の円滑性が以前に実施したファントム評価と同様、円滑であるかの評価
- 3 . 開発マーカーが前立腺内部に留置される過程で、マーカー本体の挫滅の有無、強度を 確認
- 4 . 開発マーカーが前立腺内部に留置される過程で、意図した留置部位からの移動、遊走がないか評価した。

開発マーカーは、音響陰影が最小化されていることが確認された。また、開発マーカーは穿刺針からのリリース時、前立腺内部で挫滅することなく、すべて意図した部位 にスムーズに留置が可能であった。 開発品は ACCULOC と対比し、音響陰影の観点から優位性が確認できた。Gold Anchor は球形の散乱した high echo area が描出されたことから、正確な留置部位の判定が困難であった。

Spin echo-T1W 画像に おいて、開発品のアーチファクトが、従来品と比較しても、最小で、明瞭なマーカー像 が得られた。 一方、T2w 画像では、マーカー植込み時、穿刺操作が加わることで一時的な血腫生成に 伴うアーチファクトがマーカー像周囲に発生する。結果、マーカーのアーチファクトは、マーカー像と血腫像との両者に起因する合成像として評価可能であったが、従来品と比 較して、開発品のアーチファクトが総合的にも最小であることが確認された。

4 . 研究成果

- 1) 実験結果に基づいた、開発マーカー一体型穿刺針の開発した (下図)



マーカー本体は穿刺針の先端部内腔に収納されている。穿刺針は、カニューレ、スタイレットおよびストッパで構成されている。本品はエチレンオキサイドガス滅菌済み製品として提供され、開封後直ちに使用出来る。

- 2) 今後の製品化ロードマップの確立

医療機器戦略相談施行し (PMDA R2. 9.16 機戦 P196)、今後必要な非臨床試験計画が

確立された。すなわち、外照射治療への製品化は、追加すべき非臨床・臨床試験の必要性がないことを得た。また、監視療法・癌病巣標的治療を目的とした、動物慢性実験、および、癌患者の摘出前立腺を用いたマーカ留置後の画像試験の必要性があげられた。本研究の次のステップは上記に関する、詳細な実験計画を立案する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Yamada Y, Fujihara A, Shiraishi T, Ueda T, Yamada T, Ueno A, Inoue Y, Kaneko M, Kamoi K, Hongo F, Okihara K, Ukimura O.	4. 巻 26
2. 論文標題 Magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion-targeted prostate biopsy using three-dimensional ultrasound-based organ-tracking technology: Initial experience in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Urol.	6. 最初と最後の頁 544-549
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.13924.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yamazaki H, Masui K, Suzuki G, Nakamura S, Aibe N, Shimizu D, Yamada K, Okihara K, Shiraishi T, Kotsuma T, Yoshida K, Tanaka E, Otani K, Yoshioka Y, Ogawa K, Nishikawa T, Okabe H.	4. 巻 8
2. 論文標題 Effect of Androgen Deprivation Therapy on Other-Cause of Mortality in Elderly Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Treated with Modern Radiotherapy: Is There a Negative Impact?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Clin Med	6. 最初と最後の頁 pii: E338
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm8030338.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Hongo F, Okihara K, Kitamura K, Fujihara A, Yamada Y, Shiraishi T, Konishi E, Ukimura O.	4. 巻 26
2. 論文標題 Prostate cancer meeting the Japanese active surveillance criteria and diagnosed by community-based prostate-specific antigen screening: A 21-year follow-up study.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Urol.	6. 最初と最後の頁 827-832
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.14037.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shiraishi T, Nakamura T, Takamura T, Oishi M, Yamada T, Yamada Y, Ueda T, Fujihara A, Hongo F, Okihara K, Ukimura O.	4. 巻 27
2. 論文標題 Less nephrotoxicity of paclitaxel and ifosfamide plus nedaplatin for refractory or relapsed germ cell tumors in patients with impaired renal function.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int J Urol.	6. 最初と最後の頁 134-139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.14147.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Okihara K.	4. 巻 43
2. 論文標題 Prostate cancer diagnosis and treatment using multiparametric transrectal ultrasonography.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Med Ultrasonics.	6. 最初と最後の頁 363-366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-019-00963-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okihara K.	4. 巻 25
2. 論文標題 Editorial Comment to Impact of age on quality of life in patients with localized prostate cancer treated with high-dose rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Urol.	6. 最初と最後の頁 371-372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13570.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito S, Ueno A, Ueda T, Nakagawa H, Taniguchi H, Kayukawa N, Fujihara-Iwata A, Hongo F, Okihara K, Ukimura O.	4. 巻 8
2. 論文標題 CNPY2 inhibits MYLIP-mediated AR protein degradation in prostate cancer cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget.	6. 最初と最後の頁 17645-17655.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24824.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Y, Nakamura T, Nakanishi H, Oishi M, Hongo F, Okihara K, Mizutani S, Kuroda J, Ukimura O.	4. 巻 25
2. 論文標題 Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome among refractory germ cell tumor patients.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Urol.	6. 最初と最後の頁 678-683.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13597.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito K, Saito S, Yorozu A, Kojima S, Kikuchi T, Higashide S, Aoki M, Koga H, Satoh T, Ohashi T, Nakamura K, Okihara K, Katayama N, Tanaka N, Nakano M, Shigematsu N, Dokiya T, Fukushima M	4. 巻 9
2. 論文標題 J-POPS Investigators. Nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS): first analysis on survival.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 17645-17655
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-018-1309-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsubokura T, Yamazaki H, Masui K, Sasaki N, Shimizu D, Suzuki G, Nakamura S, Yamada K, Okihara K, Shiraishi T, Yoshida K, Nishikawa T, Okabe H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparison of Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy and Low-dose Rate Brachytherapy with or without External Beam Radiotherapy in Patients with Localized Prostate Cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 10538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-28730-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Mineyuki Kato, Koji Okihara, Yoshinori Marunaka and Osamu Ukimura
2. 発表標題 Analysis of the big data of serum PSA value by age in medical examination for Japanese population. American Urological Association Annual meeting.
3. 学会等名 American Urological Association Annual meeting. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 沖原宏治
2. 発表標題 血清PSA値の新たなコンセプトの導入と、新規腫瘍マーカー診療応用の障壁
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koji Okihara
2. 発表標題 A 21-year follow-up study of prostate cancer cases diagnosed by community-based PSA screening that met the Japanese Active Surveillance criteria
3. 学会等名 JUA/UAA annual meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 冲原宏治
2. 発表標題 シンポジウム27 前立腺癌薬物療法の過去、現在、未来
3. 学会等名 第106回日本泌尿器科学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 冲原宏治
2. 発表標題 領域横断 4
3. 学会等名 第91回日本超音波医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 冲原宏治
2. 発表標題 前立腺癌治療と性機能障害
3. 学会等名 日本性機能学会中部総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 沖原 宏治	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Medical View社	5. 総ページ数 203
3. 書名 前立腺がん検診ガイドライン 2018年度版（日本泌尿器科学会編）第5章	

1. 著者名 沖原宏治	4. 発行年 2018年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 154
3. 書名 外来での疾患別プライマリーエコー「前立腺腫大」	

1. 著者名 本田俊一朗 沖原宏治 浮村 理	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Medical View社	5. 総ページ数 185
3. 書名 ロボット支援手術「ナビゲーションによるRARP」	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 医療用イメージガイダンスマーカー	発明者 沖原宏治 浮村 理	権利者 京都府公立大学 法人
産業財産権の種類、番号 特許、2019-128620	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	浮村 理 (UKIMURA Osamu) (70275220)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究分担者	白石 匠 (SHIRAISHI Takumi) (70405314)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教 (24303)	
研究分担者	本郷 文弥 (HONGO Fumiya) (80291798)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授 (24303)	
研究分担者	上田 紗弥(伊藤紗弥) (UEDA Saya) (90534511)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員 (24303)	
研究分担者	藤原 敦子 (FUJIHARA Atsuko) (20457980)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師 (24303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関