



GDF15プロペプチドは骨微小環境に作用して 去勢抵抗性前立腺癌の骨転移を促進させる

医学系研究科 泌尿器科学

医員 山道 岳

講師 加藤 大悟

教授 野々村 祝夫

<https://researchmap.jp/urology-osaka-japan>

<https://researchmap.jp/taigokato>

<https://researchmap.jp/read0185096>



研究の概要

4種類の前立腺癌細胞株の培養上清に対して質量分析を行い、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に対する新規血液バイオマーカーとして GDF15 propeptide (GDPP) を同定した。そして GDPP が CRPC の骨転移巣から豊富に分泌されるだけでなく、骨転移微小環境に作用して腫瘍を進行させることを細胞株実験と骨転移モデルマウスを用いて明らかにした。さらに大阪大学医学部附属病院で診療を行った185名の患者試料を用いて、血中 GDPP 値が PSA だけでなく既存の骨代謝マーカー (ALP, LDH, OC, BAP, PINP, TRACP 5b) と比較して最も骨転移診断能が高く、骨シンチグラフィを用いて骨転移量を数値化した Bone Scan Index に対しても GDPP が最も強く相関していることを明らかにした。

研究の背景と結果

前立腺癌は男性における罹患者数の最も多い癌であり、骨転移指向性が高く進行すれば約90%で骨転移を生じる。また、骨転移診断後も3年近く予後が期待できるため骨転移マネージメントが重要な癌である。一般的に PSA という腫瘍マーカーが前立腺癌においては病勢を反映するが、初期治療であるホルモン療法に抵抗性を獲得していくと去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) といわれる PSA が病勢を正確に反映しづらい状態となる。

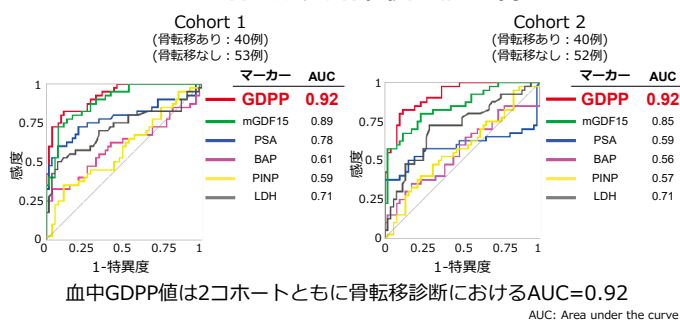
以上の背景をもとに、我々は前立腺癌細胞株上清において成長分化因子 GDF15 プロペプチドである GDPP が有意に増加していることを見出した。また CRPC 細胞株を用いて機能解析を行ったところ、GDPP は腫瘍進行を促進させるだけでなく、骨芽細胞と破骨細胞の分化に必須の転写因子 (*RUNX2*, *OSX*, *ALP* や *NFATc1*, *DC-STAMP*, *TRAP*) の発現を促進させることが分かった。また前立腺癌骨転移モデルマウスを用いて、GDPP の影響を検討したところ、GDPP 投与マウスではコントロール群と比べて腫瘍増大が早く、骨転移巣での Ki67 陽性率も高く、成熟骨芽細胞数と成熟破骨細胞数も多かった。以上の結果から GDPP は、CRPC の腫瘍進行だけでなく骨転移微小環境における骨関連細胞の転写因子の発現亢進を介して骨リモデリングの促進も誘導していることが判明した。

また我々は GDPP 測定キットを東ソー株式会社と共同開発し、ホルモン感受性前立腺癌だけでなく CRPC 患者においても骨転移量を鋭敏に反映する新規バイオマーカーであることを示した。興味深いことに GDPP は CRPC 患者における骨転移診断能だけでなく、骨シンチグラフィを用いて骨転移を定量化した Bone Scan Index の値に対しても既存のバイオマーカーよりも強く相関していた。これらの結果から血中 GDPP 測定は実臨床における骨転移診断からモニタリングまで有用である可能性を示唆しており、今後 GDPP 測定による治療早期介入により患者の予後改善に貢献できる可能性がある。現在乳癌や腎癌などの他癌種においても GDPP の骨転移診断能が示されており、2026年に腫瘍横断的な骨転移診断マーカーの有用性を確認するための、臨床性能試験を開始予定である。

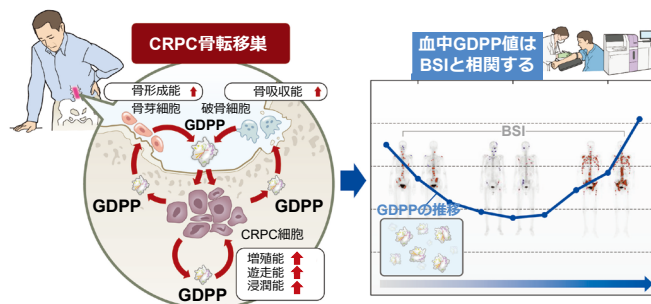
研究の意義と将来展望

GDPP が骨転移微小環境に作用して CRPC の骨転移を進行させることで、CRPC 患者の骨転移に対する新規血液バイオマーカーとなる可能性が示された。この発見により骨転移を有する CRPC 患者における病勢進行の早期把握が可能となるため、従来の PSA のみで病勢評価に比べて早期に治療方針を変更することが可能となり、患者の予後改善に大きな影響を与えられられる。さらに前立腺癌に限らず、骨転移指向性の高い乳癌・腎癌・肺癌を対象として GDPP の腫瘍横断的な骨転移バイオマーカーとしての有用性を検討し、適切なカットオフ値を用いて骨転移診断が可能であることを見出した。大阪大学が中心となり2026年より臨床性能試験を開始し、骨転移診断マーカーとしての薬事承認、保険承認を目指す。

GDPPは既存の血液バイオマーカーより CRPC患者における骨転移診断能が高い



血中GDPP測定はCRPCの骨転移に対する新規バイオマーカーとして有用である



特許 特願2019-211488

論文 Yamamichi, Gaku; Kato, Taigo; Nonomura, Norio et al. Diagnostic and prognostic significance of tartrate-resistant acid phosphatase type 5b in newly diagnosed prostate cancer with bone metastasis: A real-world multi-institutional study. *Int J Urol*. 2023, 30(1), 70-76. doi: 10.1111/iju.15063

Yamamichi, Gaku; Kato, Taigo; Nonomura, Norio et al. GDF15 propeptide promotes bone metastasis of castration-resistant prostate cancer by augmenting the bone microenvironment. *Biomark Res*. 2024, 12(1), 147. doi: 10.1186/s40364-024-00695-6

参考URL

キーワード 去勢抵抗性前立腺癌、骨転移、バイオマーカー