

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462503

研究課題名(和文) 去勢抵抗性前立腺癌の進行に關する分子機構の解明とオーダーメイド治療選択への応用

研究課題名(英文) Molecular mechanism of progression to castration resistant prostate cancer and its application for tailor made treatment

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：去勢抵抗性前立腺癌への進行の分子機構の中でも重要なERG発現と他の分子との相関を解析する目的で、前立腺全摘標本・前立腺癌死症例からの転移病巣などを使用して、ERG発現と、他の遺伝子異常、臨床病理所見との相関を解析した。ERG発現は45%の症例に認められ、最も有効な進行予後因子であった。特にERG発現はPTENの発現と相関していた。

去勢抵抗性前立腺癌における各種薬剤における予後因子の解析と、薬剤有効性予測統計モデルの作成などを行った。アミノ酸トランスポーターを認識する新規PET診断薬の開発や、世界的な進行性前立腺癌のコンセンサス会議で本研究結果を含めて議論に参加して報告した。

研究成果の概要(英文)：To investigate the association of ERG expression, one of the most important molecular mechanism of progression to castration resistant prostate cancer (CRPC), with other molecular abnormalities, we examined specimens from radical prostatectomy, prostate biopsy, trans-urethral resection and autopsy. We examined the potential association of ERG expression and other gene abnormalities and clinical factors and found that ERG expression plays an important role of progression of CRPC. Especially, ERG expression was strongly related to PTEN expression.

Also, we examined prognostic factors for efficacy of each CRPC drugs and made statistical prognostic models (nomograms).

We have developed novel PET diagnostic drug recognizing amino acid transporter and we attended the first global advanced prostate cancer conference held at St. Gallen, Switzerland as a consensus panel member and debated about these new findings and other future CRPC treatment.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺癌 去勢抵抗性前立腺癌 ERG 予後予測モデル PET ドセタキセル 酢酸アピラテロン アンチアンドロゲン

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上位を占め、我が国においても急増傾向を認めており、その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での遺伝子異常と患者の予後などと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。

2. 研究の目的

前立腺癌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、癌細胞のホルモン不応性進行による病状の進展である。特に近年、再燃前立腺癌から去勢抵抗性前立腺癌へと用語の変更が行われたが、これは生物学的にみて従来の「内分泌：Endocrine」から「組織内内分泌：Intracrine」へとホルモン療法抵抗性の概念が移行してきており、アンドロゲン-アンドロゲン受容体系の重要性が再認識されてきている。このような中で患者ごとに最適な治療方法を選択するためのオーダーメイド・ホルモン療法を提供するための基礎的・臨床的研究である。

3. 研究の方法

本研究では、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の解明を目的とする。

(1) Proteomics技術を用いた、ホルモン不応性進行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、

(2) 去勢抵抗性前立腺癌患者の血清中の各種アンドロゲン・サイトカイン濃度の測定、

(3) 去勢抵抗性前立腺癌組織中のアンドロゲン受容体異常の検索とその機能についての解析、

(4) 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の4点を中心に解析する。

4. 研究成果

(1) 去勢抵抗性前立腺癌への進行の分子機構の中でも重要なERG発現と他の分子との相関を解明する目的で、326例の前立腺全摘標本・166例の前立腺針生検標本・177例の経

尿道的前立腺切除術標本・32例の前立腺癌死症例からの転移病巣114を使用して、ERG発現と、AR, PTEN, SPINK1, Ki-67, and EZH2の発現および3p14・TP53の遺伝子異常、そして臨床病理所見との相関を解析した。ERG発現は45%の症例に認められ、多変量解析の結果、最も有効な進行予後因子であった。特にERG発現はPTENの発現と相関していた。

(2) 日本人症例での去勢抵抗性前立腺癌における各種薬剤における予後因子の解析と、薬剤有効性予測統計モデル(ノモグラム)の作成などを行った。例えば、去勢抵抗性前立腺癌の初期に行われるアンチアンドロゲン交替療法のノモグラムを、治療前PSA値・PSA nadir値・Gleason score・C蛋白を因子として作成し、奏効率の予測可能となった。また標準的化学療法ドセタキセルを施行された145例を解析して、血液マーカー値(PSA, LDH・ALP),ヘモグロビン値・疼痛の有無などが予後因子である事を示した。さらに新規去勢抵抗性前立腺癌治療薬である酢酸アピラテロンの有効性・安全性に関して報告するとともに、アピラテロン再燃後の治療反応性と、ドセタキセル治療の有効性についても検討して報告した。

(3) その他、アミノ酸トランスポーターを認識する新規PET診断薬の開発や、世界的な進行性前立腺癌のコンセンサス会議であるSt.Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conferenceで議論ならびにConsensus panel votingに参加して報告した。

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14件)

1. Oka R, Utsumi T, Yano M, Kamijima S, Kamiya N, Shirai K, Suzuki H: Effect of androgen deprivation therapy on arterial stiffness and serum lipid profile changes in patients with prostate cancer: a prospective study of initial 6-month follow-up. Int J Clin Oncol 21(2): 389-396, 2016, 査読有, DOI: 10.1007/s10147-015-0891-7

2. Yamada Y, Sakamoto S, Sazuka T, Goto Y, Kawamura K, Imamoto T, Nihei N, Suzuki H, Akakura K, Ichikawa T: Validation of active surveillance criteria for pathologically insignificant prostate cancer in Asian men. Int J Urol 23: 49-54, 2016, 査読有, DOI: 10.1111/iju.12952

3. Suzuki H, Inoue Y, Fujimoto H, Yonase J, Tanabe K, Fukasawa S, Inoue T, Saito S, Ueno M, Otaka A, Murakami K, Ishihara K, Kaji Y, Kuroki Y, Koizumi K, Yoshimura M, Takahashi H: Diagnostic

- performance and safety of NMK36 (*trans*-1-Amino-3-[18F] fluorocyclobutanecarboxylic acid)-PET/CT in primary prostate cancer: Multicenter phase IIb clinical trial. *Jpn J Clin Oncol* 46(2): 152-162, 2016, 査読有, DOI: 10.1093/jjco/hyv181
4. Ueda Y, Matsubara N, Takizawa I, Nishiyama T, Yabata K, Satoh T, Kamiya N, Suzuki H, Kawahara T, Uemura H: A multi-center retrospective analysis of sequential treatment of abiraterone acetate followed by docetaxel in Japanese patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 45 (8): 774-779, 2015, 査読有, DOI: 10.1093/jjco/hyv070.
5. Gillesen S, Omlin A, Attard G, de Bono JS, Efsthathiou E, Fizazi K, Halabi S, Nelson PS, Sartor O, Smith MR, Soule HR, Akaza H, Beer TM, Beltran H, Chinnaiyan AM, Daugaard G, Davis ID, De Santis M, Drake CG, Eeles RA, Fanti S, Gleave ME, Heidenreich A, Hussain M, James ND, Lecouvet FE, Logothetis CJ, Mastris K, Nilsson S, Oh WK, Olmos D, Padhani AR, Parker C, Rubin MA, Schalken JA, Scher HI, Sella A, Shore ND, Small EJ, Sternberg CN, Suzuki H, Sweeney CJ, Tannock IF, Tombal B: Management of patients with advanced prostate cancer: Recommendations of the St.Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* 26 (8): 1589-1604, 2015, 査読有, DOI: 10.1093/annonc/mdv257.
6. Kamada S, Sakamoto S, Ando K, Muroi A, Fuse M, Kawamura K, Imamoto T, Suzuki H, Nagata M, Nihei N, Akakura K, Ichikawa T: Nadir testosterone after long-term follow-up predicts prognosis of prostate cancer patients treated with combined androgen blockade. *J Urol* 194 (5): 1264-1270, 2015, 査読有, DOI: 10.1016/j.juro.2015.03.120
7. 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* 19(1):157-164, 2014, 査読有, DOI: 10.1007/s10147-012-0510-9.
8. Katoh H, Tsuji H, Ishikawa H, Kamada T, Wakatsuki M, Hirasawa N, Suzuki H, Akakura K, Nakano T, Shimazaki J, Tsujii H: Three-year prospective study of health-related quality of life after carbon-ion radiotherapy for prostate cancer. *Int J Urol* 21(4): 370-375, 2014, 査読有, DOI: 10.1111/iju.12294
9. Kamiya N, Suzuki H, Nishimura K, Fuji M, Okegawa T, Matsuda T, Morita T, Takihana Y, Ozono S, Namiki M, Matsubara A, Ichikawa T, Miki T: Development of nomogram to non-steroidal antiandrogen sequential alternation in prostate cancer for predictive model. *Jpn J Clin Oncol* 44(3): 263-269, 2014, 査読有, DOI: 10.1093/jjco/hyt230
10. Akakura K, Tsuji H, Suzuki H, Ichikawa T, Ishikawa H, Okada T, Kamada T, Harada M, Tsujii H, Shimazaki J: Usefulness of J-CAPRA score for high-risk prostate cancer patients treated with carbon ion radiotherapy plus androgen deprivation therapy. *Jpn J Clin Oncol* 44(4):360-365, 2014, 査読有, DOI: 10.1093/jjco/hyu006
11. Nomiya T, Tsuji H, Maruyama K, Toyama S, Suzuki H, Akakura K, Shimazaki J, Nemoto K, Kamada T, Tsujii H and Working Group for Genitourinary Tumors: Phase I/II trial of definitive carbon ion radiotherapy for prostate cancer: evaluation of shortening of treatment period to 3 weeks. *Brit J Cancer* 110(10): 2389-2395, 2014, 査読有, DOI: 10.1038/bjc.2014.191
12. Matsubara N, Uemura H, Satoh T, Suzuki H, Nishiyama T, Uemura H, Hashine K, Imanaka K, Ozono S, Akaza H: A Phase 2 trial of Abiraterone Acetate in Japanese Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer And Without Prior Chemotherapy (JPN-201 study). *Jpn J Clin Oncol* 44(12): 1216-1226, 2014, 査読有, DOI: 10.1093/jjco/hyu149
13. Endo T, Kamiya N, Suzuki H, Oka R, Lee F-C, Utsumi T, Yano M, Kamijima S, Kawamura K, Imamoto T, Ichikawa T: Bone markers predict survival in castration-resistant prostate cancer patients treated with docetaxel. *World J Clin Urol* 3 (2): 139-143, 2014, 査読有, URL: <http://www.wjgnet.com/2219-2816/journal/v3/i2/index.htm>
14. Leinonen KA, Saramai OR, Furusato B, Kimura T, Takahashi H, Egawa S, Suzuki H, Keiger K, Hahn SH, Isaacs WB, Tolonen TT, Stenman UH, Tammela TLJ, Nykter M, Bova GS, Visakorpi T: Loss of PTEN is associated

with aggressive behavior in ERG positive prostate cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 22:2333-2344, 2013, 査読有, DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0333-T.

〔学会発表〕(計 21 件)

1. 鈴木啓悦: 前立腺癌診断のこれまでとこれから: 『プロメテウスの火』としての PSA. 第 620 回日本泌尿器科学会東京地方会イブニングセミナー(特別講演), 御茶ノ水ソラシティ(東京都千代田区), 2016.2.18
2. 鈴木啓悦: イブニングセミナー2 「CRPC に対する薬剤の使い方」日本の進行性前立腺癌治療を考える: ガラパゴス化とグローバル化. 第 29 回日本泌尿器内視鏡学会総会, 京王プラザホテル(東京都新宿区), 2015.11.19
3. 鈴木啓悦: 前立腺癌における骨の健康と骨マネジメント. 第 18 回癌と骨病変研究会(教育講演), 千代田放送会館(東京都千代田区), 2015.11.13
4. 鈴木啓悦: アンドロゲン環境から前立腺癌治療を考える: 草食系男子と肉食系男子で治療は違うのか? 第 67 回日本泌尿器科学会西日本総会(教育セミナー8), 福岡国際会議場(福岡県福岡市), 2015.11.7
5. 鈴木啓悦: 前立腺疾患(肥大症・癌)の診療: 病診連携へ向けて. 平成 27 年度千葉県医師会医学会・第 16 回学術大会泌尿器科分科学術講演会(特別講演 I), オークラ千葉ホテル(千葉県千葉市), 2015.11.6
6. 鈴木啓悦: 前立腺癌骨転移: Bone-dominant disease を考える. 日本泌尿器腫瘍学会第 1 回学術集会(JSUO 設立記念教育セミナー3), 京都国際会議場(京都府京都市), 2015.11.1
7. 鈴木啓悦, 辻比呂志, 赤倉功一郎, 原田昌興, 市川智彦, 野宮琢磨, 鎌田正, 辻井博彦, 島崎淳: ワークショップ 6 「前立腺がん放射線療法の新たな工夫」前立腺癌に対する陽粒子線(炭素イオン線)治療方法の変遷と治療成績. 第 53 回日本癌治療学会学術集会, 京都国際会議場(京都府京都市), 2015.10.30
8. 鈴木啓悦, 内海孝信, 遠藤匠, 岡了, 李芳菁, 加藤精二, 宋本尚俊, 若井健, 西見大輔, 高波眞佐治, 矢野仁, 上島修一, 神谷直人: 臓器別シンポジウム 8 「前立腺がん治療の治療個別化ストラテジー」去勢抵抗性前立腺癌の最適化治療 - 新規薬剤の開発. 第 53 回日本癌治療学会学術集会, 京都国際会議場(京都府京都市), 2015.10.30
9. 神谷直人, 内海孝信, 遠藤匠, 矢野仁, 上島修一, 西見大輔, 高波眞佐治, 鈴木啓悦: シンポジウム 4 「去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)への新たな治療戦略: Pre-chemo

患者に対する治療の個別化」ドセタキセルのエビデンスと最適な患者像とは? 第 80 回日本泌尿器科学会東部総会, 京王プラザホテル(東京都新宿区), 2015.9.26

10. 鈴木啓悦: 去勢抵抗性前立腺癌新時代の治療マネジメント. 第 41 回東京泌尿器科医会学術集会(特別講演), 京王プラザホテル(東京都新宿区), 2015.9.5
11. 鈴木啓悦: 卒後教育プログラム「進行性前立腺がんの治療」進行性前立腺癌に対する骨マネジメント. 第 103 回日本泌尿器科学会総会, ホテル金沢(石川県金沢市), 2015.4.20
12. 鈴木啓悦: サテライトセミナー1「どうする日本の CRPC 治療」日本人の日本人による日本人のための CRPC 治療を考える. 第 103 回日本泌尿器科学会総会. 石川県立音楽堂(石川県金沢市), 2015.4.18
13. 鈴木啓悦: Men's Bone Health を考える: 本当は怖い壁ドン・床ドン. 第 103 回日本泌尿器科学会総会(ランチョンセミナー3), ANAクラウンプラザホテル(石川県金沢市), 2015.4.18
14. 鈴木啓悦: 「去勢抵抗性前立腺癌とその最前線」去勢抵抗性前立腺癌に対する新規治療. 第 13 回日本泌尿器科学会プレスセミナー. 大手町サンケイプラザ(東京都千代田区), 2015.3.10
15. 鈴木啓悦: サテライトシンポジウム 1 「前立腺癌診療の Update」Q&A で考える去勢抵抗性前立腺癌の治療マネジメント. 第 64 回日本泌尿器科学会中部総会, アクティ浜松(静岡県浜松市), 2014.10.17
16. 神谷直人, 鈴木啓悦, 三木恒治, 市川智彦: シンポジウム 2 去勢抵抗性前立腺癌に対する個別化したアンチアンドロゲン交替療法: 有効性予測ノモグラムの活用を含めて. 第 79 回日本泌尿器科学会東部総会. パシフィコ横浜(神奈川県横浜市), 2014.10.13
17. 鈴木啓悦: アンドロゲン環境からみた前立腺癌: 草食系男子と肉食系男子. 第 14 回日本 Men's Health 医学会(ランチョンセミナー), 千里ライフサイエンスセンター(大阪府豊中市), 2014.9.28
18. 鈴木啓悦: ランチョンセミナー3 「前立腺癌の新たな展望を極める」去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)の新展開: 新規アンチアンドロゲンの可能性. 第 33 回日本アンドロロジー学会学術大会, 軽井沢プリンスホテルウエスト(長野県北佐久郡), 2014.6.13
19. 鈴木啓悦: 卒後教育プログラム「CRPC(去勢抵抗性前立腺癌)の治療」CRPC に対する新規薬剤の臨床的エビデンスと治療戦略. 第 102 回日本泌尿器科学会総会, 神戸国際展示場(兵庫県神戸市), 2014.4.24

20. 鈴木啓悦: シンポジウム2「前立腺癌患者のメンズヘルス」前立腺癌に対するホルモン療法のパラダイム・シフト. 第13回日本Men's Health医学会, ホテルマロウド軽井沢(長野県北佐久郡), 2013.11.9

21. 鈴木啓悦, 岡了, 李芳菁, 内海孝信, 遠藤匠, 矢野仁, 直井牧人, 上島修一, 西見大輔, 高波眞佐治, 神谷直人: ディベート「前立腺全摘除術: 拡大手術における議論」病期C前立腺癌症例に対するホルモン療法併用放射線療法. 第78回日本泌尿器科学会東部総会, 朱雀メッセ(新潟県新潟市), 2013.10.19

〔図書〕(計10件)

1. 内海孝信, 神谷直人, 鈴木啓悦: 前立腺癌. 門脇孝, 小室一成, 宮地良樹編集, 日常診療に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2016-2017, メディカルレビュー社, 968(822-827), 2016.2.19

2. 神谷直人, 鈴木啓悦: 第6章 バイオマーカーと検査薬開発 第2節 検査機器・検査用試薬の臨床ニーズ [2]骨転移検査薬への臨床ニーズ. 骨・間接・軟骨治療のための新製品開発と臨床ニーズ, 株式会社技術情報協会, 378(206-212), 2015.10.30

3. 鈴木啓悦, 内海孝信, 遠藤匠, 矢野仁, 上島修一, 神谷直人(分担): I. 前立腺癌 10. GnRH アンタゴニストの臨床的有用性は? 後藤百万, 小川修, 寛善行, 出口隆, 宮澤克人編集, EBM 泌尿器疾患の治療 2015-2016, 中外医学社, 616(63-69), 2015.4.25

4. 鈴木啓悦, 神谷直人, 内海孝信(分担): PART2 CRPC 治療薬のプロファイルを整理する! 3. エンザルタミド. 鈴木和浩編集, 去勢抵抗性前立腺がん 薬物療法 UPDATE. 先端医学社, 176(49-57), 2015.1.25

5. 神谷直人, 矢野仁, 鈴木啓悦(分担): 前立腺癌(腹腔鏡を中心に). 吉野秀朗, 杉山政則編集, 循環器内科医のための非心臓手術必須知識. MEDICALVIEW, 276(158-165), 2014.12.25

6. 神谷直人, 鈴木啓悦(分担): 第9章 疾患ごとに求められるデータ取得のポイント 第20節 抗がん剤(前立腺がん). 医薬品/医療機器の承認申請書の上手な書き方・まとめ方~審査に不可欠なデータ・情報の取得の仕方~, 株式会社 技術情報協会, 491(467-470), 2014.6.30

7. 鈴木啓悦, 神谷直人(分担): 癌診療の現状・前立腺癌. ガイドライン外来診療 2014, 日経メディカル開発, 680(593-596), 2014.4.1

8. 鈴木啓悦, 神谷直人(分担): 総論 ホルモン療法. 青木学・秋元哲夫・溝脇尚志・中村和正編集, 臨床放射線第58巻別

冊・新版 前立腺癌放射線治療のすべて - リスク別アプローチから合併症対策まで -. 金原出版, 374(93-104), 2013.10.30

9. 神谷直人, 鈴木啓悦(分担): 第11章 化学療法薬およびホルモン療法薬の各論. 7. ホルモン療法薬. 2) 前立腺癌に使用される薬剤. 相羽恵介監修, 抗がん薬の臨床薬理, 南山堂, 731(384-402), 2013.10.20

10. 神谷直人, 鈴木啓悦: 骨代謝マーカーの骨転移診断への応用. 細井孝之, 松島常編集, 前立腺癌と男性骨粗鬆症 - 最新骨管理マニュアル, 医学図書出版株式会社, 268(155-168), 2013.4

〔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

<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