

平成 22 年 3 月 11 日現在

研究種目： 基盤研究（C）
 研究期間： 2007 ～ 2009
 課題番号： 19591834
 研究課題名（和文） 前立腺癌のホルモン抵抗性獲得の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-refractory progression of prostate cancer
 研究代表者
 鈴木 啓悦（SUZUKI HIROYOSHI）
 千葉大学・大学院医学研究院・准教授
 研究者番号： 60301818

研究成果の概要（和文）：神経内分泌分化などの前立腺癌の進行における意義について検討した。またDNA Microarrayを用いて、前立腺における発現を検索し、gene expression profileを調べて報告した。前立腺癌の生検における予測陽性率を計算するノモグラムを作成し、国内外での他のノモグラムと比較検討した。前立腺全摘除術施行前後のアンドロゲンを含めたステロイドホルモン環境について検討した。さらに再燃前立腺癌患者から経時的に採取した血清から、ホルモン不応性に伴って増加する蛋白を抽出した。

研究成果の概要（英文）：We have investigated molecular mechanisms related to hormonal-relapse of prostate cancers. Especially, hormonal environment and neuroendocrine differentiation of prostate cancers have been studied. Also, we have identified Apo C-1 to be elevated in the sera of hormone-refractory prostate cancer patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009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，分子生物学，バイオマーカー，プロテオミクス，神経内分泌分化，IGF-I

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌の発症頻度は、欧米で男性の悪性腫瘍患者の第1-2位を占め、我が国においても

急増傾向を認めており、その社会的・医学的対策が急務である。本研究者の報告を含めて分子生物学的手法を用いた研究によって前立

腺癌の発生・進展・転移の各段階において複数の遺伝子が複雑に関与していることが明らかになってきている。最近では従来の臨床病期に腫瘍の遺伝子異常を加味したいわゆる< TNMG分類>が提唱されるようになってきた。これは分子生物学の進歩によって、実際にヒトの癌組織や血液レベルでの遺伝子異常と患者の病理学的・臨床経過の関係が明らかになってきたことによる。しかしながらこれらの知見が実際の臨床現場に十分還元されていないのが現状である。

前立腺癌の治療法は多岐にわたるが、その治療体系においてホルモン療法は主治療のみならず、補助・併用療法として広く施行されている。ホルモン療法の最大の障害は、癌細胞のホルモン抵抗性獲得による病状の進展である。これらの過程における前立腺癌の臨床的・基礎的研究が待たれていた。

2. 研究の目的

本研究ではまず、前立腺癌治療の大きな障害であるホルモン抵抗性獲得の分子機構について複数の経路について解明を目的とする。具体的には①癌組織中のアンドロゲン受容体 (AR) の異常の検索とその機能についての解析 ② AR と結合する新しい共役因子 (co-factor) のクローニングとその異常の検索 ③ホルモン依存性喪失過程における神経内分泌分化の関与の解析 ④ホルモン代謝関連遺伝子の遺伝子多型とホルモン療法への反応性の相関についての解析である。

これらの成果を発展させて、特にオーダーメイドな治療選択への応用として、i) 転移性前立腺癌患者において、複数の遺伝子多型からホルモン療法の治療反応性を予測して、ホルモン療法の方法を選択する試みを行う、ii) ホルモン療法抵抗性癌患者におけるアンドロゲン受容体の異常や共役因子の異常などから二次内分泌療法の使用薬剤を選択する試みを行う。

3. 研究の方法

前立腺癌のホルモン抵抗性獲得の分子機構の解明と、その臨床応用を前提とした解析について、主に以下の4点について解析を

行う。なお本研究は、研究代表者がすべてを統括して施行する。

- I. ホルモン抵抗性獲得過程において発現増強する血清蛋白の同定とその機能解析
- II. ホルモン療法への反応性や予後についての遺伝子多型の解析と統計モデルの作成
- III. ホルモン依存性喪失過程における神経内分泌分化の関与の解析
- IV. 組織中のアンドロゲン受容体 (AR) の異常の検索とその機能についての解析

4. 研究成果

- ・ 神経内分泌分化の前立腺癌のホルモン療法中の進行における意義について、免疫学的組織染色と、血清マーカーの相関について検討した。
- ・ Microarrayを用いて、前立腺正常組織・肥大症組織・癌組織における発現を検索し、gene expression profileを調べて報告した。
- ・ 前立腺癌の生検における予測陽性率を計算する、各種臨床因子を重さづけしたノモグラムを作成し、国内外での他のノモグラムとexternal validationして比較検討した。
- ・ 前立腺全摘除術施行前後のアンドロゲンをふくめたステロイドホルモン環境について検討し、術後にテストステロンの回復・上昇のあることを報告した。また、各病期における血清テストステロン値の臨床的意義について報告した。
- ・ 前立腺癌の進行に関与することが報告されているIGF-Iについて、抑制することで、今後治療薬としての可能性を報告した。
- ・ 再燃前立腺癌患者から経時的に採取した血清から、surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight

ht mass spectrometryを用いて、ホルモン不応性に伴って増加する蛋白を抽出した。Apo C-1という脂質代謝に関与する分子であり、その機能や組織・血清・前立腺癌細胞株での発現を検索した。

- comparative genomic hybridizationを用いて、前立腺全摘除術で得られた前立腺癌の病理学的病期の予測の可否について検討した。第8染色体のdeletionの有用性などが明らかとなった。
- 神経内分泌分化の前立腺癌のホルモン療法中の進行における意義について、免疫学的組織染色と、血清マーカーの相関について検討した。クロモグラニンAとNSEでは異なった臨床的意義を有すること、特に血清でのクロモグラニンAが重要であることが示された。
- 重粒子線治療にホルモン療法が施行された前立腺癌患者群における、放射線の副作用とホルモン療法の相関について検討し、さらにそのQOLへの影響も検討した。
- 初回MAB療法抵抗性となった再燃前立腺癌患者へのアンチアンドロゲン交替療法の背景・有効性やその後の治療成績への影響を多数例で解析した。
- 前立腺全摘除術施行前後のアンドロゲンをふくめたステロイドホルモン環境について検討し、術後にテストステロンの回復・上昇のあることを報告した。これは、前立腺癌の腫瘍細胞自体が、ステロイド抑制因子を分泌している可能性を示唆しているものと考えられた。

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 62 件) すべて査読あり。

1. Imamoto T, Suzuki H, et al.: Does presence of prostate cancer affect serum testosterone levels in clinically localized prostate cancer patients? Prostate Cancer Prostatic Dis 12: 78-82, 2009
2. Sekita N, Suzuki H, et al.: Incidence of inguinal hernia after surgery for prostatic disease: Open radical retropubic prostatectomy versus open prostatectomy versus transurethral resection of the prostate. Int J Urol: 16: 110-113, 2009
3. Watanabe M, Hirokawa Y, Tsuji M, Yanagawa M, Murata T, Suzuki H, et al.: Lack of involvement of the GNAS1 T393C polymorphism in prostate cancer risk in the Japanese population. Anticancer Res 28: 3711-3716, 2009
4. Utsumi, T, Suzuki H, et al.: Renal cell carcinoma with a huge solitary metastasis to the contralateral adrenal gland: A case report Int J Urol 15: 1077-1079, 2009
5. Yamamoto-Ishikawa K, Suzuki H, et al.: The isolation and identification of Apolipoprotein C-I in hormone-refractory prostate cancer using surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. Asian J Andol 11: 299-307, 2009
6. Utsumi T, Kawamura K, Suzuki H, et al.: External validation and head-to-head comparison of Japanese and Western

prostate biopsy nomogram using Japanese data sets. *Int J Urol* 16: 416-419, 2009

7. Endo T, Uzawa K, Suzuki H, Tanzawa H, Ichikawa T: Characteristic gene expression profiles of benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Int J Oncol* 35: 499-509, 2009

8. Komiya A, Endo T, Kobayashi M, Kim W, Araki K, Naya Y, Suzuki H, et al.: Oral analgesia by non-steroidal anti-inflammatory drug zaltoprofen to manage cystoscopy-related pain: a prospective study. *Int J Urol* 16: 874-880, 2009

9. Kojima S, Inahara M, Suzuki H, et al.: Implications of IGF-I for prostate cancertherapies. *Int. J. Urol.*, 16: 161-167, 2009

10. Komiya A, Suzuki H, et al.: Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. *Int J Urol* 16: 37-44, 2009

11. Suzuki H, Boscolo-Berto R, Ito K: Update on prostate-specific antigen (PSA)-based screening. *Int. J. Urol.*, 16, 711-712, 2009

12. Imamoto T, Suzuki H, et al.: Association between serum sex hormone levels and prostate cancer: effect of prostate cancer on serum testosterone levels. *Future Oncol* 5: 1005-1013, 2009

13. Komaru A, Ueda Y, Furuya A, Tanaka S, Yoshida K, Kato T, Kinoh H, Harada Y, Suzuki H, et al.: Sustained and NK/CD4+ T cell-dependent efficient prevention of lung metastasis induced by dendritic cells harboring recombinant Sendai virus. *J Immunol* 183: 4211-4219, 2009

14. Imamoto T, Suzuki H, et al.: The role of testosterone in the pathogenesis of prostate cancer. *Int J Urol* 15: 472-480, 2008

15. Fukasawa S, Kino M, Kobayashi M, Suzuki H, et al.: Genetic changes in pT2 and pT3 prostate cancer detected by comparative genomic hybridization. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 11: 303-310, 2008

16. Kamiya N, Suzuki H, et al.: Neuroendocrine differentiation in stage D2 prostate cancers. *Int J Urol* 15: 423-428, 2008

17. Takehi Y, Kamoto T, Shiraishi T, Ogawa O, Suzukamo Y, Fukuhara S, Saito Y, Tobisu KI, Kakizoe T, Shibata T, Fukuda H, Akakura K, Suzuki H, et al.: Prospective evaluation of selection criteria for active surveillance in Japanese patients with stage T1cNOMO prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 38: 122-128, 2008

18. Kobayashi M, Naya Y, Kino M, Awa Y, Nagata M, Suzuki H, et al.: Efficacy of low dose tamsulosin for stone expulsion after extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with ureteral stone. *Int J Urol* 15: 495-8, 2008

19. Kawamura K, Suzuki H, et al.: Development of a new nomogram for predicting for the probability of a positive initial prostate biopsy in Japanese patients with serum PSA levels less than 10ng/ml. *Int J Urol* 15: 598-603, 2008

20. Suzuki H, et al.: Alternative non-steroidal antiandrogen therapy for advanced prostate cancer that has relapsed

after initial maximum androgen blockade. J Urol 180:921-927, 2008

21. Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Hirasawa N, Yanagi T, Mizoe JE, Akakura K, Suzuki H, et al.: Diverse effects of androgen deprivation therapy on persistent genitourinary complications after carbon ion radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72: 78-84, 2008

22. Wakatsuki M, Tsuji H, Ishikawa H, Yanagi T, Kamada T, Nakano T, Suzuki H, et al.: Quality of life in men treated with carbon ion therapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 72: 1010-1015, 2008

23. Kobayashi M, Ishida H, Shindo T, Niwa S, Kino M, Kawamura K, Kamiya N, Imamoto T, Suzuki H, et al.: Molecular analysis of multifocal prostate cancer by comparative genomic hybridization. Prostate 68: 1715-1724, 2008

24. Suzuki H, Flanigan RC, Okuyama A: Prostate specific antigen (PSA)-based screening. Int J Urol 15, 757-762, 2008

25. Suzuki H, et al.: Current topics and perspectives relating to hormone therapy for prostate cancer. Int J Clin Oncol 13, 401-410, 2008

26. Yano H, Imamoto T, Suzuki H, et al.: The clinical potential of pretreatment serum testosterone level to improve the efficiency of prostate cancer screening. Eur Urol 51: 375-380, 2007

27. Kato T, Komiya A, Suzuki H, et al.: Effect of androgen deprivation therapy on quality of life in Japanese men with prostate cancer. Int J Urol 14: 416-421,

2007

28. Imamoto T, Kondo Y, Matsuzawa I, Hamasaki T, Suzuki Y, Saitoh Y, Suzuki H, et al.: Usefulness of intensive training for laparoscopic radical prostatectomy at an experienced institution. Jpn J Endourol ESWL 20: 255-259, 2007

[学会発表] (計 71 件)

1. 鈴木啓悦: シンポジウム「前立腺癌のホルモン依存性メカニズムと臨床的対応の可能性」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. 第 28 回日本アンドロロジー学会学術大会, 富山, 2009. 7. 3
2. 鈴木啓悦: サテライトセミナー「21 世紀のハイリスク前立腺癌治療戦略」ディベート. 第 97 回日本泌尿器科学会総会, 岡山, 2009. 4. 18
3. 鈴木啓悦: 前立腺癌診療においてノモグラムをどう使うか? 第 60 回日本泌尿器科学会西日本総会 (教育セミナー), 北九州, 2008. 11. 8
4. 鈴木啓悦: ワークショップ「ホルモン非依存性前立腺癌の克服に向けて」非ステロイド性アンチアンドロゲン交替療法の治療成績と臨床的意義. 第 46 回日本癌治療学会, 名古屋, 2008. 10. 31
5. 鈴木啓悦: HRPC2.0 再燃前立腺癌の治療は変わるのか? 第 96 回日本泌尿器科学会総会 (教育セミナー), 横浜, 2008. 4. 26
6. 鈴木啓悦: シンポジウム「臨床病期 C 前立腺癌の治療戦略」基調講演: ガイドラインからみた臨床病期 C 前立腺癌の治療戦略. 第 96 回日本泌尿器科学会総会, 横浜, 2008. 4. 27
7. 鈴木啓悦: シンポジウム「がんに対する放射線治療の現状と展望」骨盤内限局前立腺癌に対する重粒子線 (炭素イオン線) の

治療成績と将来展望. 第 46 回日本癌治療学会, 名古屋, 2008. 10. 30

8. 鈴木啓悦: 前立腺癌に対するホルモン療法の現状と展望 -オーダーメイド治療選択はどこまで可能か? 第 36 回関西アンドロロジーフォーラム (特別講演), 大阪, 2008. 3. 8

9. 鈴木啓悦, ほか: シンポジウム「再燃進行前立腺がんの治療の現状と展望」アンチアンドロゲン交替療法の臨床的意義. 第 23 回前立腺シンポジウム, 品川, 2007. 12. 9

10. 鈴木啓悦: ランチョンセミナー・泌尿器癌に対する骨転移治療のパラダイム・シフト. 第 57 回日本泌尿器科学会中部総会, 奈良, 2007. 11. 8

11. 鈴木啓悦, ほか: シンポジウム「泌尿器癌の発症メカニズム」前立腺癌の発症メカニズムの遺伝的要因. 第 16 回日本腎泌尿器疾患予防医学研究会, 大阪, 2007. 7. 13

12. 鈴木啓悦: ホルモン環境からみた前立腺癌の進行と治療戦略. 第 26 回アンドロロジー学会学術大会 (特別講演), 浦安, 2007. 7. 5

13. 鈴木啓悦, ほか: 総会特別企画「前立腺再燃癌の機序」再燃前立腺癌に対するアンチアンドロゲン交替療法の機序と効果. 第 94 回日本泌尿器科学会総会, 神戸, 2007. 4. 17

14. 鈴木啓悦, ほか: シンポジウム「前立腺癌の各種ノモグラムの現状と有用性の検証」前立腺生検に関するノモグラムの現状と展望. 第 94 回日本泌尿器科学会総会, 神戸, 2007. 4. 16

[図書] (計 5 件)

1. 鈴木啓悦, ほか: ホルモン不応性前立腺がんに対してドセタキセル化学療法は推奨されるか? 筧善行, 後藤百万, 鈴木孝治編集, EBM 泌尿器疾患の治療 2009-2010,

中外医学社, 東京, 2009

2. 鈴木啓悦, 市川智彦: ホルモン抵抗性前立腺癌の最新治療戦略. 泌尿器疾患治療の新しいストラテジー. 村井勝・奥山明彦・内藤誠二編集, MEDICAL VIEW 社, 東京, 109-114, 2007

3. 野々村祝夫, 鈴木啓悦 (編集): レジデント・コンパス泌尿器科編 1-257. ライフサイエンス, 東京, 2007

4. 鈴木啓悦, 市川智彦: 前立腺癌. 奥山明彦編集, 看護のための最新医学講座第 2 版 第 22 巻中山書店, 東京, 243-266, 2007

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者:
鈴木 啓悦 (SUZUKI HIROYOSHI)
千葉大学・大学院医学研究院・准教授
研究者番号: 60301818

(2) 研究分担者 ()

研究者番号:

(3) 連携研究者 ()