

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月25日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591761

研究課題名（和文） 前立腺癌のホルモン不応性進行に関与する分子機構の解明とオーダーメイド医療への応用

研究課題名（英文） Molecular mechanism of hormone-independent progression of prostate cancer: Its clinical application to personalized medicine

研究代表者

鈴木 啓悦（SUZUKI HIROYOSHI）

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：60301818

研究成果の概要（和文）：前立腺癌のホルモン療法の問題点である、ホルモン不応性進行の分子機構の解明を目的に、転移例や去勢抵抗性例の検体や臨床データを解析して、分子機構の解析や新規バイオマーカーの開発をおこなった。特に骨転移に関するバイオマーカーである OPG-RANK-RANKL 系の予後因子としての重要性を見出したほか、bone modifying agent であるゾレドロン酸の骨転移症例に対する抗腫瘍効果を報告した。また、ラット前立腺癌モデルを用いて、Sendai Virus によって誘導された Dendritic cell における抗腫瘍効果を証明した。

研究成果の概要（英文）：In order to clarify molecular mechanism of hormone-independent progression of prostate cancer, metastatic and/or castration-resistant prostate cancer cases were analyzed by clinical and/or molecular approaches. From these results, some molecular pathway of this process were investigated and new biomarkers were developed. Especially, we reported that OPG-RANK-RANKL pathway is found to be useful for predicting prognosis and Zoledronic acid, a bone modifying agent, has anti-tumor effect on metastatic prostate cancer cases. Also, we found anti-tumor effect of dendritic cells induced by Sndai virus vector in rat prostate cancer model.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：前立腺癌、ホルモン療法、去勢抵抗性、骨転移、バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌治療においてホルモン療法は、進行癌に対する主治療のほか、限局癌の補助療法など、広く施行されている。しかしながら、

ホルモン療法の最大の問題点として、ホルモン不応性進行があげられる。この分子機構を解明することが生命予後改善などから非常に重要である。

2. 研究の目的

前立腺癌治療の問題点であるホルモン療法に対する不応性の分子機構を解明し、新規バイオマーカー・新規治療の開発をめざし、さらには治療の個別化（オーダーメイド医療）を達成することを目的とする。

3. 研究の方法

- 1) ホルモン不応性（去勢抵抗性）前立腺癌症例から抽出した検体をもとに、既知ならびに新規バイオマーカーの臨床的有効性を検討した。
- 2) ホルモン不応性（去勢抵抗性）前立腺癌症例の各種薬剤の臨床的効果を検討し、既知のバイオマーカーの有効性に関して検討した。
- 3) 新規治療を検索する目的で、ラット前立腺癌モデル AT6.3 を用いて、Sendai Virus システムによる治療効果を検討した。
- 4) 前立腺癌細胞株を用いて、ホルモン不応性に関与する可能性のある IGFBP3 の系を解析した。

4. 研究成果

- 1) 前立腺癌は、造骨性を特徴とする骨転移しやすい癌種である。1990年代中ごろより、この骨転移の発症の分子機構において、osteoprotegerin (OPG) - receptor activator of nuclear factor κ B (RANK) - receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) の系が重要であることがわかってきた。特に最近、この系に作用する抗RANKL抗体薬が、骨転移対策に有効であることが証明されて発売となった。このような背景のなか、骨転移を有する前立腺癌患者の血清における、これらの蛋白質を測定し、OPG値の予後因子としての有効性を見出した。この結果は、新しい前立腺癌のバイオマーカーとしての有用性を示すものである。
- 2) 同様に骨に対する薬剤として、ゾレドロン酸の有効性が知られるが、骨転移を有する前立腺癌患者に対してのゾレドロン酸の抗腫瘍効果を臨床的に示した。また、骨代謝マーカーの推移でも同様な結果を見出した。これらの結果は、ゾレドロン酸の γ δ T細胞誘導作用によるサイトカイン産生に起因する可能性が示唆された。
- 3) 前立腺癌診断において、生検時と手術時の病理所見（Gleason score）の相違の問題がある。欧米で作成されたこの違いを予測するノモグラムを、日本人症例に当てはめて、その有用性を検証した。さらに、日本人データに基づいたノモグラムを作成し、external validationにてその有効性を確認した。

- 4) 進行性前立腺癌のホルモン不応性例において、少量ステロイド療法の有効性が知られるが、約100例の症例におけるその臨床効果と意義を明らかにした。
- 5) さらに去勢抵抗性癌の標準的治療薬であるドセタキセル使用症例約150例に関して臨床的解析を施行し、中でも骨関連マーカーの予後因子としての有用性を見つけ、先の1)2)と合わせて骨転移マネジメントの重要性を報告した。
- 6) 前立腺癌診療において、重粒子線（炭素イオン）治療の有効性が知られるが、生化学的再発確認後のホルモン療法の有効性を調査して、放射線療法後のホルモン療法の感受性を検討した。
- 7) ラット前立腺癌モデルAT6.3を用いて、Sendai Virusによって誘導されたDendritic cellにおける抗腫瘍効果を証明した。
- 8) 従来から知られるIGF結合蛋白3(IGFBP3)を介した前立腺癌の進行において、FOXA1蛋白の関与を証明し、これがホルモン不応性の機序の一つである可能性を示唆した。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 17 件）

1. Sazuka T, Imamoto T, Namekawa T, Utsumi T, Yanagisawa M, Kawamura K, Kamiya N, Suzuki H, Ueda T, Ota S, Nakatani Y, Ichikawa T: Analysis of preoperative detection for apex prostate cancer by transrectal biopsy. Prostate Cancer, Epub 2013 Feb 21, 査読有
DOI: 10.1155/2013/705865
2. Kamiya N, Suzuki H, Ueda T, Sato N, Nakatsu H, Mikami K, Sato N, Nomura K, Akakura K, Okano T, Ooki T, Naya Y, Ota S, Masai M, Ichikawa T: Clinical outcomes by relative docetaxel dose and dose intensity as chemotherapy for Japanese patients with castration-resistant prostate cancer: a retrospective multi-institutional collaborative study. Int J Clin Oncol, 2013 Jan 9 Epub ahead of print, 査読有
DOI: 0.1007/s10147-012-0510-9
DOI: 10.1371/journal.pone.0042456
3. Imamura Y, Kawamura K, Sazuka T, Sakamoto S, Imamoto T, Nihei N, Suzuki H, Okano T, Nozumi K, Ichikawa T: Development of a nomogram for

- predicting the stone-free rate after transurethral ureterolithotripsy using semi-rigid ureteroscope. *Int J Urol* 2012 Nov 19 Epub ahead of print, 査読有
DOI: 10.1371/journal.pone.0042456
4. Imamura Y, Sakamoto S, Endo T, Utsumi T, Fuse M, Suyama T, Kawamura K, Imamoto T, Yano K, Uzawa K, Nihei N, Suzuki H, Mizokami A, Ueda T, Seki N, Tanzawa H, Ichikawa T: FOXA1 Promotes Tumor Progression in Prostate Cancer via the Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3 Pathway. *PLoS One* 7 (8) e42456 Epub 2012 Aug 3, 査読有
 5. Goto Y, Nozumi K, Miyazaki K, Matsumoto A, Inoue A, Kito H, Hasegawa N, Nagata M, Kakuta Y, Suzuki H, Yamaguchi K: Active surveillance criteria for prostate cancer: Can they be applied to Japanese patients? *Int J Urol* 19: 163-166, 2012, 査読有
DOI:10.1111/j.1442-2042.2011.02900.x
 6. Kamiya N, Suzuki H, Endo T, Takano M, Yano M, Naoi M, Nishimi D, Kawamura K, Imamoto T, Ichikawa T: Additive effect of zoledronic acid on serum prostate-specific antigen changes for hormone-sensitive prostate cancer patients with bone metastasis treated by combined androgen blockade. *Int J Urol* 19(2): 169-173, 2012, 査読有
DOI:10.1111/j.1442-2042.2011.02914.x
 7. Shimazaki J, Tsuji H, Ishikawa H, Kamada T, Harada M, Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Tsujii H: Biochemical failure after carbon ion radiotherapy for prostate cancer. *Anticancer Res* 32: 3267-3274, 2012, 査読有
<http://ar.iiarjournals.org/content/32/8/3267.full.pdf+html>
 8. Okada T, Tsuji H, Kamada T, Akakura K, Suzuki H, Shimazaki J, Tsujii H and the working group for genitourinary tumors: Carbon ion radiotherapy in advanced hypofractionated regimens for prostate cancer: From 20 to 16 fractions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 84 (4): 968-972, 2012, 査読有
DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.01.072
 9. Kamiya N, Suzuki H, Endo T, Yano M, Naoi M, Nishimi D, Kawamura K, Imamoto T, Ichikawa T: Clinical usefulness of bone markers in prostate cancer with bone metastasis. *Int J Urol* 19(11):968-979, 2012, 査読有
DOI: 10.1111/j.1442-2042.2012.03098.x
 10. Kamiya N, Suzuki H, Endo T, Takano M, Yano M, Naoi M, Kawamura K, Imamoto T, Takanami M, Ichikawa T: Significance of serum osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor κ B ligand in Japanese prostate cancer patients with bone metastasis. *Int J Clin Oncol* 16(4): 366-372, 2011, 査読有
DOI: 10.1007/s10147-011-0193-7
 11. Imamoto T, Suzuki H, Utsumi T, Takano M, Suyama T, Kawamura K, Kamiya N, Naya Y, Ueda T, Ichikawa T: External validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology among Japanese patients. *Urology* 76: 404-410, 2010, 査読有
DOI: 10.1016/j.urology.2009.05.084
 12. Komaru A, Kamiya N, Suzuki H, Endo T, Takano M, Yano M, Kawamura K, Imamoto T, Ichikawa T: Implications of body mass index in Japanese patients with prostate cancer who had undergone radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol* 40: 353-359, 2010, 査読有
DOI: 10.1093/jjco/hyp164
 13. Komiya A, Shimbo M, Suzuki H, Imamoto T, Kato T, Fukasawa S, Kamiya N, Naya Y, Mori I, Ichikawa T: Oral low-dose dexamethasone for androgen-independent prostate cancer patients. *Oncology Letters* 1: 73-79, 2010, 査読有
DOI: 10.3892/ol_00000013
 14. Kamiya N, Suzuki H, Yano M, Endo T, Takano M, Komaru A, Kawamura K, Sekita N, Imamoto T, Ichikawa T: Implications of serum bone turnover markers in prostate cancer patients with bone metastasis. *Urology* 75: 1446-1451, 2010, 査読有
DOI: 10.1016/j.urology.2009.11.049
 15. Kato T, Ueda Y, Kinoh H, Yoneyama Y, Matsunaga A, Komaru A, Harada Y, Suzuki H, Komiya A, Shibata S, Hasegawa M, Hayashi H, Ichikawa T, Yonemitsu Y: RIG-I Helicase-Independent Pathway in Sendai Virus-Activated Dendritic Cells Is Critical for Preventing Lung Metastasis of AT6.3 Prostate Cancer. *Neoplasia* 12: 906-914, 2010, 査読有

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2978913/>

16. Shimazaki J, Tsuji H, Okada T, Akakura K, Suzuki H, Harada M, Tsuji H: Carbon ion radiotherapy for treatment of prostate cancer and subsequent outcomes after biochemical failure. *Anticancer Res* 30: 5105-5112, 2010, 査読有
<http://ar.iiarjournals.org/content/32/8/3267.full.pdf+html>
17. Suzuki H, Hinotsu S, Akaza H, Fujii Y, Kawakami S, Kihara K, Akakura K, Suzuki M, Kitamura T, Homma Y, Mizokami A: Hormonal therapy for prostate cancer: current topics and future perspectives. *Int J Urol.* : 17(4):302-313, 2010, 査読有 DOI: 10.1111/j.1442-2042.2010.02460.x

[学会発表] (計 12 件)

1. 鈴木啓悦: 前立腺癌の新しい診療ガイドラインについて～前立腺癌に対する薬物療法のこれまでとこれから～. 第 64 回日本泌尿器科学会西日本総会教育セミナー(講演), 徳島県徳島市, 2012. 11. 9
2. 鈴木啓悦: 前立腺癌の新しい診療ガイドライン～ホルモン療法の多様化と新展開～. 第 62 回日本泌尿器科学会中部総会ランチョンセミナー(講演), 富山県富山市, 2012. 11. 3
3. 鈴木啓悦: ランチョンセミナー「新しい前立腺癌診療ガイドライン」特にアンドロロジーから見た薬物療法の現在と未来. 日本アンドロロジー学会第 31 回学術大会, 兵庫県神戸市, 2012. 6. 29
4. 鈴木啓悦, 岡了, 杉浦恵子, 遠藤匠, 高野慎, 矢野仁, 直井牧人, 西見大輔, 神谷直人, 内海孝信, 川村幸治, 今本敬, 市川智彦: シンポジウム「前立腺癌: ノモグラムとリスク分類の応用について」日本人データに基づいたリスク分類とノモグラム: J-CAPRA score と CHIBA nomogram. 第 76 回日本泌尿器科学会東部総会, 横浜, 2011. 10. 21
5. 今本敬, 内海孝信, 佐塚智和, 柳澤充, 矢野仁, 川村幸治, 神谷直人, 二瓶直樹, 鈴木啓悦, 市川智彦: シンポジウム「前立腺: 発癌・増殖: ホルモンとの接点」前立腺癌と血中アンドロゲン. 第 30 回日本アンドロロジー学会学術大会, 東京, 2011. 7. 23
6. 鈴木啓悦: 第 30 回記念特別企画 1 「前立腺癌とアンドロゲン受容体 —30 年の歴史と今後の展望—」前立腺癌におけるア

ンドロゲン受容体遺伝子変異. 第 30 回日本アンドロロジー学会学術大会, 東京, 2011. 7. 22

7. 鈴木啓悦: サテライトシンポジウム「前立腺癌診療における“ノモグラム”を総括する!」前立腺癌診療ノモグラムの臨床における意義と課題. 第 99 回日本泌尿器科学会総会, 名古屋, 2011. 4. 21
8. 鈴木啓悦, 辻比呂志, 赤倉功一郎, 市川智彦, 原田昌興, 辻井博彦, 島崎淳: パネルディスカッション「早期前立腺癌の治療戦略」骨盤内限局前立腺癌に対する重粒子線(炭素イオン線)治療の現状と今後の展開. 第 48 回日本癌治療学会総会, 京都, 2010. 10. 30
9. 神谷直人, 鈴木啓悦, 遠藤匠, 高野慎, 矢野仁, 直井牧人, 西見大輔, 高波眞佐治, 川村幸治, 今本敬, 市川智彦: パネルディスカッション「骨転移の治療」未治療前立腺癌骨転移症例に対するゾレドロン酸の有用性. 第 48 回日本癌治療学会総会, 京都, 2010. 10. 30
10. 鈴木啓悦: シンポジウム「ホルモン抵抗性前立腺がん治療の現状と新たな展開」前立腺癌におけるアンドロゲン受容体を中心とした分子生物学的機序からみたホルモン依存性喪失と臨床的対策. 第 48 回日本癌治療学会総会, 京都, 2010. 10. 28
11. 鈴木啓悦: 再燃前立腺癌に対する薬物療法リテラシー. 第 98 回日本泌尿器科学会総会(教育セミナー), 岩手県盛岡市, 2010. 4. 29
12. 神谷直人, 鈴木啓悦, 遠藤匠, 高野慎, 矢野仁, 川村幸治, 今本敬, 二瓶直樹, 納谷幸男, 市川智彦: パネルディスカッション「再燃性前立腺癌の治療戦略」再燃性前立腺癌に対するドセタキセル療法. 第 98 回日本泌尿器科学会総会, 岩手県盛岡市, 2010. 4. 28

[図書] (計 4 件)

1. 神谷直人, 鈴木啓悦: 前立腺癌の臨床研究デザイン. 坂下祥深, 天願ルイス編集, 成功・失敗の傾向, 各疾患の特徴からつかむ臨床試験計画とデザインの設定, 株式会社 技術情報協会, 東京都品川区, 242-254, 2012
2. 鈴木啓悦 (分担): 第 4 章泌尿器科. 技術情報協会編集, 治療/診断技術のニーズとシーズ評価集, (株)技術情報協会, 東京, 39-60, 2011
3. 鈴木啓悦 (分担): アンチアンドロゲン交替療法のメカニズムと有効性について教えてください. 寛善行編集, 前立腺癌診

療:こんなときどうする Q&A, 中外医学社,
東京, 185-187, 2010

4. 神谷直人, 鈴木啓悦, 今本敬, 川村幸治,
市川智彦 (分担): ホルモン抵抗性前立腺
癌 (HRPC) の発生機序について教えてくだ
さい. 笥善行編集, 前立腺癌診療: こんな
ときどうする Q&A, 中外医学社, 東京,
196-200, 2010

[その他]

ホームページ

[http://www.lab.toho-u.ac.jp/med/sakura/
urology/](http://www.lab.toho-u.ac.jp/med/sakura/urology/)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 啓悦 (SUZUKI HIROYOSHI)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号: 60301818

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし