

令和 6 年 5 月 1 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09396

研究課題名(和文)大阪臨床研究ネットワーク基盤を利用した新規骨転移血液バイオマーカーの多施設研究

研究課題名(英文)GDPP is a novel tumor-agnostic blood biomarker for the diagnosis and monitoring the bone metastasis

研究代表者

山道 岳 (Yamamichi, Gaku)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：40882262

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)：我々は先行研究において骨芽細胞と破骨細胞の両方から分泌されるタンパクであるGDF15 (growth differentiation factor15) propeptide(GDPP)を同定し知財を確保した(がんの骨転移を検出する方法および検出試薬:特願2019-211488)。本研究では癌種横断的に骨転移指向性の高い前立腺癌・乳癌・腎癌・肺癌において血中GDPP測定が骨転移診断やモニタリングに有用であるかを多施設研究で検討した。その結果、骨転移数が有意に少ない肺癌以外の3癌種においては既存の腫瘍マーカーや骨代謝マーカーと比べて血中GDPP値は鋭敏な骨転移診断能や骨転移量との相関を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血中GDPP値は既存の腫瘍マーカーや骨代謝マーカーと比べて、癌種横断的に骨転移診断に有用であった。また前立腺癌においてGDPPは従来の血液バイオマーカーよりも、骨転移量とその変化量に対して強く相関していた。以上の結果から、血中GDPP測定は癌種を問わず骨転移診断や治療モニタリングに有用であり、CTや骨シンチグラフィの代替検査となり被曝や医療費の削減につながる社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In our previous research, we identified the GDF15 (growth differentiation factor 15) propeptide, which is secreted from both osteoblasts and osteoclasts, and secured intellectual property rights (Method and detection reagent for detecting bone metastasis of cancer: Patent Application No. 2019-211488). In this study, we investigated whether measuring blood levels of GDPP is useful for diagnosing and monitoring bone metastasis in prostate cancer, breast cancer, kidney cancer, and lung cancer, all of which exhibit a high propensity for bone metastasis across various cancer types, through a multi-center study. As a result, in the three cancer types other than lung cancer, which showed significantly fewer bone metastases, blood GDPP levels demonstrated greater accuracy in diagnosing bone metastasis and exhibited a stronger correlation with the extent of bone metastasis compared to existing tumor markers and bone turnover markers.

研究分野：泌尿器科

キーワード：骨転移 バイオマーカー 癌種横断的

## 1. 研究開始当初の背景

骨転移は癌種や時期を問わず生じる病態で本邦では年間約 16 万人が罹患する。近年は特に医療の進歩により、癌患者の生存期間延長に伴って骨転移診療の重要性が増してきている。骨転移診断能や治療に伴う骨病変の反応性をさらに正確に反映させるためには画像解析の精度向上が必須であるため機械学習や人工知能の技術を活用して骨転移の自動検出や診断の精度向上を目指す研究が進められているが、まだ十分な実用化に至っていないのが現状である。また骨転移患者では、特有の合併症である骨関連事象(Skeletal related event: SRE)が生じると生活の質(Quality of life: QOL)が著しく低下するが、骨修飾薬(Bone modifying agent: BMA)により SRE を予防し得るため早期診断が特に重要である。そういった背景があるものの骨転移診療ガイドラインにおいては血中や尿中の骨転移診断マーカーの有用性は明記されておらず、癌種を問わず骨転移診断が可能な簡便かつ鋭敏なバイオマーカーの確立が急務である。

我々は先行研究において、15 種類の癌細胞株の培養上清に対して網羅的質量分析を行い、特に前立腺癌細胞株から成長分化因子 GDF15(Growth differentiation factor)のプロペプチドである GDPP(GDF15 propeptide)が分泌されていることを見出した(図 1A)。mGDF15(mature GDF15)と異なり GDPP が血中に分泌されるという報告は無く、血中バイオマーカーとしての有用性は不明である。そこでわれわれは様々なエピトープを認識する GDPP 抗体を複数作成し、サンドイッチ ELISA 法を用いた GDPP 測定 ELISA 系を構築した。この測定系を用いて GDPP を測定すると前立腺癌細胞株だけではなくヒト骨芽細胞とヒト破骨細胞からも GDPP が分泌されていることがわかった(図 1B)。同様に骨転移がある前立腺癌患者において特に血中 GDPP 値が上昇することも判明した。以上のような経緯から、血中 GDPP 測定の骨転移診断やモニタリングにおける臨床応用を目指し、癌種横断的に骨転移を評価する新しい血液バイオマーカーとして評価していく。

図 1A



図 1B

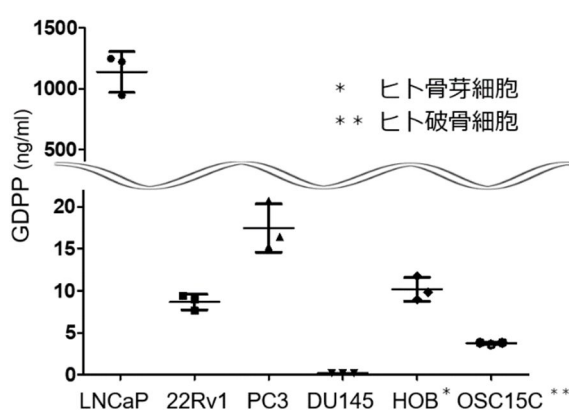


図 1A: 15 種類の癌細胞株の培養上清を用いた網羅的シクレトーム解析結果

図 1B: 前立腺癌細胞株とヒト骨芽細胞株とヒト破骨細胞株の培養上清中の GDPP 濃度

## 2. 研究の目的

癌種横断的な病態である骨転移診療に用いるべきバイオマーカーは存在しない。一方、GDPP は我々が世界に先駆けて発見した骨芽細胞と破骨細胞の両方から分泌されるペプチドであり骨転移の病態を反映する可能性のあるバイオマーカー候補であるという学術的独自性があり知財を確保(がんの骨転移を検出する方法および検出試薬:特願 2019-211488)している。そこで骨

転移の有無や骨転移量と、血中 GDPP 値の相関といった臨床的有用性を癌種横断的に検討する。

### 3. 研究の方法

骨転移指向性の癌種である、前立腺癌・乳癌・腎癌・肺癌患者を対象に多施設かつ癌種横断的に血液を収集し GDPP 濃度を測定し臨床データを解析する。前立腺癌においては血中 GDPP 値の骨転移(BM)の有無を判別する診断能以外に、骨転移量を反映する bone scan index(BSI)と血中 GDPP 値との関係や、全身治療中の BSI の変化量と GDPP の変化量の相関を検討する。同様に乳癌・腎癌・肺癌でも血中 GDPP 値の骨転移診断能を他の血中バイオマーカーと比較検討する。

### 4. 研究成果

#### (1) 前立腺癌患者における血中 GDPP 値と骨転移の関係

阪大病院での前立腺癌患者 185 名(BM+110 名)とそれ以外の施設での前立腺癌患者 47 名(BM+17 名)で 2 つのコホートを作成して、既存の前立腺癌マーカーである PSA や骨代謝マーカーと血中 GDPP 値の骨転移診断能を比較した。その結果、前立腺癌患者においては血中 GDPP 値の骨転移診断能は PSA を含めた既存の血液バイオマーカーよりも優れていた(図 2A)。また、BSI と各種バイオマーカーとの比較を行ったところ、血中 GDPP 値が BSI と最も強く相関していた(図 2B)。また、全身治療中の BSI の変化量(  $\Delta$ BSI)は既存の血液バイオマーカーよりも GDPP が最も強く相関していた。

図 2A

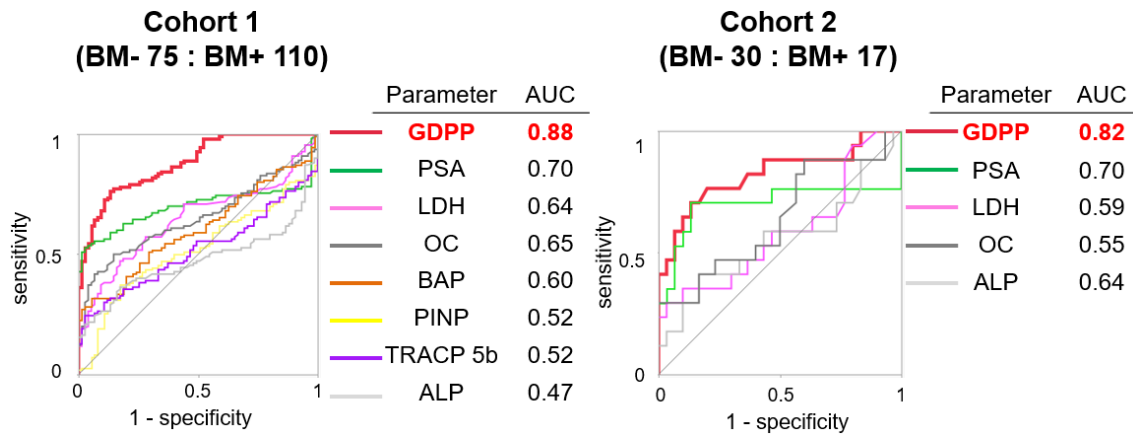


図 2B

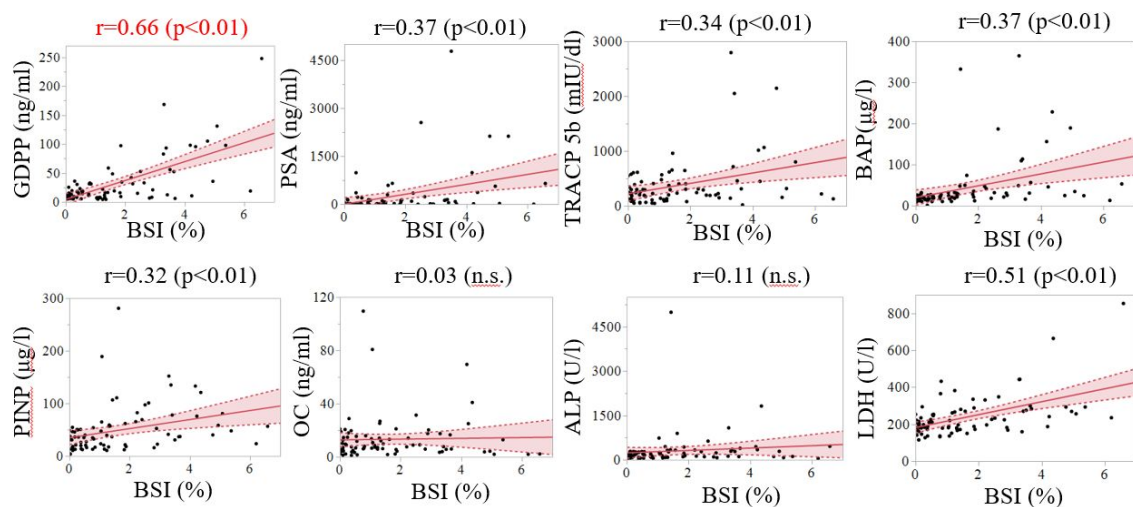


図 2C

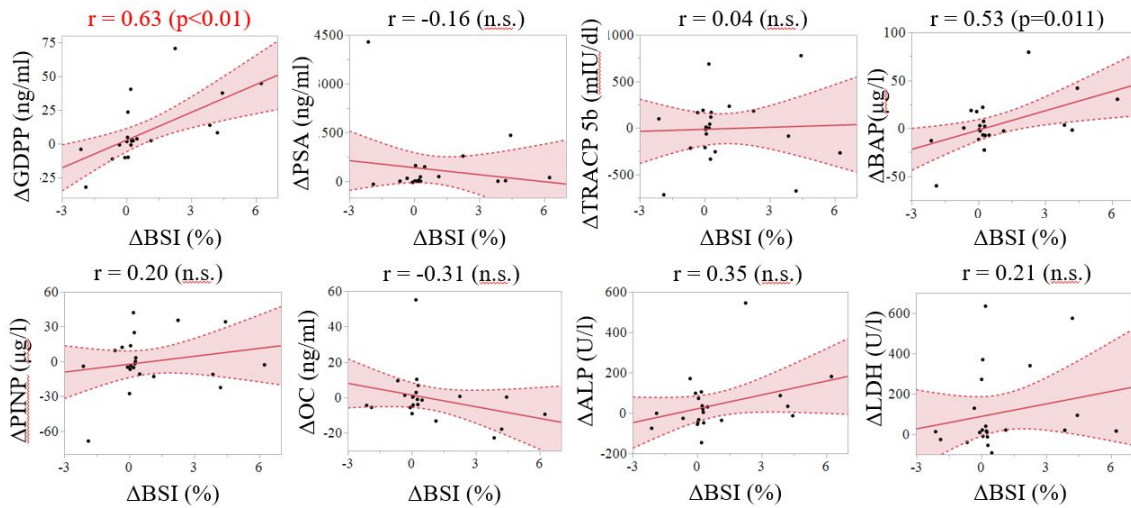


図 2A: 前立腺癌患者における各種血液バイオマーカーの骨転移診断能の比較

図 2B: 前立腺癌患者における BSI と各種血液バイオマーカーの相関比較

図 2C: 薬物治療中の前立腺癌患者における BSI の変化量と各種血液バイオマーカーの変化量の相関比較

(2) 腎癌患者における血中 GDPP 値と骨転移の関係

腎癌患者 99 名 (BM+35 名) での血中 GDPP 値の骨転移診断能は AUC0.78 と一般的な骨転移の指標となる LDH や ALP よりも高値で、腎癌の進行リスクと関係する Hb や Ca よりも高値であった (図 3)。

図 3

Kidney cancer  
(BM- 64 : BM+ 35)

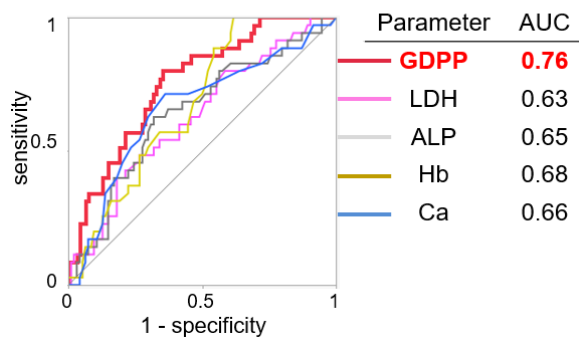


図 3: 腎癌患者における各種血液バイオマーカーの骨転移診断能の比較

(3) 乳癌患者における血中 GDPP 値と骨転移の関係

乳癌患者 84 名 (BM+42 名) での血中 GDPP 値の骨転移診断能は AUC0.81 であり、他の骨代謝マーカーや腫瘍マーカーよりも高値であった (図 4)。

図 4

## Breast cancer (BM- 42 : BM+ 42)

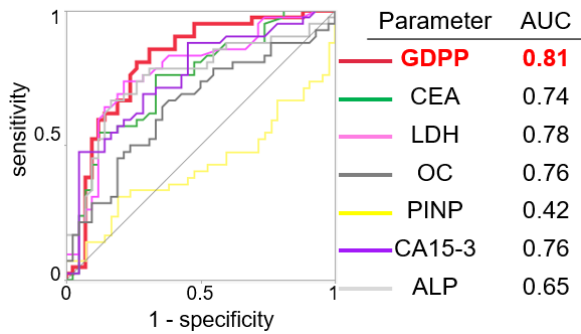


図 4: 乳癌患者における各種血液バイオマーカーの骨転移診断能の比較

### (4) 肺癌患者における血中 GDPP 値と骨転移の関係

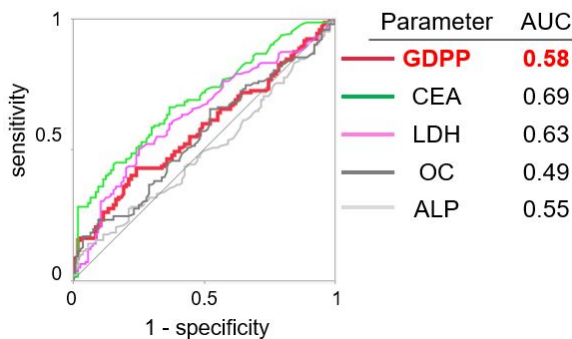
肺癌患者 245 名 (BM+142 名) での血中 GDPP 値の骨転移診断能は AUC 0.58 であり、他の骨代謝マーカーや腫瘍マーカーと同等に低値であった (図 5A)。

肺癌においてのみ血中 GDPP 値の骨転移診断能が低い原因として、前立腺癌・腎癌・乳癌と比べて骨転移数が肺癌では有意に少ないため ( $p < 0.05$ ) という可能性が示唆された (図 5B)。

図 5A

図 5B

## Lung cancer (BM- 103 : BM+ 142)



## The percentage of patients with 10 or more BM

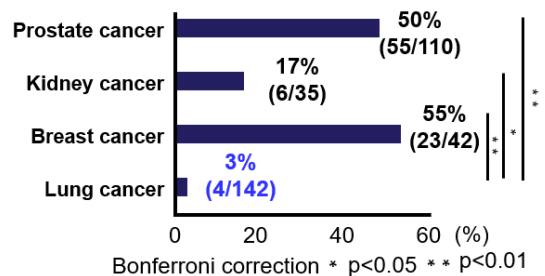


図 5A: 肺癌患者における各種血液バイオマーカーの骨転移診断能の比較

図 5B: 癌種横断的な骨転移数の比較

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 YAMAMICHI GAKU, KATO TAIGO, UEMURA MOTOHIDE, NONOMURA NORIO	4. 巻 43
2. 論文標題 Diagnosing and Prognosing Bone Metastasis in Prostate Cancer: Clinical Utility of Blood Biomarkers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 283 ~ 290
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancerres.16161	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamichi Gaku, Kato Taigo, Yumiba Satoru, Tomiyama Eisuke, Koh Yoko, Nakano Kosuke, Matsushita Makoto, Hayashi Yujiro, Ishizuya Yu, Watabe Tadashi, Hatano Koji, Kawashima Atsunari, Ujike Takeshi, Ono Yutaka, Takada Tsuyoshi, Takada Shingo, Imamura Ryoichi, Nonomura Norio, Uemura Motohide	4. 巻 30
2. 論文標題 Diagnostic and prognostic significance of tartrate resistant acid phosphatase type 5b in newly diagnosed prostate cancer with bone metastasis: A real world multi institutional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 70 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.15063	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Gaku Yamamichi
2. 発表標題 GDF15 propeptide is a novel and useful biomarker for bone metastases in prostate cancer
3. 学会等名 Asian Pacific Prostate Society 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

1. 発表者名 山道 岳
2. 発表標題 GDF15 propeptide is a novel and useful biomarker for bone metastases in prostate cancer patients
3. 学会等名 日本癌学会2022
4. 発表年 2022年 ~ 2023年

1. 発表者名 山道 岳
2. 発表標題 前立腺癌におけるGDF15プロペプチドの骨転移診断マーカーとしての有用性
3. 学会等名 日本分子腫瘍マーカー研究会2022
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 山道 岳
2. 発表標題 前立腺癌骨転移におけるGDF15プロペプチドの骨転移診断マーカーとしての有用性
3. 学会等名 リキッドバイオプシー学会2023
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 山道 岳
2. 発表標題 PSAとTRACP 5bによる予測モデルは未治療前立腺癌における骨転移診断と予後予測に有用である
3. 学会等名 2021年日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2021年～2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

第109回日本泌尿器科学会総会プログラム集  
[http://www.congre.co.jp/jua2021/program/files/program\\_1207.pdf](http://www.congre.co.jp/jua2021/program/files/program_1207.pdf)

## 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	田中 啓之 (Tanaka Hiroyuki) (00432542)	大阪大学・大学院医学系研究科・特任教授(常勤)  (14401)	
研究分担者	植村 元秀 (Uemura Motohide) (40631015)	福島県立医科大学・医学部・特任教授  (21601)	
研究分担者	王谷 英達 (Outani Hidetatsu) (60727965)	大阪大学・大学院医学系研究科・講師  (14401)	
研究分担者	武田 理宏 (Takeda Toshihiro) (70506493)	大阪大学・医学部附属病院・准教授  (14401)	

## 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