

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 24 年 4 月 1 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21791488

研究課題名（和文） 限局性前立腺癌における予後予測因子としての新規バイオマーカーの開発

研究課題名（英文） Development of new bio-markers as a prognostic factor in localized prostate cancer patients

研究代表者

今本 敬 （IMAMOTO TAKASHI）

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20375629

研究成果の概要（和文）：限局性前立腺癌患者において、生検と全摘標本との間の Gleason sum upgrading が 43%の症例にまでみられるとされ、University of Hamburg の Chun らは術前血清 PSA 値、clinical stage、生検 Gleason pattern を用いた予測ノモグラムを報告している。われわれは 503 例を対象とし、同ノモグラムに対する external validation を行った。予測値によっては 10%以上の誤差を認め、日本人症例に適用した場合の同ノモグラムの精度低下が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Previous reports have indicated that up to 43% of men with prostate cancer will show an upgraded Gleason score from biopsy to radical prostatectomy (RP). A preparative nomogram was developed at the University of Hamburg to predict the probability of upgrading from biopsy to RP specimen. From two Japanese institutions, clinical and pathologic data of 503 patients were supplied for validation. Nomogram predictions of upgrading were not within 10% of an ideal nomogram. The Hamburg nomogram seems to provide reasonably accurate predictions regardless of minor variations in pathological assessment, but is not necessarily so accurate when applied to Japanese patient populations.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌は欧米では男性で最も罹患率の高い悪性腫瘍であり、本邦でも生活様式の欧米化や人口の高齢化に伴い近年著しい増加傾向にある。確定診断は前立腺生検によりな

れるが、効率的な生検のためには、癌の検出率を上げると同時に陰性生検を避ける、という一見相反するこの二つの命題のバランスをいかにとるかということが重要となってくる。陰性（結果として無駄な）生検を減らす

試みの一つとして PSA 各種パラメータを併用したノモグラムの活用が考えられるが、本邦においてはそのようなノモグラムの報告はいまだない。一方欧米では、主に gray zone PSA 症例を対象にしたノモグラムがいくつか報告されている。しかし、これらをそのままの形で日本人症例に適用することは、癌の罹患率や生物学的活性の違いから考えて妥当とはいえない。

2. 研究の目的

米国においては限局性前立腺癌患者における病期予測のためのノモグラムが報告されているが、研究者らは現在、前立腺癌スクリーニングのための PSA 各種パラメータを併用したノモグラムを作成中である。限局性前立腺癌患者においては病期予測因子として血清 PSA 値、臨床的病期、Gleason score などが報告されているが、研究者らは根治的前立腺全摘除術を施行した限局性前立腺癌患者において、治療前血清テストステロン値が病期予測因子として有用であることを報告している。本研究では、これらのパラメータに治療前血清テストステロン値を加え、新規バイオマーカーを開発し応用することで、限局性前立腺癌患者において正確な病期予測が可能か、また術後補助療法の的確な使用について検討する。現在までにこのような試みで実用化されたものはなく、この点で本研究は独創的である。また、microarray および proteomics 技術によって全く新規のバイオマーカーを同定すれば、泌尿器腫瘍のみならず、ヒト悪性腫瘍に対する分子標的治療への応用が可能であり、腫瘍学全体への貢献も期待される。これらのバイオマーカーの開発は、根治的前立腺全摘除術が施行された限局性前立腺癌患者の治療選択のみならず、的確な補助療法の施行へと応用可能であり、本研究は臨床的に実用的でかつ早期前立腺癌患者の QOL を大いに改善するものと考えられる。また不必要な補助療法の排除により、医療費の軽減などの社会的な貢献も十分期待される。

3. 研究の方法

限局性前立腺癌に対する根治的前立腺全摘除術後の再発は、通常まず PSA の再上昇で発見されるが、臨床的には術前 PSA 値・術前 PSA slope・直腸診所見・臨床的病期・病理学的所見 (Gleason score) などの各種パラメータで再発予測が可能である。本研究ではこれらの臨床因子を凌駕する、もしくは補完する血液、組織および遺伝子マーカーの開発により、より正確な術後再発予測を目的とする。具体的には、血清テストステロン値・血清クロモグラニン A・血清 p53 抗体値などの血液マーカーや、GSTP1・RAR β 2 遺伝子のメチル化などの遺伝子マーカーなどで術後の再発因子

を確立する。また根治的前立腺全摘除術後の再発および非再発患者からの手術検体・血清蛋白を、microarray および proteomics 技術を用いて解析し、全く新規の遺伝子・蛋白マーカーの同定を行い、更にその臨床的意義について解析する。

4. 研究成果

(1) 前立腺癌における、血清テストステロン値の有用性を研究し、論文発表した。根治的前立腺全摘除術を施行した 118 例において、術前後の血清 T 値と血清ヒト黄体化ホルモン (luteinizing hormone; LH) 値を比較検討した。術後の血清テストステロン値は $5.60 \cdot 1.90$ ng/ml で、術前の $3.89 \cdot 1.43$ ng/ml と比べて有意に上昇していた ($p < 0.0001$)。同様に、血清 LH 値も術前後で有意な上昇を認めた ($5.11 \cdot 2.47$ ng/ml vs $6.86 \cdot 3.64$ ng/ml; $p = 0.0001$)。

(2) 日本人患者における初回前立腺生検予測ノモグラムに関し、external validation による有用性の検討を含め、論文発表した。

(3) 前立腺癌の内分泌療法不応性 (再燃) 機序の解明や治療法の確立、再燃予測マーカーの開発が治療予後を改善しうると考えられ、そのために新しい蛋白質質量分析装置である SELDI-TOF MS protein chip system[®] (surface-enhanced laser desorption / ionization time-of-flight mass spectrometry; 表面増強型レーザー脱離/イオン化飛行時間型質量分析装置、米 Ciphergen 社) を用いて疾患の病態を探る Proteome 解析を行った。この方法で再燃前立腺癌の新規バイオマーカー候補、またはその機序に関わる蛋白質 apolipoprotein C-I を検索し、報告した。

(4) 限局性前立腺癌患者において、生検と全摘標本との間の Gleason sum upgrading が 43% の症例にまでみられるとされ、University of Hamburg の Chun らは術前血清 PSA 値、clinical stage、生検 Gleason pattern を用いた予測ノモグラムを報告している。今回われわれは、1997 年 2 月から 2008 年 1 月までに、6 針以上の生検の後に根治的前立腺全摘除術を施行された限局性前立腺癌 503 例 (千葉大学病院; 214 例、千葉県がんセンター; 295 例) を対象とし、同ノモグラムに対する external validation を行った。全体では Gleason sum upgrading を 150 例 (29.8%) で認め、validation によるノモグラムの AUC (area under the curve) は 0.79 (CI; 0.751-0.832) であった。しかし Calibration plot では予測値によっては 10% 以上の誤差を認め、日本人症例に適用した場合の同ノモグラムの精度低下が示唆された。

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 8 件)

- ① Imamoto T, Utsumi T, Takano M, Komaru A, Fukasawa S, Suyama T, Kawamura K, Kamiya N, Miura J, Suzuki H, Ueda T, Ichikawa T. Development and external validation of a nomogram predicting the probability of significant Gleason sum upgrading among Japanese patients with localized prostate cancer. 2011. Prostate Cancer. 査読有 2011, 754382.
- ② Imamoto T, Goto Y, Utsumi T, Fuse M, Kawamura K, Kamiya N, Naya Y, Suzuki H, Kondo Y, Ichikawa T. Complications, urinary continence, and oncologic outcomes of laparoscopic radical prostatectomy: single-surgeon experience for the first 100 cases. 2011. Prostate Cancer. 査読有 2011, 606505.
- ③ 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. 2011. Int J Clin Oncol. 査読有 16, 366-372.
- ④ 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. 2010. Urology. 査読有 76, 404-410.
- ⑤ 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. 2010. Jpn J Clin Oncol. 査読有 40, 353-359.
- ⑥ 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. 2010. Urology. 査読有 75, 1446-1451.
- ⑦ Imamoto T, Suzuki H, Yano M,

Kawamura K, Kamiya N, Araki K, Komiya A, Naya Y, Shiraishi T, Ichikawa T. Does presence of prostate cancer affect serum testosterone levels in clinically localized prostate cancer patients? 2009. Prostate Cancer Prostatic Dis. 査読有 12, 78-82.

- ⑧ Yamamoto-Ishikawa K, Suzuki H, Nezu M, Kamiya N, Imamoto T, Komiya A, Sogawa K, Tomonaga T, Nomura F, Ichikawa T. The isolation and identification of apolipoprotein C-I in hormone-refractory prostate cancer using surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. 2009. Asian J Androl. 査読有 11, 299-307.

[学会発表] (計 5 件)

- ① 今本 敬、内海孝信、柳澤 充、川村幸治、二瓶直樹、市川智彦. シンポジウム 内分泌療法の実状と課題. 前立腺癌に対する内分泌療法: 現状と課題. 第 11 回関東ホルモンと癌研究会. 2011 年 1 月 29 日. 東京都.
- ② 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 2 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. 日本アンドロロジー学会第 30 回学術大会. 2011 年 7 月 23 日. 東京都.
- ③ 今本 敬、内海孝信、高野 慎、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. モーニングセミナー テストステロンと前立腺. テストステロンはがんのバイオマーカーか? 第 10 回日本 Men's Health 医学会 (Men's Health Week 2010). 2010 年 11 月 27 日. 東京都.
- ④ 今本 敬、鈴木啓悦、内海孝信、高野 慎、川村幸治、神谷直人、納谷幸男、市川智彦、小島聡子、古谷雄三、佐藤直秀. JUA アップデートセッション パネルディスカッション 6. 内分泌・生殖機能・性機能領域: 前立腺癌ホルモン療法後の低アンドロゲン症. 第 97 回日本泌尿器科学会総会. 2009 年 4 月 19 日. 岡山県.
- ⑤ 今本 敬、遠藤 匠、高野 慎、矢野 仁、川村幸治、神谷直人、納谷幸男、鈴木啓悦、市川智彦. 腹腔鏡下前立腺全摘除術. 第 12 回泌尿器腹腔鏡ワークショップ 第 23 回日本 Endourology・ESWL 学会総会. 2009 年 11 月 11 日. 東京都.

[図書] (計 9 件)

- ① 今本 敬、市川智彦 (2011) 前立腺癌に

対するアンドロゲン除去療法. VII. 腫瘍. 泌尿器科薬物療法 1st VISIT, 2nd VISIT. Urology View 編集委員会, 荒井陽一, 松田公志, 柿崎秀宏, 堀江重郎, 市川智彦, 藤澤正人編, メジカルビュー社, 東京, 166-171.

- ② 今本 敬 (2011) 前立腺癌の画像診断: 超音波検査法. 第3版 前立腺癌のすべてー基礎から最新治療までー. 市川智彦, 鈴木啓悦編, メジカルビュー社, 東京, 98-101.
- ③ 今本 敬 (2011) 前立腺癌の画像診断: 新しい画像検査. 第3版 前立腺癌のすべてー基礎から最新治療までー. 市川智彦, 鈴木啓悦編, メジカルビュー社, 東京, 110-115.
- ④ 今本 敬 (2011) 手術療法: 神経温存前立腺全摘除術. 第3版 前立腺癌のすべてー基礎から最新治療までー. 市川智彦, 鈴木啓悦編, メジカルビュー社, 東京, 180-184.
- ⑤ 今本 敬 (2011) 手術療法: 腹腔鏡下前立腺全摘除術. 第3版 前立腺癌のすべてー基礎から最新治療までー. 市川智彦, 鈴木啓悦編, メジカルビュー社, 東京, 185-193.
- ⑥ 今本 敬 (2011) 人間ドック (マスキリーニング) で PSA が高いといわれて来院. 第3版 前立腺癌のすべてー基礎から最新治療までー. 市川智彦, 鈴木啓悦編, メジカルビュー社, 東京, 300-302.
- ⑦ 今本 敬 (2011) 鏡視下前立腺摘除術. 第3版 前立腺癌のすべてー基礎から最新治療までー. 市川智彦, 鈴木啓悦編, メジカルビュー社, 東京, 342-343.
- ⑧ 神谷直人, 鈴木啓悦, 今本 敬, 川村幸治, 市川智彦 (2010) 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. 前立腺癌診療ーこんなときどうするQ&A. 寛 善行編, 中外医学社, 東京, 196-200.
- ⑨ 今本 敬, 鈴木啓悦, 市川智彦 (2009) 前立腺癌の発生リスク・治療とアンドロゲン. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌, 金澤康徳, 武谷雄二, 関原久彦, 山田信博編, 中外医学社, 東京, 245-254.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今本 敬 (IMAMOTO TAKASHI)
千葉大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 20375629

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者 ()

研究者番号: