様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２６ 年　 ６ 月 ２５ 日現在

機関番号：３２６６１
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2011～2013
課題番号：２３７９１７９２

研究課題名（和文）骨関連代謝物質を利用した前立腺癌骨転移に対するオーダーメイド医療の構築

研究課題名（英文）Construction of the tailor-made medicine for prostate cancer with bone metastasis using bone turnover metabolites

研究代表者
神谷　直人（KAMIYA, Naoto）

東邦大学・医学部・講師

研究者番号：４０４３６４３１

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　3,100,000円、（間接経費）　930,000円

研究成果の概要（和文）：前立腺癌骨転移症例において血清MMP-2値は高値を示し、骨転移および予後予測マーカーに成りうることが示唆された。未治療前立腺癌骨転移症例において、内分泌療法とゾレドロン酸併用群では、内分泌療法単独群と比較し、PSAとALP低下率は有意に高く、腰椎の骨密度は治療前と比較し、有意に増加した。去勢抵抗性前立腺癌症例に対するアンチアンドロゲン交替療法においてPSA低下率50%以上を予測するノモグラムを作製した。ROC曲線ではAUC72.5%であった。去勢抵抗性前立腺癌に対して新規薬剤が使用可能となる中で今回作製したノモグラムは、去勢抵抗性前立腺癌に対する治療戦略を立てる上で有用であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Serum MMP-2 level correlated with tumor grade and the extent of bone metastases in prostate cancer (PCa) with bone metastases. We determined that the additive effect of zoledronic acid (ZA) on serum PSA and bone turnover markers changes for hormone-sensitive PCa patients with bone metastasis treated by combined androgen blockade (CAB). The addition of ZA to CAB therapy showed PSA and ALP response compared with CAB therapy only, suggesting a potential antitumor effect of ZA in the management of metastatic PCa patients.
Furthermore, to clarify clinical predictors for a PSA decrease >50% in response to alternative non-steroidal antiandrogen therapy (AA) and to develop a nomogram to predict the PSA decrease >50% in response to AA in patients with advanced PCa that relapsed after initial CAB. The receiver operating characteristic curve showed that the accuracy of the predicted probability was 72.5% for the model.

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　骨転移　MMP　骨代謝マーカー

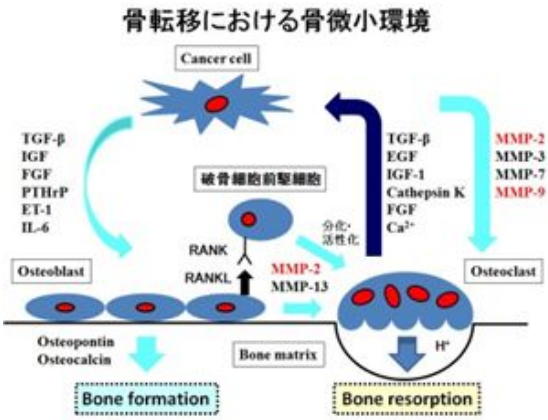
１．研究開始当初の背景

前立腺癌は、日本においても生活の欧米化、急速な高齢化、前立腺特異抗原(PSA)検査の普及に伴い、増加の一途である。近年、PSA による検診等スクリーニングの普及に伴い、早期前立腺癌症例が増加しているものの、診断時に転移を有する前立腺癌症例も少なくない。転移性前立腺癌に対する治療法はホルモン療法が主体となるが、その殆どが何れ去勢抵抗性癌となる。日本においても今年度より去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に対する新規薬剤が使用可能となるが、使用可能となる薬剤が増える中でその薬剤の使い分けについては明確化されていない。そのため、今後も増加していくと予想される前立腺癌に対する適切な治療法、診断法を確立することは、患者の予後改善・QOL の向上・近年増加の一途である医療費の削減等の観点からも急務であると考える。

２．研究の目的

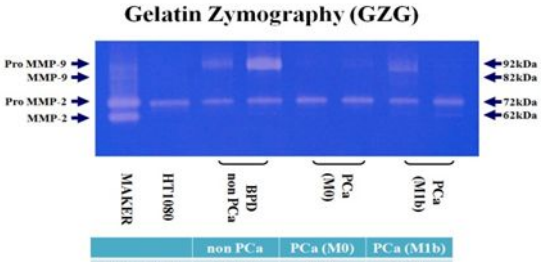
前立腺癌の転移部位は、約 70～80%が骨であり、その殆どにおいて造骨性病変を示す。骨形成（造骨）性変化が中心の前立腺癌においても骨吸収（溶解）性変化は、極めて重要である。我々の検討では、骨吸収性マーカーである血清 1CTP 及び TRAP-5b と骨形成性マーカーである血清 BAP 値は前立腺癌骨転移症例において上昇していた。中でも、血清 1CTP は優れた予後予測マーカーになることを証明した。溶骨性病変部において骨破壊の中心的役割を担うのは、破骨細胞である。骨転移における骨微小環境について図１に示す。

（図１）



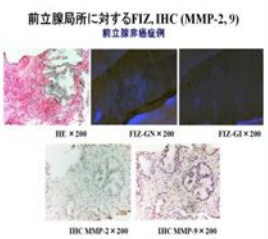
このように、骨破壊のプロセスにおいて MMPs や RANKL 等は、骨転移と密接な関係があり、癌増殖の過程において他の病巣と比較して骨転移巣における MMPs の役割は、極めて重要であると考えられる。MMPs は、亜鉛イオンを活性部位に持つプロテアーゼの一群である。その中でも MMP-2・MMP-9 は、基底膜のⅣ型コラーゲン分解に関与するゼラチナーゼであり、血管新生の際に基底膜分解などを通じて癌の進展・転移に大きく関与していることが明らかになっている。また、MMP 阻害剤の投与により腫瘍縮小効果も報告されている。骨転移における腫瘍マーカーはいくつか報告されているが、その中でも MMPs は、有用なマーカーであると考えられる。我々の研究により、FIZ（film *in situ* zymography）・zymography・免疫組織化学の結果、前立腺局所でのゼラチナーゼ活性は、MMP-2 が強く関与していることが示唆され（図 2）、前立腺癌骨転移症例では、非骨転移症例と比較して、前立腺局所において MMP-2 の強い活性が認められた（図 3,4）。

（図 2）

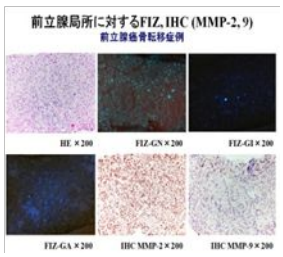


	non PCa	PCa (M0)	PCa (M1b)
Pro MMP-9	2 / 5	1 / 5	1 / 5
MMP-9	0 / 5	0 / 5	1 / 5
Pro MMP-2	5 / 5	5 / 5	5 / 5
MMP-2	2 / 5	2 / 5	3 / 5

（図 3）



（図 4）



前立腺癌に対するホルモン療法は、骨粗鬆症を惹起するため、骨関連事象の増大を引き起こすため、抗 RANKL 抗体やゾレドロン酸を使用した骨転移に対する骨マネージメントの重要性が報告されているものの、その使用期間や使用症例等の個別化された治療は確立されていない。そのため、骨関連代謝物質を利用した前立腺癌骨転移症例に対するオーダーメイド医療を構築することを目的とした。

３．研究の方法

（1）MMP 活性測定システムを使用し、治療前血清 MMP-2・MMP-9 濃度を測定し、前立腺癌組織における MMP-2・MMP-9 活性強度と相関するかを検討する。また、各種血清 MMP 濃度と前立腺癌症例における再発・転移の有無、生存率など種々の予後因子との相関を評価する。

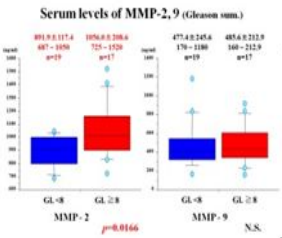
（2）前立腺癌骨転移症例に対して内分泌療法やゾレドロン酸等の骨転移治療薬の投与前後で血清骨代謝マーカーの変動を経時的に測定（治療前、治療開始 3・6・12・18・24 ヶ月後）し、SRE との関係並びに予後関連を検討。内分泌療法により生じる骨粗鬆症のモニタリングとして骨代謝マーカーの有用性を検討する。

（3）前立腺癌非骨転移症例及び骨転移症例それぞれ200例を超えた時点で前立腺癌骨転移並びに予後予測に対するノモグラムを作製する。

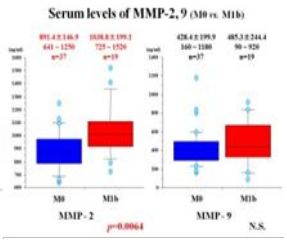
４．研究成果

血清MMP-2値は、癌の悪性度と骨転移の広がりに相関した。また、骨転移症例では非骨転移症例と比較して有意に高値であった(図5,6)。一方、MMP-9に関しては、zymography・免疫組織化学・血清値ともに有意差を認めなかった。

（図5）

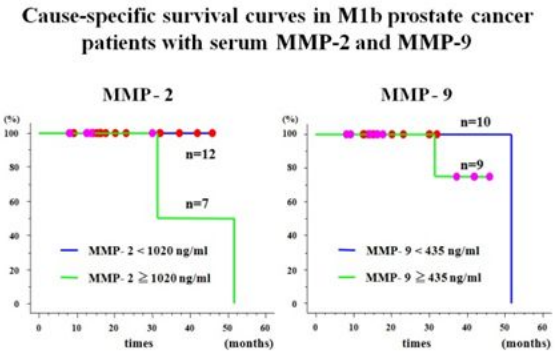


（図6）



骨転移症例には血清 MMP-2 値高値群では予後不良である事が示唆された（図7）。

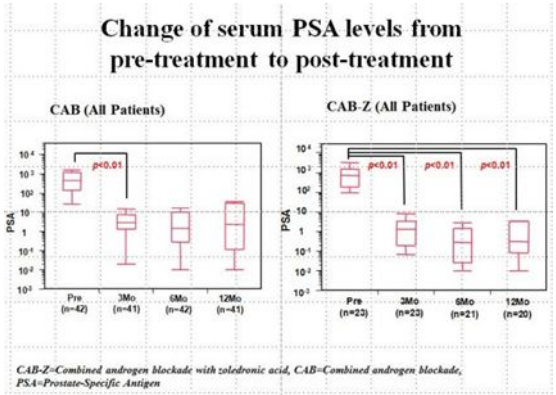
（図7）



以上より、前立腺癌の骨転移には MMP-2 が強く関与しており、前立腺局所における MMP-2 の活性ならびに血清 MMP-2 値は、前立腺癌骨転移に対するバイオマーカーとして有用であることが示唆された。現在、本研究に対する英文論文を作成中であり、近日投稿予定である。

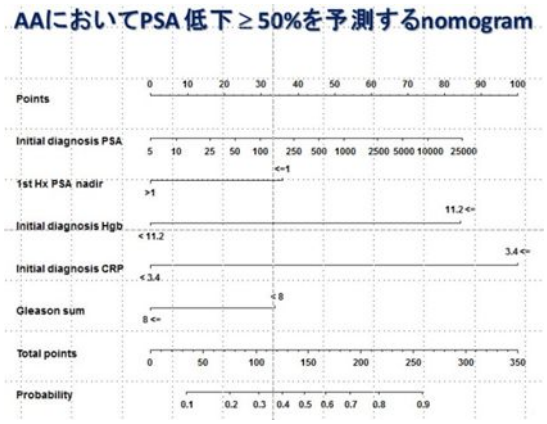
未治療前立腺癌骨転移と診断され、combined androgen brockade（CAB）療法にゾレドロン酸を併用した群（4mg を 4 週毎に 2 年間継続投与）と CAB 療法単独療法群について、治療に伴う各種臨床学的経過および骨代謝マーカー（骨吸収・骨形成）の経時的変化を比較検討した所、ゾレドロン酸併用群において、PSA ならびに ALP 低下率が有意に高かった。つまり、ゾレドロン酸の前立腺癌に対する抗腫瘍効果が示唆される結果であった。また、ゾレドロン酸投与により腰椎の骨密度は治療前と比較し、6 ヶ月・12 ヶ月で有意に増加した。以上より、ホルモン感受性のある前立腺癌骨転移症例に対するゾレドロン酸療法の有用性が示され、英文論文に掲載された（図8）。

（図8）



CRPC 症例に対するアンチアンドロゲン交替療法（alternative anti-androgen therapy：AA）における PSA 低下率 50%以上を予測するノモグラムを作成し、英文論文に掲載された（図9）。AA において PSA 低下率 50%以上する因子は、各種検討した所、初診時 PSA 値、一次ホルモン療法 PSA nadir 値、初診時 Hb、初診時 CRP、Gleason sum であった。これらの因子を用いた ROC 曲線では AUC72.5%であった。データの 80%でモデルを作成し、残りの 20%のデータを用いて calibration を行い、モデルの妥当性を検討したところ、概ね良好な結果であった。今回作成したノモグラムは、CRPC に対する治療戦略を立てる上で有用であると考えられる。

（図9）



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６件）

① Kamiya N, Suzuki H, et al（15 人中 1 番目）、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、査読有、2013、Epub ahead of print

② Kamiya N, Suzuki H, et al（9 人中 1 番目）、Clinical usefulness of bone markers in prostate cancer with bone metastasis、Int J Urol、査読有、19、2012、968-979
③ Kamiya N, Suzuki H, et al（10 人中 1 番目）、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、査読有、19、2012、169-173
④ 神谷直人，鈴木啓悦，他（12 人中 1 番目）、前立腺癌骨転移症例に対する血清破骨細胞活性マーカーの臨床的意義、日本腎泌尿器疾患予防医学研究会誌、査読無、20、2012、75-77
⑤ Kamiya N, Suzuki H, et al（10 人中 1 番目）、Significance of serum osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappa B ligand in Japanese prostate cancer patients with bone metastasis、Int J Clin Oncol、査読有、16、2011、366-372
⑥ 神谷直人，鈴木啓悦，他（13 人中 1 番目）、前立腺癌骨転移症例における血清骨代謝マーカーの臨床的意義、日本腎泌尿器疾患予防医学研究会誌、査読無、19、2011、93-94

〔学会発表〕（計 10 件）
① 神谷直人、再燃前立腺癌における抗アンドロゲン剤交替療法の有用性を予測する検討 NASA-PC-PM、第 51 回日本癌治療学会学術集会、2013 年 10 月 26 日、京都
② Naoto Kamiya、CLINICAL OUTCOMES BY RELATIVE DOCETAXEL DOSE AND DOSE INTENSITY AS CHEMOTHERAPY WITH CASTRATIONRESISTANT PROSTATE CANCER:A RETROSPECTIVE MULTI-INSTITUTIONAL COLLABORATIVE STUDY、America Urological Association Annual Meeting、2013 年 5 月 6 日、San Diego
③ Naoto Kamiya、Additive ellect of zoledronic acid on serum prostate-specilic antigen changes for hormone-sensitive prostate cancer patients with bone metastasis treated by combined androgen blockade、15th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer、2012 年 11 月 16 日、金沢
④ 神谷直人、未治療前立腺癌骨転移症例に対するゾレドロン酸の臨床学的意義、第 50 回日本癌治療学会学術集会、2012 年 10 月 26 日、横浜
⑤ Naoto Kamiya、CLINICAL OUTCOMES OF SERUM BONE TURNOVER MARKERS IN PROSTATE CANCER WITH BONE METASTASIS、America Urological Association Annual Meeting、2012 年 5 月 23 日、Atlanta
⑥ 神谷直人、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 100 回日本泌尿器科学会総会、2012 年 4 月 23 日、横浜
⑦ 神谷直人、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 49 回日本癌治療学会学術集会、2011 年 10 月 28 日、名古屋
⑧ 神谷直人、去勢抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル療法の臨床学的検討～多施設共同研究～、第 49 回日本癌治療学会学術集会、2011 年 10 月 27 日、名古屋
⑨ 神谷直人、前立腺癌骨転移症例に対する血清破骨細胞活性マーカーの臨床学的意義、第 20 回日本腎泌尿器疾患予防医学研究会、2011 年 7 月 8 日、前橋
⑩ 神谷直人、未治療前立腺癌骨転移症例に対するゾレドロン酸療法の意義、第 99 回日本泌尿器科学会総会、2011 年 4 月 24 日、名古屋

〔図書〕（計 4 件）
① 神谷直人 他、南山堂、抗がん薬の臨床薬理、2013、334
② 神谷直人 他、医学図書出版、前立腺癌と男性骨粗鬆症　最新骨管理マニュアル、2012、155
③ 神谷直人 他、技術情報協会、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、2012、242
④ 神谷直人 他、メディカルビュー社、前立腺癌のすべて 第 3 版、2011、346

６．研究組織
(1)研究代表者
神谷　直人（KAMIYA, Naoto）
東邦大学・医学部・ 講師
研究者番号：40436431

(2)研究分担者
（　　）

研究者番号：

(3)連携研究者
（　　）

研究者番号：