

Clinical research of castration-resistant prostate cancer

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-12-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/47872

【研究紹介】

進行性前立腺癌に対する臨床研究

Clinical research of castration-resistant prostate cancer

金沢大学大学院医学系研究科 泌尿器集学的治療学
溝上 敦, 泉 浩 二

はじめに

加齢や生活環境の欧米化が一因と考えられている前立腺癌の罹患数は急激に増加しており、2015年には男性の癌罹患数第1位となると見込まれている（国立研究開発法人国立がん研究センター発表）。前立腺癌の腫瘍マーカーとして有名なものが前立腺特異抗原PSAである。PSAは前立腺癌の早期発見、進行状況、治療効果判定を行うためのマーカーとしてしばしば日常臨床で用いられている。前立腺癌の早期発見においては、PSAの有用性が評価され、多くの地方自治体や、人間ドックなどの健康診断でもしばしば利用されている¹⁾²⁾。前立腺癌に対する治療効果判定や再発の評価においても、PSAがしばしば用いられ、PSAの増減がしばしば、癌の悪化・改善の評価の判断材料となる。ところが、診断時PSAが100 ng/mlを超えている場合は、予後予測因子とならないことが多い³⁾。また、PSAがかなり低値であっても、進行癌がしばしば発見される⁴⁾。さらにアンドロゲン除去療法（androgen deprivation therapy: ADT）に抵抗し、去勢抵抗性前立腺癌（Castration-Resistant Prostate Cancer, CRPC）となったとき、PSAの高低が前立腺癌の総ボリウムをあらわしているわけではない。つまり、PSAで前立腺癌の状況や予後をすべて判断できるわけではないので、PSA以外の良いバイオマーカーを併用して、予後を予測したり、治療効果を判定したりすることが重要である。

前立腺癌の浸潤・転移におけるケモカインの役割の解明と治療およびバイオマーカーへの応用

前立腺癌がADTを行っているにもかかわらず再燃して去勢抵抗性前立腺癌（castration-resistant prostate cancer: CRPC）となる機序として、我々は高々5%ほどの副腎性androgenが前立腺癌再燃を引き起こす可能性があることを明らかにした⁵⁾。さらに、前立腺癌の転移の80%が骨に生じることから、骨での癌微小環境に着目し、dehydroepiandrosteroneからより活性の高いandrogenであるdehydrotestosteroneへの生合成に骨由来の間質細胞が関与し、前立腺癌の骨転移巣の増悪に寄与していることも明らかにした⁶⁾。これらのメカニズムは前立腺癌細胞のandrogenに対する感受性の亢進、すなわちhypersensitivityの状態が前提として考えられている。

一方、androgen/ARシグナルに関しては、癌細胞の増殖には促進的に働いているものの、癌細胞の浸潤・転移には抑制的に働いていることが報告されている⁷⁾。このandrogen/ARシグナルを抑制するとき、つまりADTを行うときに前立腺癌の浸潤が促進される機序に、ケモカインCCL2が関与している可能性を突き止めた。さらに腫瘍随伴性マクロファージ（tumor-associated macrophages: TAM）とADTを施行された前立腺癌細胞との間でCCL2が協調的に作用し、転移・浸潤傾向が促進されるという一種の悪循環が存在する可能性が示された⁸⁾。

前述したようにPSAは必ずしも治療効果判定や予後予測因子として優れているとは言えないため、新たなバイオマーカーの探索が重要である。そこで我々は、血清CCL2が有用かどうかを前立腺癌患者255名の診断時の血清を用いて検討した。血清CCL2が高いと生存期間が短く、ADTを施行した102人においてはCRPCとなるまでの期間が有意に短縮した。このため、PSAとCCL2という二つの血清バイオマーカーを組み合わせた場合に、より有用性の高いバイオマーカーとなると考えた。そこでPSAが100ng/mL以上かつCCL2が320pg/mL以上を満たす場合をpoor risk、PSAが100ng/mL以上かつCCL2が320pg/mL以上どちらかを満たす場合をintermediate risk、PSAが100ng/mL未満かつCCL2が320pg/mL未満を満たす場合をgood riskとする新たな予後予測分類を考案した。この予後予測分類によりはっきりと異なる「生存期間」および「CRPCとなるまでの期間」を示す3群に分けることが可能であった⁹⁾。これらの結果はPSAやCCL2単独で行った予後予測による分類の結果よりも明瞭にリスク分けができていた。

骨転移の評価

進行性前立腺癌が骨に転移すると、骨痛や病的骨折を来すリスクが上昇し、患者のQOLは低下するだけでなく、生命予後も悪化する。つまり、骨転移を制御することは進行性前立腺癌を治療する上で極めて重要な課題である。そのためにも骨転移がどのような状況になっているのかを正しく評価する必要がある。一般的に前立腺癌の多くは造骨性変化を来すため、骨転移の有無は主に骨シンチグラフィで評価している。その程度はExtent of disease (EOD) scoreで5段階に定性的に評価される¹⁰⁾。しかし、これは定性的なため、正確に骨転移の

程度を数値化できないということ、骨転移が進行や治療によって変化したことを経時的に判断しにくいという問題もあった。さらに、PSAの変化と前立腺癌の骨転移の進行が一致しないことも時々経験するため、EOD scoreではなく、骨転移の変化を定量的、経時的に評価する方法の開発が望まれた。

1998年にMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerのグループが骨シンチ診断支援ソフトExini Bone® (BONENAVI®)を開発した¹¹⁾。この支援ソフトで算出されるBSI (Bone Scan Index)は骨転移のリスクが高いhot spotの面積の合計に様々な骨に対して異なった加重計算を行い、全体の骨に対する骨転移のパーセンテージで表示される指標である。BONENAVI®の位置づけは異常の可能性のある部位の検出漏れを防ぎ、骨転移の全体的な状況を把握して、骨転移の経時的な変化をみながら、予後やQOLを改善させるために治療戦略をどのように立てるかを補助する診断支援ソフトである。BSIを測定することにより、前立腺癌再燃時のPSA変化の程度だけではとらえきれなかった骨転移の状況がより定量的に把握できるようになった¹²⁾。このBSIを用いて前立腺癌骨転移の予後予測ができることが後ろ向き研究にて示されてきた。しかし、骨転移の評価に対するBSIの有用性の前向き研究はまだどこでも施行されていないのが現状である。そこで、金沢大学病院泌尿器科と核医学科を中心として全国多施設共同前向き研究を2012年から行うことにした。研究課題名は「前立腺癌骨転移評価時の骨シンチグラフィにおける骨転移評価指標 Bone Scan Index (BSI)を用いた治療効果、予後予測に関する研究」で、全国36施設において、前立腺癌骨転移を有するホルモン療法前、化学療法前の患者を対象とし、治療によるBSIの程度や経時的変化を腫瘍マーカー PSA、骨代謝マーカーと比較検討することにより、予後予測および治療効果を評価することを目的としたものである。この臨床研究の患者登録期間が終了し、現在経過観察中であり、解析結果が2018年に報告される予定である。

おわりに

本稿で示したCCL2の臨床研究は、基礎実験で得られた結果を臨床に応用してうまく成功した例であり、いわゆるトランスレーショナル研究の代表的なものとなった。また、前立腺癌骨転移の評価を経時的・定量的に行うことは困難で、今まで曖昧だった造骨性骨転移をBONENAVIにて客観的数値であらわすことができるので、今後骨転移の評価も容易になるかもしれない。このBONENAVIを用いた前向き観察研究は、臨床腫瘍学会が提案している骨転移診療ガイドラインにも取り上げられており、治療による骨転移の効果判定を行うための世界基準となるべき臨床研究と考えている。

文 献

- 1) Kitagawa Y, Urata S, Narimoto K et al. Cumulative Probability of Prostate Cancer Detection Using the International Prostate Symptom Score in a Prostate-specific Antigen-based Population Screening Program in Japan. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014; 15: 7079-83.
- 2) Kitagawa Y, Ueno S, Izumi K et al. Cumulative probability of prostate cancer detection in biopsy according to free/total PSA ratio in men with total PSA levels of 2.1-10.0 ng/ml at population screening. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2014; 140: 53-9.
- 3) Izumi K, Lin WJ, Miyamoto H et al. Outcomes and predictive factors of prostate cancer patients with extremely high prostate-specific antigen level. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2014.
- 4) Izumi K, Ikeda H, Maolake A et al. The relationship between prostate-specific antigen and TNM classification or Gleason score in prostate cancer patients with low prostate-specific antigen levels. *Prostate*. 2015; 75: 1034-42.
- 5) Mizokami A, Koh E, Fujita H et al. The adrenal androgen androstenediol is present in prostate cancer tissue after androgen deprivation therapy and activates mutated androgen receptor. *Cancer research*. 2004; 64: 765-71.
- 6) Mizokami A, Koh E, Izumi K et al. Prostate cancer stromal cells and LNCaP cells coordinately activate the androgen receptor through synthesis of T and DHT from DHEA. *Endocrine-related cancer*. 2009; 16: 1139-55.
- 7) Niu Y, Altuwajri S, Lai KP et al. Androgen receptor is a tumor suppressor and proliferator in prostate cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008; 105: 12182-7.
- 8) Izumi K, Fang LY, Mizokami A et al. Targeting the androgen receptor with siRNA promotes prostate cancer metastasis through enhanced macrophage recruitment via CCL2/CCR2-induced STAT3 activation. *EMBO molecular medicine*. 2013; 5: 1383-401.
- 9) Izumi K, Mizokami A, Lin HP et al. Serum chemokine (CC motif) ligand 2 level as a diagnostic, predictive, and prognostic biomarker for prostate cancer. *Oncotarget*. 2015.
- 10) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D et al. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer*. 1988; 61: 195-202.
- 11) Imbriaco M, Larson SM, Yeung HW et al. A new parameter for measuring metastatic bone involvement by prostate cancer: the Bone Scan Index. *Clin Cancer Res*. 1998; 4: 1765-72.
- 12) Mizokami A, Izumi K, Konaka H et al. Understanding prostate-specific antigen dynamics in monitoring metastatic castration-resistant prostate cancer: implications for clinical practice. *Asian journal of andrology*. 2016.