

II-1 分担研究報告書

研究分担者 市川 智彦

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子・蛋白解析研究

研究要旨

前立腺癌の骨転移ならびに癌死を予測するマーカーとして、骨代謝マーカーの一つである血清 1CTP が最も有用であることを示した。

研究分担者氏名： 市川 智彦
所属機関名、職名：千葉大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

前立腺癌患者の骨転移や、癌死を予測するマーカーとして骨代謝マーカーの有用性を解析した。

B. 研究方法

血清中の総アルカリフォスファターゼ（ALP）、骨型 ALP、carboxy-terminal pyridinoline cross-linked telopeptide parts of type-I collagen (1CTP)、tartrate-resistant acid phosphatase type 5 b (TRACP-5b)ならびに PSA について測定した。以下に示す 222 例から得られた血清について解析した：骨転移を有する前立腺癌 58 例、T2M0 前立腺癌 57 例、T3M0 前立腺癌 55 例、非前立腺癌 52 例。統計処理として多変量ステップワイズロジスティック回帰分析ならびに多変量 Cox 比例ハザード分析を行った。

C. 研究結果

総 ALP、骨型 ALP、1CTP、TRACP-5b、PSA のすべてが、骨転移症例において有意に上昇していた。またこれらは、骨シンチグラフィにおける extent of disease と有意に相関していた。多変量ステップワイズロジスティック回帰分析では、1CTP と PSA が骨転移を予測する因子であった。Receiver operating characteristics (ROC) 解析では、1CTP が骨転移を予測する因子として最も有用であった (ROC 曲線下面積 0.85)。多変量 Cox 比例ハザード分析では、1CTP のみが前立腺癌関連死を予測する独立した因子であった。

D. 考察

前立腺癌の診断や治療経過をモニターするマーカーとして PSA は有用であるが、その数値と病状が必ずしも一致せず、その限界についても既に指

摘されているとおりである。転移癌はもちろんのこと根治療法後に再発し癌死する症例において、骨転移を早期に診断することは、その治療や予後を推定する上で重要である。前立腺癌は造骨性の転移を呈するが、転移巣を形成するためにはまず骨吸収が必要である。したがって、本研究では骨転移に関連するマーカーとして骨形成マーカーならびに骨吸収マーカーについて解析した。前者として骨型 ALP、後者として 1CTP と TRACP-5b について解析した。多変量解析により骨吸収マーカーの一つである 1CTP の有用性が示された。1CTP が骨転移の予測だけでなく前立腺癌による癌死を予測する因子として最も有用であったが、単独で使用するにはやはり問題がある。今後さらに症例を増やし、このマーカーを含めたノモグラムの作成や他のバイオマーカーなどの可能性についても解析を進める予定である。

E. 結論

PSA ならびに骨代謝マーカーの中で、1CTP が骨転移や前立腺癌による癌死を予測する最も有用なマーカーであった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kamiya N, Suzuki H, Yano M, et al. Implications of Serum Bone Turnover Markers in Prostate Cancer Patients With Bone Metastasis. *Urology* 75:1446-51, 2010.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-1 分担研究報告書

研究分担者 大家 基嗣

根治的前立腺摘除術後のPSA再発に関する臨床的検討

研究要旨

前立腺癌摘出標本における PSA 腫瘍密度と根治的前立腺摘除術後の PSA 再発との関連について検討を行った。

研究分担者氏名： 大家 基嗣
所属機関名、職名：慶應大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

限局性前立腺癌に対して根治的前立腺摘除術が施行された症例において、PSA などの術前因子と最大腫瘍面積、最大腫瘍径および全腫瘍体積といった腫瘍の大きさを規定する因子を組み合わせた新規パラメーターが、術後の PSA 再発に関与するかどうかを検討した。

B. 研究方法

限局性前立腺癌に対して根治的前立腺摘除術が施行された 148 症例を対象とした。いずれの症例も経直腸生検によって前立腺癌が確認され、CT、骨シンチ、MRI によって限局性前立腺癌と診断された。それぞれの症例の病理組織標本において、神経繊維周囲浸潤の有無、脈管浸潤の有無、被膜外進展の有無、精嚢浸潤の有無といった病理組織学的浸潤度、Gleason score による分化度、各プレパラート切片の最大腫瘍面積、最大腫瘍径および全腫瘍体積を求め、PSA 再発に関与する病理組織学的因子を統計学的手法によって検討した。

C. 研究結果

PSA 腫瘍密度を最大腫瘍面積 ($p<0.0001$)、最大腫瘍径 ($p<0.0001$) および全腫瘍体積 ($p<0.0001$) を投入して算出した場合、いずれの場合も病理学的病期との間に有意な相関が認められた。PSA density、最大腫瘍面積、最大腫瘍径および全腫瘍体積を用いた場合の病理学的病期を検出する ROC 曲線での曲線下面積は、それぞれ 0.716、0.768、0.751、0.793 であった。PSA 腫瘍密度を最大腫瘍面積、最大腫瘍径および全腫瘍体積を投入して計算した場合の病理学的病期を検出する ROC 曲線での曲線下面積は、それぞれ 0.787、0.785、0.793 であった。Cox

比例ハザードモデルを用いた多変量解析により、摘除標本における切除断端陽性の有無、Gleason score 及び PSA 腫瘍密度が、術後の PSA 再発の有意な予測因子であることが示された。

D. 考察

多変量解析によって示された 3 つの PSA 再発の有意な予測因子を組み合わせることで、術後の PSA 再発に関するリスク分類を作成した。臨床上有用であると考えられた。

E. 結論

PSA腫瘍密度を計算することにより、病理学的病期の検出率を上昇させることが可能であった。PSA腫瘍密度が局所進行癌検出の有用なパラメーターとなりうる可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kosaka T, Miyajima A, Shirotake S, et al. Ets-1 and hypoxia inducible factor-1alpha inhibition by angiotensin II type-1 receptor blockade in hormone-refractory prostate cancer. Prostate. 70:162-9. 2010.

2. 学会発表

古内徹、水野隆一、中島淳、他. 異なる初回生検本数で診断された前立腺癌の病理組織学的因子の比較 第 98 回日本泌尿器科学会総会 (2010.4)

水野隆一、中島淳、向井万起男、他. PSA 腫瘍密度による限局性前立腺癌の病理学的病期の予測 第 98 回日本泌尿器科学会総会 (2010.4)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-1 分担研究報告書

研究分担者 井川 幹夫

転移性前立腺癌に対する新規治療法の開発に関する研究

研究要旨

ドセタキセル+エストラムスチン+カルボプラチン併用化学療法施行症例の局所治療効果を magnetic resonance spectroscopy で評価した。

研究分担者氏名： 井川 幹夫
所属機関名、職名：島根大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

我々はこれまでに去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)に対するドセタキセル(D)、エストラムスチン(E)およびカルボプラチン(C)併用化学療法(DEC 療法)の有効性と安全性について報告してきた。今回さらにその局所における効果を magnetic resonance spectroscopy (MRS)で評価した。

B. 研究方法

2004年1月より2006年9月の期間にCRPCと診断され当科でDEC療法を施行した症例のうち、DEC療法前、治療後2、4、8、12カ月にMRSによる前立腺局所の評価が可能であった11例を対象とした。年齢は中央値72歳、DEC療法前血清PSA値は中央値78.1 ng/mlであった。DEC療法前の画像検査で8例にリンパ節転移を、10例に骨転移に認めた。DEC療法前の前立腺針生検による病理組織学的治療効果はgrade 0aが4例、grade 0bが3例、grade 1が3例およびgrade 3aが1例であった。MRSは1.5 Tesla Signa scannerを使用し、phased-array coilとendorectal coilによりpoint-resolved spectroscopy techniqueを用いて、sagittalのT2強調fast spin-echo localization imageによりendorectal coilの位置が適切であることを確認した後、前立腺の基部から尖部までの領域を3mm間隔で各スライス256 x 192 matricesで撮像した。前立腺針生検は経直腸的超音波ガイド下で施行し、系統的6箇所生検に該当する部位より検体を採取した。生検部位に一致するvoxelの位置を決定後、MRSで得られた各voxelのspectrumをNIH-image analyzer programを用いてコリン(Cho)、クエン酸(Cit)およびNoise(N)のピーク値を計測し、各voxelにおけるCho/Cit比とCho/N比を算出した。今回の検討ではCho/Cit比あるいはCho/N比が5以下の場合はmetabolic atrophy (MA)として取り扱った。

C. 研究結果

クエン酸ピークの変化は治療開始後4カ月以内に検出不能となったが、コリン(Cho)ピークは経過中同定可能であり、治療効果はCho/N比を指標として評価した。Cho/N比の平均値はDEC療法前38.6、開始後2カ月19.3、4カ月17.0、8カ月12.8、12カ月13.2と経時的に低下した。局所生検による組織学的治療効果判定別にみると、Cho/N比はgrade 0aが平均51.3、grade 0bが50.4、grade 1が28.4、grade 2が19.6、grade 3aが13.8、grade 3bが7.6であった。Cho/N比の変化は血清PSA値の変化と相関し、PSA値が低下後に再上昇した症例では、Cho/N比も同様に低下・再上昇を示した。なお、MRIのT2強調像ではDEC療法開始前より前立腺内部は不均一な低信号を呈し、治療効果評価は困難であった。

D. 考察

DEC療法の治療効果の判定には従来のMRIよりもMRSが有用であり、特にMRSによるCho/N比を評価することで局所再燃の有無をより早期に推察する事が可能と考えられた。

E. 結論

MRSによるCho/N比と血清PSA値の両者を比較することで、前立腺局所における癌の活動状態を把握できると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 洲村正裕、有地直子、三井要造、他：内分泌療法抵抗性前立腺癌におけるDEC療法の局所治療効果 Magnetic resonance spectroscopic imaging(MRS)による評価. 西日本泌尿器科. 72: 392-398, 2010

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-1 分担研究報告書 (H22年度分報告書)

研究分担者 栃木 達夫

研究要旨

早期前立腺癌に対する各種根治療法の成績に関する臨床的および病理組織学的検討を行った。

研究分担者氏名： 栃木 達夫
所属機関名、職名：宮城県立がんセンター 医療部長

A. 研究目的

前立腺癌全摘術後の PSA 非再発率の向上には切除断端の陰性化が重要である。前立腺全摘術症例における手術方法の改良による切除断端陽性部位や陽性率の改善について全割標本を用いて後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

対象は1999年10月～2009年9月までの10年間に術前療法なしに全摘術を施行した308例。手術時年齢は45～76歳で平均66.2歳。診断時PSA値は、0.5～44.5(平均9.2、中央値6.9)ng/ml。組織型は全例腺癌。生検Gleason scoreは4～6：163例、7：98例、8～9：46例。臨床病期はcT1cNOMO：38例、cT2NOMO：224例、cT3NOMO：45例、cT4NOMO：1例。手術方法：期間後半では、前半に比べ切除断端陽性率の低下を目指して前立腺尖部を十分に露出しDVCをより末梢で処理するなどの術式の改良を行った。

C. 研究結果

摘出標本病理所見は pT0：2例、pT2：237例、pT3a：33例、pT3b：24例、pT4：12例。切除断端陽性率は pT2：7.6%(18例/237例)、pT3a：30.3%(10例/33例)、pT3b：16.7%(4例/24例)、pT4：50.0%(6例/12例)で、全体では 12.3%(38例/308例)。切除断端陽部位は、308例中尖部 27箇所(65.9%)、中部 6箇所(14.6%)、底部 8箇所(19.5%)で、pT2～pT3b では尖部、pT4 では底部の陽性数が最も多かった。期間の前半、後半ともに尖部での陽性率が高かったが、術式の改良により切除断端陽性率は、前半の約 17%に比べ後半 9%と半減していた。

D. 考察

研究者とテーマ

DVCをより末梢で処理することで期間後半の尖部の断端陽性率は半減した。被膜外浸潤があっても相応のsurgical marginを取ることによって切除断端陰性とすることが可能でありひいては術後のPSA非再発率の向上が期待できる結果であった。

E. 結論

前立腺全摘術症例における切除断端陽性率低下のためには前立腺尖部を十分に剝離・露出しDVCをより末梢で処理するなどの尖部の処理が重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 栃木達夫、櫻田祐、川村貞文、他. Stage C 前立腺癌に対する内分泌・放射線併用療法の治療成績. 泌尿器外科, 23(8), 1065-1068, 2010.
2. 並木俊一、石戸谷滋人、栃木達夫、他. 局所進行前立腺癌に対する IMRT における患者 QOL: 5年間の前向き研究. 泌尿器外科, 23(8), 1069-1073, 2010.

2. 学会発表

1. 川村貞文、櫻田祐、栃木達夫、他. 前立腺全摘術症例における切除断端陽性部位の検討. 第98回日本泌尿器科学会総会. 盛岡. 2010. 4月.
2. 並木俊一、石戸谷滋人、伊藤明宏、他. 高齢者(70歳以上)前立腺癌患者のQOL. 第98回日本泌尿器科学会総会. 盛岡. 2010. 4月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-1 分担研究報告書

研究分担者 分担 塚本 泰司

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究

研究要旨

前立腺癌の神経内分泌細胞を標的とした治療の癌進展の抑制に関する基礎的検討を行った。

研究分担者氏名： 塚本 泰司
所属機関名、職名：札幌医科大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

ホルモン不応性前立腺癌の機序として、アンドロゲン受容体をバイパスする経路があるが、この経路の一つには神経内分泌細胞が関与していると推測されている。そこで、神経内分泌細胞を標的とするゾレドロン酸、ソマトスタチンアナログ（オクトレオチド、パジレオチド）による治療が、ホルモン不応性前立腺癌に対してどのような影響を与えるかを検討した。

B. 研究方法

神経内分泌細胞癌から成るトランスジェニックマウス前立腺癌（NE-10）を背部皮下に移植し、ゾレドロン酸、ソマトスタチンアナログ（オクトレオチド、パジレオチド）の腫瘍増殖抑制効果（投与6週後）を検討した。また、上記細胞株であるNE-CSを用いた *in vitro* での検討も併せて行った。ゾレドロン酸による細胞内シグナルの変化も検討した。

C. 研究結果

ゾレドロン酸（1・g/body、週3回投与）投与群、ゾレドロン酸+パジレオチド（2・g/body、1日2回投与）投与群、およびゾレドロン酸+オクトレオチド（2・g/body、1日1回投与）投与群は対照群と比較して有意に腫瘍の増殖を抑制した。Ki67 index による細胞増殖能の検討では上記3群のKi67 index の低下作用が明らかであった。TUNNEL染色によるアポトーシスの検討でも、これら3群におけるアポトーシス誘導作用が明らかに増強されていた。また、NE-CS細胞株を用いた *in vitro* での検討でも同様の増殖抑制結果が得られた。ゾレドロン酸による細胞内シグナルの変化の検討では、ゾレドロン酸によるRas-MAPK経路を介した増殖抑制、アポトーシス誘導作用が認められた。

D. 考察

ゾレドロン酸はマウス神経内分泌細胞癌の増殖を有意に抑制したが、その機序は、Rasのプレニル化阻害を介し、Ras-MAPK経路が抑制されたことにあると考えられた。これらが、増殖抑制、アポトーシス亢進をもたらした。

E. 結論

ゾレドロン酸は神経内分泌癌の増殖を抑制することからホルモン不応性前立腺癌の治療として有効化な可能性があると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hashimoto K, Hisasue S, Masumori N et al. Clinical safety and feasibility of a newly developed, simple algorithm for decision-making on neurovascular bundle preservation in radical prostatectomy. *Jpn J Clin Oncol*, 2010; 40: 343-348.
2. Takayanagi A, Masumori N, Hashimoto J, et al. Effect of delayed maximal androgen blockade therapy for patients with advanced prostate cancer who fail to respond to initial androgen deprivation monotherapy. *Jpn J Clin Oncol*, 2010; 40: 1154-1158.

2. 学会発表

1. Hashimoto K, Masumori n, Uchida K, Tsukamoto T. Anti-tumor effects of zoledronic acid and somatostatin analogues in murine androgen-independent neuroendocrine carcinoma as a hormone-refractory prostate cancer model. The 21st meeting of the European Association for Cancer Research, Oslo, 2010, June 26-26.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-1 分担研究報告書

研究分担者 堀江 重郎

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子、蛋白解析研究

研究要旨

前立腺癌の抗酸化物質摂取における DNA damage response およびテストステロンの関与について基礎的検討を行った。

研究分担者氏名： 堀江 重郎
所属機関名、職名：帝京大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

前立腺癌を含む各種癌において DNA damage response の発癌、進展あるいは治療における関与が明らかにされてきている。一方、酸化ストレスはミトコンドリアや DNA を障害し様々な疾患を引き起こすが、抗酸化物質の摂取によりこれら疾患を予防できる可能性が示唆されている。今回、我々は前立腺癌細胞を用いて、クルクミンによる DNA damage response の活性化と、テストステロンの関与について検討した。

B. 研究方法

前立腺癌細胞株（LNCaP、PC3）を用いて、クルクミン、大豆イソフラボンを培地に添加し、DNA-damage response 伝達系（ATM:ataxia-telangiectasia-mutated kinase, H2AX:histone H2AX variant, Chk2:checkpoint kinase2）の活性化について検討した。また、テストステロンの DNA damage response 活性化の関与について検討した。

C. 研究結果

アンドロゲン依存性前立腺癌細胞株である LNCaP 細胞では大豆イソフラボン、クルクミンにより、DNA damage response を介したアポトーシスが誘導されていた。また、テストステロンは ATM、chk2 を活性化し、クルクミン存在下にアポトーシスを誘導していた。この効果は抗アンドロゲン剤の添加により抑制された。

D. 考察

DNA damage response は発癌に対する防御機構と考えられている。テストステロンはクルクミン存在下で、DNA damage response を介して、アポト

ーシスを誘導し、増殖抑制的に作用する可能性が示唆された。

E. 結論

クルクミン存在下でテストステロンは前立腺癌の悪性を抑制している可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ide H, Tokiwa S, Sakamaki K, et al. Combined inhibitory effects of soy isoflavones and curcumin on the production of prostate-specific antigen. *Prostate*; 70:1127-33, 2010

2. Ide H, Terado Y, Tokiwa S, , et al. Novel germ line mutation p53-P177R in adult adrenocortical carcinoma producing neuron-specific enolase as a possible marker. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40:815-8.2010

3. Ide H, Jingsong Y, Lu Y, , et al. Testosterone augments polyphenol-induced DNA damage response in prostate cancer cell line, LNCaP. *Cancer Sci*. 2010 in press

2. 学会発表

井手久満, 于浄松陸彦, 上山裕, 武藤智, 堀江重郎. クルクミンによる前立腺特異抗原発現抑制機構の解明(The effects of curcumin on the prostate-specific antigen (PSA) expression in human prostate cancer cells)(英語), 第69回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010.9

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-1 分担研究報告書

研究分担者 藤澤 正人

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討

研究要旨

早期前立腺癌に対する根治切除標本における各種パラメーターに関する臨床的検討

研究分担者氏名： 藤澤 正人
所属機関名、職名：神戸大学泌尿器科 教授

A. 研究目的

前立腺癌の約 75%は、前立腺辺縁領域（PZ）から発生する PZ cancer である。PZ cancer は前立腺皮膜に沿った歪んだ進展をすることが多いと考えられるが、その進展様式を定量的に評価し、臨床病理学的因子との関係を検討する研究はなされていない。

B. 研究方法

対象は 2004 年 6 月から 2007 年 6 月まで当科で根治的前立腺全摘除術を施行した 174 例。前立腺全摘除術全割標本の癌領域にマーキングを行い、最大腫瘍断面（MTA）を有する腫瘍の腫瘍体積を測定した。MTA の 70%以上が PZ に分布する癌を PZ cancer と定義した。

PZ cancer と診断した 128 例について、前立腺全割標本における腫瘍の形状を数値化し、種々の臨床病理学的因子との関係を検討した。

C. 研究結果

128 例の平均観察期間は 25.3 ヶ月であった。前立腺全摘除術全割標本の癌領域にマーキングを行い、最大腫瘍断面（MTA）を有する腫瘍の腫瘍体積を測定した。MTA における長径と短径の交点を中心とした MTA と同面積の円を解剖学的制約の無い癌進展様式と仮定し、この円と MTA が重複しない面積（ ΔTA ）を測定した。最大腫瘍体積が 5ml

以上の症例での ΔTA /MTA 値は、最大腫瘍体積が 5ml 未満の症例に比べて有意に高かった。 ΔTA /MTA 値は被膜外進展、切除断端陽性、神経周囲浸潤と相関した。さらに、術前 PSA 値が 10 以上、被膜外進展、切除断端陽性および ΔTA /MTA 値が 30%以上が PSA 再発の独立した予測因子であった。

D. 考察

PZ cancer は PZ の解剖学的形態に沿いつつ進展する結果、高い ΔTA /MTA 値を示すようになると考えられた。

E. 結論

ΔTA /MTA 値は PSA 再発を予測する有用なツールとなり得る。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Muramaki, M., Miyake, H., Kurahashi, T. et al.: Characterization of the anatomical extension pattern of localized prostate cancer arising in the peripheral zone. BJU Int, 105: 1514

2. 学会発表

2009 日本泌尿器科学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-1 分担研究報告書

研究分担者 荒井 陽一

早期前立腺癌に対する根治術後のQOL解析と新たなbiomarkerの開発

研究要旨

根治的前立腺的除術後の早期尿禁制獲得に対する仙骨表面電気刺激法の有用性を検討した。

研究分担者氏名： 荒井 陽一
所属機関名、職名：東北大学大学院医学系研究科・泌尿器科学分野教授

A. 研究目的

早期前立腺癌に対する前立腺全摘術においては、術後QOLに最も影響する有害事象は尿失禁である。一般的には術後6ヶ月～12ヶ月でほぼ尿禁制が回復するが、可及的早期に尿失禁から解放されることが望ましい。そこでneuromodulationの一つである仙骨表面電気刺激法(SS-TES)を用いて、術後早期の尿禁制獲得における有用性を検討した。

B. 研究方法

同一術者によって行われた前立腺全摘術 35 症例を対象とした。最初の 20 例では術後に通常の骨盤底筋体操を指導した。次の 15 例では骨盤底筋体操には骨盤底筋体操は行わず SS-TES のみを行った。SS-TES は術後翌日から一回 15 分間、一日 2 回行った。尿失禁は一日尿量に対する失禁量の割合で評価した。また排尿日誌から最大膀胱容量も評価した。

C. 研究結果

術前因子および手術時間、出血量などの周術期因子には両群で差がなかった。カテーテル抜去直後には、膀胱容量と尿失禁率ともに両群間で差が見られなかった。しかし術 3 日目にはいずれの評価項目でも SS-TES 群が有意に良好であった。両群において重篤な優雅事象は見られなかった。

D. 考察

SS-TES の効果として、求心性刺激による膀胱の安定化と遠心性刺激による骨盤底筋の強化が推測されている。したがって前立腺全摘術後の病態改善に適した方法である。有用性を確立するためには今後大規模な RCT による検証が必要である。

E. 結論

前立腺全摘術後の早期尿禁制回復における仙骨表面電気刺激法の有用性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakagawa H, Kaiho Y, Namiki S, et al. Impact of sacral surface therapeutic electrical stimulation on early recovery of urinary continence after radical retropubic prostatectomy: a pilot study. *Adv Urol.* 2010;102751. Epub 2010 Apr 29.

2. Namiki S, Tochigi T, Ishidoya S, et al. Long-term quality of life following primary treatment in men with clinical stage T3 prostate cancer. *Qual Life Res.* 2010 Jul 31. [Epub ahead of print]

3. Namiki S, Arai Y: Health-related quality of life in men with localized prostate cancer. *Int J Urol.* 2010 Feb;17(2):125-38. Review.

4. Namiki S, Ishidoya S, Kawamura S, et al. Quality of life among elderly men treated for prostate cancer with either radical prostatectomy or external beam radiation therapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010 Mar;136(3):379-86.

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-1 分担研究報告書

研究分担者 藤元 博行

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討

研究要旨

TZ 領域を含む 12 カ所前立腺生検をおこない、その癌検出部位結果を用いて、前立腺全摘術標本における病理学的病期が予測可能か検討した。

研究分担者氏名： 藤元 博行
所属機関名、職名：国立がん研究センター中央病院 泌尿器・後腹膜腫瘍科 科長

A. 研究目的

前立腺癌において、被膜外浸潤（ECE）・精嚢浸潤（SVI）・膀胱頸部浸潤（BNI）は、根治的前立腺全摘除術後の再発を予測する予後規定因子である。ECE・SVI を術前に予測する因子として、文献的には術前 PSA 値や生検における Gleason score（GS）、生検陽性コア数、陽性コアに占める癌の割合などが挙げられているが、生検での癌陽性部位との関連を述べた文献は少ない。

我々は 2005 年以降、日本人の前立腺癌の局在性の解析結果に基づいた 12 カ所生検を実施してきた。この生検方法の有用性、特に生検陽性部位と病理学的病期との関連性について検討した。

B. 研究方法

国立がん研究センター中央病院にて 2005 年 1 月から 2009 年 6 月の期間に 12 カ所前立腺生検（base, posterior mid PZ, posterior mid TZ, anterior mid PZ, anterior mid TZ, apex, それぞれ左右）にて前立腺癌と診断され、術前内分泌療法なしで全摘術を施行した 130 例。臨床所見ならびに生検標本の病理組織学的所見と全摘標本における病理学的所見の関係をレトロスペクティブに検討した。

C. 研究結果

対象症例の年齢の中央値は 65 歳（44-76 歳）。PSA 値は中央値 7.84ng/ml（3.22-56.2）、臨床病期は cT1c/T2/T3a=43/57/30 例、生検標本における GS は 6 以下/7/8 以上=4/103/23 例。生検での陽性コア本数は 1/2/3/4 以上=23/22/29/56 例。

生検各部位での癌検出率は 43.8-56.2% で、その中では anterior mid TZ から最も多く癌が検出されたが、採取部位間に有意差はなかった。

全摘標本における病理学的病期は pT2/pT3a/pT3b/pT4(BNI)=69/40/11/10 例、グリソンスコアは 6 以下/7/8 以上=4/108/18 例。

生検における Base, posterior mid PZ, posterior mid TZ での癌陽性は ECE を予測する有意な因子で

あった（ $p < 0.01$ 、 χ^2 検定）。生検における Base, posterior mid TZ での癌陽性は SVI を予測する有意な因子であった（ $p < 0.01$ 、 χ^2 検定）。BNI の有無と有意に相関する生検陽性部位は無かった（6 カ所とも $p > 0.05$ 、 χ^2 検定）。

多変量解析では、生検 GS、base での生検癌陽性が SVI を予測する統計学的に有意な因子であったが、PSA 値、臨床病期（cT）、生検陽性コア数、陽性コアに占める癌の割合は SVI と相関しなかった。

D. 考察

当院での前立腺生検においては、部位別の癌検出率はほぼ同等（44-56%）であった。

生検で posterior mid もしくは base から癌が検出された症例において、有意に pT3 症例が多かった。特に、pT3b 症例（SVI あり）では base もしくは posterior mid TZ から癌が検出される確率が有意に高かった。

多変量解析では、生検での GS（8 以上）および生検陽性部位（base）が SVI の有意な独立予測因子であった。

E. 結論

前立腺癌の局在分布のデータに基づいた TZ 領域を含めた 12 カ所前立腺生検は有用であり、特に生検での posterior mid 領域と base 領域における癌陽性は病理学的病期と有意な関連を示す。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

堀淳一、中西弘之、原智彦、他．前立腺生検陽性部位による病理学的病期の予測．2010 年 4 月 29 日．第 98 回日本泌尿器科学会総会．

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

分担研究報告書

研究分担者 谷川 俊貴

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討

研究要旨

早期前立腺癌における各種根治療法（鏡視下前立腺全摘、外照射、密封小線源、高線量率小線源療法）の臨床病理学的検討を行った。

研究分担者氏名：谷川 俊貴

所属機関名、職名：新潟大学泌尿器科 講師

A. 研究目的

早期前立腺癌に対する根治療法としては、前立腺全摘術（開腹または鏡視下）、放射線療法（外照射または小線源）がある。当科においては、早期前立腺癌に対し鏡視下前立腺全摘、密封小線源療法、高線量率小線源療法を施行しており、また今年度から高精度外照射療法も施行可能となった。これらの有効性、臨床病理学的効果について検討した。

B. 研究方法

前立腺生検にて前立腺癌が確定し、各種画像診断にて早期前立腺癌と診断された症例を対象とした。これらの症例にたいし、PSA の値、グリーソンスコアから鏡視下前立腺全摘、高精度外照射療法、密封小線源療法、高線量率小線源療法の有効率、有害事象等を十分に説明し治療を決定した。治療後の経過観察において再発の有無、PSA 値の推移、症例に応じて再生検を行い臨床病理学的に検討を行った。

C. 研究結果

現在まで、鏡視下前立腺全摘、高精度外照射療法、密封小線源療法、高線量率小線源療法の治療成績に差はなく、また PSA の推移、病理組織像については現在検討中である。

D. 考察

従来からの報告より早期前立腺癌に対する各種根治療法の成績は、短期では生存率に差はなく、長期における観察または PSA の推移や治療後の組織生検による検討が必要と考えられる。今回の検討も観察期間がまだ短くまだ差はないが、今後 PSA の推移や組織生検等でそれぞれの有効性等を検討していく必要が有る。

E. 結論

早期前立腺癌に対する根治療法として鏡視下前立腺全摘、高精度外照射療法、密封小線源療法、高線量率小線源療法の臨床病理学的検討を行った。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

1. 笠原 隆、西山 勉、谷川俊貴、他.
新潟大学における前立腺癌高線量率組織内照射療法：初期経験と線量分布改善のための工夫.
第98回日本泌尿器科学会総会

2. 笠原 隆、西山 勉、谷川俊貴、他. 新潟大学における前立腺癌高線量率組織内照射療法：線量分布改善の工夫
第48回日本癌治療学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-1 分担研究報告書

研究分担者 杉村 芳樹

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討

研究要旨

Focal therapy を目指した前立腺癌局在診断法の確立に向けて：
テンプレートを用いた経会陰前立腺 Saturation biopsy の検討

研究分担者氏名： 杉村 芳樹
所属機関名、職名：三重大学腎泌尿器外科 教授

A. 研究目的

早期前立腺癌における Focal therapy の可能性が検討されている。我々はブラキ治療あるいは HIFU による Focal therapy 治療 (hemi-ablation など) のための前立腺癌局在診断法の確立をめざして、テンプレートを用いた経会陰 Saturation Biopsy を施行し、その検査成績を検討した。

B. 研究方法

2009 年 5 月～2010 年 5 月に、過去の前立腺生検が陰性で、P S A の上昇傾向を示した 23 例を対象としてテンプレートを川いた経会陰 Saturation Biopsy を施行した。

C. 研究結果

23 例中 12 例 (52.1%) に癌が検出された。癌が検出された症例は、検出されなかった症例に比べて優位に前立腺体積が小さく (34.4ml vs 56.4ml, $p=0.048$)、倍化時間が短い傾向があった (2.5 年 vs 4.2 年, $p=0.024$)。癌が陽性であった症例 12 例の中で、TZ のみに検出された症例は 6 例 (50%) 存在し、腹側に検出される傾向が高かった。

D. 考察

本生検はテンプレートを用いることにより、多数箇所を均等に生検することにより、より微小な、特殊な部位の癌の検出も可能となり、より高い検出率と癌の局在診断が加能になると考えられる。今後は症例を重ね、全摘標本と生検結果および MRI 画像との関係を検討する予定である。

E. 結論

テンプレートを用いた経会陰 Saturation Biopsy

は、前立腺癌の局在診断の客観評価に有用と考えられるが、さらに詳細な検討が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Imamura T, Ishii K, Kanda H, et al. Structural changes in alpha1-adrenoceptor antagonist-treated human prostatic stroma. Clin Exp Med. 2010 Jun;10(2):99-106.
2. Yoshio Y, Ishii K, Arase S, et al. Effect of transforming growth factor α overexpression on urogenital organ development in mouse. Differentiation. 2010 Sep-Oct;80(2-3):82-8.
3. Arase S, Ishii K, Igarashi K, et al. Endocrine Disrupter Bisphenol A Increases In Situ Estrogen Production in the Mouse Urogenital Sinus. Biol Reprod. 2010 Dec 1. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

山田泰司、三木 学、加藤 学、舛井 覚、吉尾裕子、長谷川嘉弘、神田英輝、曾我倫久人、木瀬英明、有馬公伸、杉村芳樹：テンプレートを用いた経会陰前立腺 Saturation biopsy の経験。第 60 回日本泌尿器科学会中部総会 (2010)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-1 分担研究報告書

研究分担者 西村 和郎

早期前立腺癌に対する各種根治療法の臨床病理学的検討

研究要旨

前立腺癌 pT3 または切除断端陽性症例の検討

研究分担者氏名： 西村 和郎
所属機関名、職名：大阪府立成人病センター泌尿器科 部長

A. 研究目的

術後再発リスクが高いとされる前立腺癌 pT3 または切除断端陽性症例の臨床病理学的予後因子の検討を行った。

B. 研究方法

1995 年から 2007 年の間に当院で施行した前立腺全摘除術症例のうち pT3 以上または切除断端陽性で、1 年以上の経過観察が可能であった 132 例を対象とした。術前内分泌療法施行例、術後補助療法施行例、pN1 症例、除睾術同時施行例は除外した。PSA 再発は 0.1ng/ml を超えて上昇した時点とした。臨床病理学的因子の PSA 再発に及ぼす影響について検討した。

C. 研究結果

年齢が中央値 64 歳（53-76）、観察期間が中央値 48 ヶ月（15-156）であった。臨床病期は T1 が 59 例、T2 が 77 例、T3a が 2 例であった。術前 PSA 値は中央値 9.0ng/ml（3.1-68.2）であった。病理学的病期は pT2 が 38 例、pT3a が 83 例、pT3b が 11 例であった。全摘標本のグリソンスコアは 6 以下が 47 例、7 が 66 例、8 以上が 19 例であった。切除断端陽性を 79 例で認めた。他因死が 2 例、癌死は 0 例であった。PSA 再発を 91 例で認め、5 年非再発率は 60.2%であった。単変量解析では精嚢浸潤とグリソンスコア 8 以上吉田栄宏、松崎恭介、小林泰之、他前立腺癌 pT3 または切除断端陽性症例の PSA 再発予測における高感度 PSA の有用性 2010 年 10 月 日本癌治療学会 京都

上が有意な再発危険因子であった。また術後より高感度 PSA が測定可能であった 85 症例では、術後 nadir PSA 値が 0.01ng/ml 未満の群と 0.01-0.1ng/ml の群で PSA 再発率に有意な差を認めた。

D. 考察

前立腺癌 pT3 または切除断端陽性症例の再発予測因子として、精嚢浸潤、グリソンスコア 8 以上、術後 nadir PSA 0.01ng/ml 以上が示唆された。これらの因子を有さない症例では、術後補助療法が不必要となる可能性が高いと考えられた。

E. 結論

テンプレートを用いた経会陰 Saturation Biopsy は、前立腺癌の局在診断の客観評価に有用と考えられるが、さらに詳細な検討が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

吉田栄宏、松崎恭介、小林泰之、他
前立腺癌 pT3 または切除断端陽性症例の検討
2010 年 4 月 日本泌尿器科学会総会 盛岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-1 分担研究報告書

研究分担者 中川 昌之

早期前立腺癌に対する根治術後のQOLの解析と新たなbiomarkerの開発に関する研究

研究要旨

前立腺癌発生に関わるマイクロRNA (microRNA) に関する研究を行った。

研究分担者氏名： 中川 昌之
所属機関名、職名：鹿児島大学大学院医歯学総合
研究科泌尿器科学 教授

A. 研究目的

癌化のメカニズムとしては、従来から突然変異によるがん遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の不活性化に加えて、1993年以降、DNAのメチル化も重要であることがわかってきた。我々もRASSF1A遺伝子やGSTP1遺伝子のメチル化検出が新規 biomarker になりうることを昨年までに報告した。この様なエピジェネティックな癌化の機序の一つとして最近マイクロRNA (microRNA) が注目されている。microRNAは非翻訳領域にコードされる22塩基ほどの短いRNAで、相補的に結合することでタンパクをコードするmRNAの分解や翻訳阻害をする。我々は以前、尿路上皮癌においてmiR-145が癌抑制的作用を有することを発見した。miR-145は前立腺癌を含む種々のがんが発現が抑制されていることが報告されているが、その機序については明らかでない。今回、我々は前立腺癌におけるmiR-145のターゲット遺伝子の同定を試み、その機序とバイオマーカーとしての有用性を検討した。

B. 研究方法

標的遺伝子探索にはmiR-145を導入した前立腺癌でのoligo microarrayを用いた。発現低下した上位20の遺伝子のうち食道癌と膀胱癌においても共通して発現低下したアクチン関連タンパクであるProtein X、Protein Y (仮称) に注目した。標的遺伝子の発現変化をreal-time RT-PCR、Western blottingにて評価し、3'非翻訳領域にmiRNAが直接結合するかを検証するためにルシフェラーゼ・レポーターアッセイを行った。標的遺伝子の機能解析として、XTT assay、wound healing assay、invasion assayによるcell viabilityの評価と、これらタンパクの臨床検体における発現を免疫組織学的染色で評価した。

C. 研究結果

miR-145導入細胞ではProtein X、Protein Yの発現が著明に抑制された。ルシフェラーゼ・レポーターアッセイでmiR-145が標的遺伝子の3'

非翻訳領域に結合し、蛍光反応が有意に低下することが確認された。癌細胞の増殖、遊走、浸潤能はProtein X導入細胞において有意に抑制された。臨床検体においてProtein Xの発現は前立腺癌において有意に高かった($P < 0.05$)。

D. 考察

Protein X、Protein Yはactin bounding proteinとして知られているが、癌化やその進展にかかわるメカニズムは明らかでない。これらの遺伝子は癌抑制的miR-145のターゲットであることから、がん遺伝子的作用を有する遺伝子として注目される。これらの遺伝子の発現が細胞周期やアポトーシスに関与するかどうかの実験が進行中である。

E. 結論

前立腺癌におけるmiR-145と癌遺伝子機能を有する新規標的遺伝子Protein X、Protein Yのがん遺伝子的作用が明らかとなった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawamoto K, Okino ST, Place RF, et al. Epigenetic modifications of RASSF1A gene through chromatin remodeling in prostate cancer. *Clinical Cancer Research*, 2007; 13: 2541-2548

2. Fuse M, Nohata N, Kojima S, et al. Restoration of miR-145 expression suppresses cell proliferation, migration and invasion in prostate cancer by targeting Protein X. *International Journal of Oncology*, 2010 [In Press].

2. 学会発表

2007 AUA annual meeting, 2007 May (Los Angeles). EPIGENETIC MODIFICATIONS OF RASSF1A GENE THROUGH CHROMATIN REMODELING IN PROSTATE CANCER.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

II-1 分担研究報告書

研究分担者 宮崎 淳

前立腺癌の発生と進展に関する疫学、遺伝子解析研究

研究要旨

前立腺癌骨転移症例における、ゾレドロン酸投与前後の骨転移部位のCT画像の変化に関する検討

研究分担者氏名： 宮崎 淳
所属機関名、職名：筑波大学泌尿器科 講師

A. 研究目的

骨転移を有する前立腺癌患者に対するゾレドロン酸の有効性は確立しつつあるが、ゾレドロン酸投与後の骨病変のCT画像に関する知見は限られている。今回ゾレドロン酸使用患者の骨転移部位のCT画像の変化を検討した。

B. 対象と方法

2006年4月～2010年4月までにゾレドロン酸を投与した前立腺癌患者37例のうち、ゾレドロン酸投与の前後で骨転移病変をCTにより評価できた12例を対象とした。それぞれの症例毎に骨転移の病型とCT値の変化を検討した。

C. 研究結果

診断時の年齢中央値は65歳（39-83歳）、PSAの中央値は71ng/ml（11-12153ng/ml）であった。診断からゾレドロン酸開始までの期間の中央値は387日（29-4941日）であり、ゾレドロン酸投与前の骨転移の病型は造骨性が7例、溶骨

性が1例、混合性が4例であった。CTによる評価はゾレドロン酸投与後中央値377日の時点で行った。溶骨性ないし混合性の転移病型を有した5例中4例では投与後、造骨性変化を認めた。ゾレドロン酸投与後のCT値は投与前より有意に高く（paired t test, $P=0.02$ ）CT値の前後比は中央値1.4（1.0-4.9）であった。

D. 結論

ゾレドロン酸投与後には、骨転移部位のCT値は有意に増加した。今後、さらに骨転移のCT像と骨関連事象の関連などについても検討する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

第26回前立腺シンポジウム

日時：平成22年12月11日（土）、12日（日）
場所：東京コンファレンスセンター・品川

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

III 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kuroiwa K, Shiraishi T, Ogawa O, et al.	Discrepancy Between Local and Central Pathological Review of Radical Prostatectomy Specimens.	J Urol	183	952-957	2010
Kuroiwa K, Shiraishi T, Naito S, et al.	Gleason Score Correlation Between Biopsy and Prostatectomy Specimens and Prediction of High-grade Gleason Patterns: Significance of Central Pathologic Review.	Urology	77	407-411	2011
Yokomizo A, Shiota M, Kashiwagi E, et al.	Statins Reduce the Androgen Sensitivity and Cell Proliferation by Decreasing the Androgen Receptor Protein in Prostate Cancer Cells.	The Prostate	71 (3)	298-304	2011
Ishiyama H, Nakamura R, Satoh T, et al.	Differences between intraoperative ultrasound-based dosimetry and postoperative computed tomography-based dosimetry for permanent interstitial prostate brachytherapy.	Brachytherapy	9	219-223	2010
Sugimoto M, Okamoto M, Tsunemori H, et al.	Effect of a Phytotherapeutic Agent, Eviprostatin, on Prostatic and Urinary Cytokines/Chemokines in a Rat Model of Nonbacterial Prostatitis.	The Prostate	71	438-444	2011

Terada N, Shimizu Y, Kamba T, et al.	Identification of EP4 as a Potential Target for the Treatment of Castration-Resistant Prostate Cancer Using a Novel Xenograft Model.	Cancer Res	70 (4)	1606-1615	2010
Tanaka N, Fujimoto K, Hirayama A, et al.	Trends of the Primary Therapy for Patients with Prostate Cancer in Nara Urooncological Research Group (NUORG): A Comparison Between the CaPSURE Data and the NUORG Data.	Jpn J Clin Oncol	40 (6)	588-592	2010
Ma Z, Tsuchiya N, Yuasa T, et al.	Clinical Significance of Polymorphism and Expression of Chromogranin A and Endothelin-1 in Prostate Cancer.	J Urol	184	1182-1188	2010
川島清隆	小切開による拡大前立腺全摘術.	小切開・鏡視外科学会雑誌	1 (1)	137-142	2010
Sasaki H, Miki J, Kimura T, et al.	Upfront transection and subsequent ligation of the dorsal vein complex during laparoscopic radical prostatectomy.	Int J Urol	17	960-961	2010

Noguchi M, Uemura H, Naito S, et al.	A Phase I Study of Personalized Peptide Vaccination Using 14 Kinds of Vaccine in Combination With Low-Dose Estramustine in HLA-A24 Positive Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer.	The Prostate	71 (5)	470-479	2011
Kamiya N, Suzuki H, Yano M, et al.	Implications of Serum Bone Turnover Markers in Prostate Cancer Patients With Bone Metastasis.	Urology	75 (6)	1446-1451	2010
Kosaka T, Miyajima A, Shirotake S, et al.	Ets-1 and Hypoxia Inducible Factor-1 α Inhibition by Angiotensin II Type-1 Receptor Blockade in Hormone-Refractory Prostate Cancer.	The Prostate	70	162-169	2010
洲村正裕, 有地直子, 三井要造, et al.	内分泌療法抵抗性前立腺癌におけるDEC療法の局所治療効果—Magnetic resonance spectroscopic imaging (MRS) による評価—.	西日泌尿	72	392-398	2010
Takayanagi A, Masumori N, Hashimoto J, et al.	Effect of Delayed Maximal Androgen Blockade Therapy for Patients with Advanced Prostate Cancer Who Fail to Respond to Initial Androgen Deprivation Monotherapy.	Jpn J Clin Oncol	40 (12)	1154-1158	2010

Ide H, Tokiwa S, Sakamaki K, et al.	Combined Inhibitory Effects of Soy Isoflavones and Curcumin on the Production of Prostate-Specific Antigen.	The Prostate	70	1127-1133	2010
Muramaki M, Miyake H, Kurahashi T, et al.	Characterization of the anatomical extension pattern of localized prostate cancer arising in the peripheral zone.	BJUI	105	1514-1518	2009
Nakagawa H, Kaiho Y, Namiki S, et al.	Impact of Sacral Surface Therapeutic Electrical Stimulation on Early Recovery of Urinary Continence after Radical Retropubic Prostatectomy: A Pilot Study.	Adv Urol	Epub		2010
Hara N, Nishiyama T, Takizawa I, et al.	Decline of the Red Blood Cell Count in Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer: Impact of ADT on Insulin-like Growth Factor-1 and Erythropoiesis.	Urology	75 (6)	1441-1445	2010
Imamura T, Ishii K, Kanda H, et al.	Structural changes in α 1-adrenoceptor antagonist-treated human prostatic stroma.	Clin Exp Med	10	99-106	2010

Kawamoto K, Okino ST, Place RF, et al.	Epigenetic Modifications of RASSF1A Gene through Chromatin Remodeling in Prostate Cancer.	Clin Cancer Res	13 (9)	2541-2548	2007
--	---	-----------------	--------	-----------	------

IV. 研究成果の刊行物・別刷