

平成 30 年 4 月 11 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10575

研究課題名(和文) proPSA関連インデックスの前立腺癌進展・生物学的悪性度予測因子としての意義

研究課題名(英文) Predictive impact of various molecular forms of PSA-related indices on developing prostate cancer and tumor aggressiveness

研究代表者

伊藤 一人 (Ito, Kazuto)

群馬大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00302472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：癌診断時のPSA関連因子、p2PSA関連因子、ベースラインから癌診断までのPSA動態、%f-PSA動態、p2PSA関連インデックス動態の中でp2PSA関連velocityが、前立腺癌の生物学的悪性度と密接に関連していた。特にp2PSA関連動態の中でphi_velocity及び%p2PSA_velocityは臨床的に重要な前立腺癌の診断、至適治療戦略の構築にあたり、臨床的価値が高い可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The baseline free to total prostate-specific antigen ratio was a significant predictor of prostate cancer development. The odds ratio was 6.08 in the lowest quintile baseline free to total prostate-specific antigen ratio subgroup. No serum indices at diagnosis were associated with tumor aggressiveness. The Prostate Health Index velocity and [-2]proenzyme prostate-specific antigen/free prostate-specific antigen velocity significantly increased in patients with higher risk D'Amico risk groups and higher Gleason scores. Those indices could be useful for a more effective individualized screening system. Longitudinal changes in [-2] proenzyme prostate-specific antigen-related indices seem to correlate with tumor aggressiveness, and they could be used as prognostic tool before treatment and during active surveillance.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺癌 前立腺特異抗原 遊離型PSA proPSA

1. 研究開始当初の背景

アジアにおける前立腺癌罹患率は上昇傾向にあり、依然として、転移癌症例比率は欧米先進国と比較して高く、また死亡率も上昇傾向にある。我が国の前立腺癌罹患数・死亡数については、近年、急激に増加しているが、将来もその増加傾向は続き、2020年以降は、男性癌の罹患数第1位になるとの予測がなされている。また、前立腺癌死亡数は上昇傾向にあり、2025年から2029年の5年間の年平均死亡数は15,700人になると推定されており、男性癌の中で第5番目の死亡数にあたる。また最近、PSAスクリーニングの前立腺癌死亡率低下効果が、無作為化比較試験である、European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)とスウェーデン・イエテボリ研究により証明された。イエテボリ研究では、50歳から64歳の男性の約2万人を検診群と対照群に無作為に分け、検診群では2年ごとのPSA検診受診を推奨したところ、中央値で14年間の経過観察の結果、intention-to-screen解析によって、検診群は対照群と比較し44%死亡率が低下したことが証明された。

一方で、罹患率と死亡率には人種差があるため、我が国において欧米と全く同じ検診システム（PSA検診間隔や受診対象年齢など）を採用した場合には、理論的には同等の死亡率低下効果を得るための費用は欧米と比較して高くなる。しかし最近、PSA基礎値（比較的若い年齢での検診受診時のPSA値）という概念が提唱され、PSA基礎値が人種、年齢、家族歴を超える、世界共通の前立腺癌罹患危険因子であると証明された。世界共通の癌罹患危険因子であるPSA基礎値に応じて検診受診間隔を設定すれば、PSA基礎値が低い男性の割合が、欧米と比べ高い我が国では、検診間隔を延長できる男性の比率が高くなり、その結果、理論的には我が国において、欧米と費用対効果比がほぼ同等の検診システムの構築が可能となる。

PSA検診は、現時点で日本泌尿器科学会の前立腺がん検診ガイドラインの推奨するシステムを普及させた場合でも、他のがん検診と比較して、効率よく死亡率低下効果を得ることができると考えられるが、将来は、よりテーラーメイド化された検診システムの確立を目指すべきである。現在、PSA基礎値と同等あるいは相補的な役割をもつ新たな前立腺癌罹患危険予測因子は見つかっていない。しかし、PSAの前駆体のひとつである[-2]proPSA (p2PSA)は、より前立腺癌特異的なバイオマーカーであり、PSA値が2-10ng/ml程度の軽度上昇例に対し、生検適応基準に組み込むことで、前立腺癌診断効率を改善(診断精度を維持しつつ、不必要な生検を避ける)するとの報告がなされている。また、p2PSAは、前立腺癌の病理学的悪性度や腫瘍容積とも相関し、腫瘍の活動性をより正確に診断できるバイオマーカーとしても期待で

きる研究成果が出てきている。

我々は今までの研究の中でインシュリン様成長因子I型など、PSA非関連マーカーの前立腺癌診断における意義について研究を行ってきたが、PSAを補完する役割は認められていないことから、臨床癌の存在を疑わない段階の低PSA値の男性において、将来の癌進展予測することは極めて困難である。そこで、我々がこれまでの研究のなかで、前立腺癌診断精度の向上が期待できるp2PSAに関して、PSA値が2.0ng/ml以下の男性において、将来の臨床癌への進展を予測するバイオマーカーとしての意義を探索することは、将来のテーラーメイド検診・診断システムの発展に大きく寄与できる可能性があると考え、今回の研究の着想に至った。

2. 研究の目的

我が国の前立腺癌罹患数・死亡数は増加傾向にあり対策が急務である。前立腺特異抗原(prostate specific antigen; PSA)を用いた前立腺癌検診の普及は、癌死亡率を確実に低下させる第1段階の対策として重要であるが、前立腺癌へ進展予測因子を同定し、費用対効果に優れたテーラーメイド診断システムの確立を目指すべきである。今回、前立腺癌の診断や腫瘍の活動性との関連性が強いバイオマーカーとして注目を集めているPSAの前駆体であるproenzyme PSA (proPSA)に注目し、癌罹患危険予測因子としての有用性について、既知の最も重要な人種差を超える前立腺癌罹患危険予測因子であるPSA基礎値をマッチングさせた世界初の症例対照研究を行い、有望な癌罹患予測因子を探索し、最適な検診・診断システム確立のための基盤的な成果をあげることを目的とする。

3. 研究の方法

群馬県の前立腺癌住民検診受診者の検診受診時の余剰血清について、群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学での研究利用に関する包括同意が取得済みで、かつ十分量(1ml以上)が凍結保存されている検体を用いて、以下の手順でp2PSAの癌罹患予測因子としての価値を検証する。

(1) PSA検診受診症例の中から、PSA基礎値が2.0ng/ml以下で、かつ複数回の検診受診中に前立腺癌が発見された男性を症例群として150例選定し、対照群としてはベースライン検診受診時のPSA基礎値と年齢、ベースライン検診から最終検診受診までの検診間隔を適合させた、複数回の検診受診においても前立腺癌が診断されていない300例の男性を抽出する。

(2) 症例群と対照群において、ベースライン検診受診時と癌診断時(症例群)・最終検診受診時(対照群)の2ポイントの凍結保存血清を用いて、p2PSA、free PSA、total PSAを同

時測定し、これらのマーカーの組み合わせで算出した様々な p2PSA/ PSA 関連インデックス、p2PSA/ PSA 関連インデックス動態の前立腺癌罹患予見因子としての価値を検証する。

(3) 前立腺癌症例(症例群)は、臨床病理学的特徴(TNM 分類、癌診断時 PSA 値、Gleason score、生検での腫瘍長、生検陽性率など)と、癌診断時の p2PSA/ PSA 関連インデックス、さらには p2PSA/ PSA 関連インデックス動態との関係について検証し、p2PSA のバイオマーカーとしての価値を検証する。

(4) すべての血清検体の測定は、ベックマンコルター株式会社ダイアグノスティクス学術統括部門・三島事業所内三島ラボラトリで、全自動測定分析機器 UniCel DxI 800 (DxI) を用いて測定する。PSA 値は DxI に血清および PSA 測定試薬を装填し、PSA と抗 PSA 抗体及びアルカリフォスファターゼ結合抗 PSA 抗体と免疫複合体を形成させ、この複合体量に化学発光基質が添加され、アルカリフォスファターゼによる酵素反応によって得られた反応生成物の発光量測定により検体中の PSA 濃度を決定する。[-2]proPSA、free PSA も基本測定原理は PSA と同様で、それぞれ抗 p2PSA 抗体及びアルカリフォスファターゼ結合抗 p2PSA 抗体、抗遊離型 PSA 及びアルカリフォスファターゼ結合抗遊離型 PSA 抗体を用いて免疫複合体を形成させ、同様の手順で測定をする。

(5) p2PSA/ PSA 関連インデックスの癌進展予測因子の意義を検証するため、症例群の PSA 基礎値の検診ポイント(ベースライン)の抽出は、PSA 基礎値が 2.0ng/ml 以下の時期に複数回の検診受診歴のある場合には、微小癌の発生・増殖の開始時点と予測される、PSA 値が指数関数的上昇を始める起点の血清をベースライン検体とする。

(6) 今回検証した PSA 関連インデックスは、free PSA/total PSA (%fPSA)、p2PSA 関連インデックスは p2PSA/free PSA (%p2PSA)、p2PSA/%fPSA、phi(prostate Health Index; p2PSA/free PSA x PSA) であり、症例群と対照群のベースライン検診時の p2PSA/ PSA 関連インデックスと p2PSA/ PSA 関連インデックス動態について、最も細分化され、かつ有意差のあるカットラインを探索し、最良の p2PSA/ PSA 関連インデックス(動態)の群分けに基づいた前立腺癌進展リスクのオッズ比を算出する。

(7) 症例群においては癌診断時、対照群は最終検診受診時における p2PSA、free PSA、total PSA の測定も行い、癌症例と非癌症例における p2PSA/ PSA 関連インデックス動態である %fPSA velocity、%p2PSA velocity、p2PSA/%fPSA velocity、phi velocity につい

て、臨床癌進展への予測因子としての可能性を検証する。

4. 研究成果

前立腺癌の診断や腫瘍の活動性との関連性が強いバイオマーカーとして注目を集めている PSA の前駆体である p2PSA 関連因子と %fPSA などの既存の PSA 関連マーカーと前立腺癌の生物学的悪性度の関連性を検証した。群馬県の前立腺癌検診受診者の中でベースライン検診受診時の年齢が 79 歳以下、PSA 値が 2.0ng/ml 以下で、10 年以内に検診を契機に前立腺癌が発見された 150 例を対象とし、ベースラインと癌診断時の 2 ポイントで PSA、free PSA および p2PSA を測定し、それらの結果を組み合わせた様々なインデックスと前立腺癌の生物学的悪性度の関係を検証した。D'Amico リスク分類が高くなるほど phi velocity および %p2PSA velocity は有意に高値になった。独立多群比較では、低リスク群と比較し、高リスク群では PSA velocity、phi velocity、%p2PSA velocity、p2PSA/%f-PSA velocity が有意に高値になった。また、Gleason score (GS) が高くなるほど、phi velocity および %p2PSA velocity は有意に高値になった。独立多群比較でも、GS 6 群と比較し、GS 8 以上の高悪性度群では PSA velocity、phi velocity、%p2PSA velocity、p2PSA/%f-PSA velocity が有意に高値となった。癌診断時の PSA 関連因子、p2PSA 関連因子、ベースラインから癌診断までの PSA 動態、%f-PSA 動態、p2PSA 関連インデックス動態の中で p2PSA 関連 velocity が、前立腺癌の生物学的悪性度と密接に関連していた。特に p2PSA 関連動態の中で phi velocity 及び %p2PSA velocity は臨床的に重要な前立腺癌の診断、至適治療戦略の構築にあたり、臨床的価値が高い可能性が示唆された。

< 引用文献 >

- Ito K、Prostate cancer in Asian men、*Nat Rev Urol*、11 巻、2014、197 - 212
- がん・統計白書 2012 - データに基づくがん対策のために。(祖父江友孝ほか編) 篠原出版新社、東京、2012。
- Schröder FH、他、Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up、*N Engl J Med*、366 巻、2012、981 - 990
- Hugosson J、他、Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial、*Lancet Oncol*、11 巻、2010、725-732
- 5) Ito K、他、Prostate carcinoma detection and increased prostate-specific antigen levels after 4 years in Dutch and Japanese males who had no evidence of disease at initial screening、*Cancer*、103 巻、2005、242 - 250
- 前立腺がん検診ガイドライン 2010 年増補版、日本泌尿器科学会編、金原出版、東京、

2009

Ito K、他、Diagnostic significance of [-2]pro-PSA and prostate dimension-adjusted PSA-related indices in men with total PSA in the 2.0-10.0 ng/mL range、World J Urol、31 卷、2013、305 - 311

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 1 件)

Fujizuka Y、Ito K、Oki R、Suzuki R、Sekine Y、Koike H、Matsui H、Shibata Y、Suzuki K、Predictive impact of various molecular forms of PSA-related indices on developing prostate cancer and tumor aggressiveness in men with baseline PSA <2.0 ng/ml、Int J Urol、査読有、24 卷、8 号、2017、602 - 609
doi: 10.1111/iju.13381

6 . 研究組織

(1)研究代表者

伊藤 一人 (ITO, Kazuto)
群馬大学大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：00302472

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

鈴木理恵 (SUZUKI, Rie)
群馬大学医学部附属病院 泌尿器科・助手