

氏名・(本籍)	中島 志織 (宮城県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1066 号
学位授与の日付	令和 4 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Does the Addition of Abiraterone to Castration Affect the Reduction in Bone Mineral Density? (アビラテロンのアンドロゲン除去療法への追加は破骨細胞刺激による骨密度減少に影響するか?)
論文審査委員	(主査) 宮腰 尚久 教授 (副査) 脇 裕典 教授 後藤 明輝 教授

学位論文内容要旨

Does the Addition of Abiraterone to Castration Affect the Reduction in Bone Mineral Density?

(アビラテロンのアンドロゲン除去療法への追加は破骨細胞刺激による骨密度減少に影響するか?)

申請者氏名 中島 志織

研究目的

前立腺癌診療におけるアンドロゲン除去療法は破骨細胞刺激により骨密度減少を起こすことが知られている。アビラテロンは CYP17A1 を阻害し、血中アンドロゲンを去勢状態より更に低下させ前立腺癌細胞の増殖を抑制する。過去の *in vitro* の研究では、アビラテロンには破骨細胞を直接抑制する効果があり、骨芽細胞の bone matrix 形成促進効果もみられたとの報告がある。この研究は、アビラテロンの骨微小環境における骨転移に対する優位性を示している可能性がある。しかし、アンドロゲン除去療法 (ADT) は破骨細胞を活性化し骨吸収を促進するため、アビラテロン投与はヒトでは副腎アンドロゲンを低下させ、さらにアンドロゲン濃度を低下させることにより、破骨細胞を更に強く活性化する可能性がある。アビラテロンの大規模臨床試験における骨関連事象出現までの期間の延長効果は、アビラテロンの直接の癌細胞増殖抑制効果によるものか、そこに直接の破骨細胞抑制効果が影響しているかは未だ解明されていない。

非去勢マウスおよび去勢マウスにアビラテロンを追加投与したときの、アビラテロンの *in vivo* における骨微小環境への追加作用を、マウスモデルを用いて検証した。

研究方法

オス retired breeder(週齢 24 週以上)の Balb/c nu/nu マウスを、Control 群、Castration 群、Abiraterone 群、Castration and Abiraterone 群に分け、アビラテロン 400mg/kg 体重/day を、95%ピーナツ油+5%安息香酸ベンジルに溶解し内服で投与した。それぞれ、週 5 回の経口薬剤内服注入投与と 2 日の休薬、および週 1 回(day0、day7、day14、day21)の μ CT 撮影を行い、21 日間観察しマウス骨採取と心室採血を行った。

μ CT 撮影と骨密度解析で得られた海綿骨 BV/TV を、それぞれの day0 の値で割り、相対的な BV/TV の変化割合 (BV/TV ratio) を算出した。

RANKL や TRAP 抗体を用いた免疫染色で評価した骨芽細胞や破骨細胞数を測定し比較した。ELISA 法で血清 RANKL および TRAP5b 濃度などを測定した。

研究成績

アビラテロン内服投与で、Abiraterone 群、Castration 群、Castration + Abiraterone 群の BV/TV ratio は Control 群に比較してそれぞれ有意に低下した ($p = 0.04$, $p = 0.03$, $p < 0.001$) 。Castration + Abiraterone 群の BV/TV ratio の変化は Castration 群に比較して有意差はなかった。

Castration 群と Castration + Abiraterone 群では有意に Control 群に比べて血清 TRAP5b 濃度がそれぞれ有意に高かった ($p < 0.001$, $p < 0.001$)。Castration + Abiraterone 群は Castration 群に比べて血清 TRAP5b 濃度に有意差はみられなかった。

Abiraterone 群、Castration 群および Castration + Abiraterone 群のマウス大腿骨横断標本中の破骨細胞数は Control 群に比べてそれぞれ有意に多かった ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$)。Castration + Abiraterone 群のマウス大腿骨横断標本中の破骨細胞数は Castration 群に比べて有意差はみられなかった。

我々の *in vivo* 研究の結果では、マウスにアビラテロンを単剤投与した場合には、去勢と同様にアンドロゲン依存性の骨芽細胞刺激による破骨細胞刺激がもたらす骨密度低下が認められたが、マウス去勢へのアビラテロン追加投与では去勢と比較して破骨細胞活性や骨密度の上乗せの変化は認められなかった。

結論

マウスモデルでは、去勢へのアビラテロンの追加は破骨細胞の活性を変化させず、骨密度に影響しなかった。臨床医は去勢へのアビラテロン投与による上乗せの骨密度変化は考慮しなくて良いことが示唆された。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査：宮腰 尚久

申請者：中島 志織

論文題名：Does the Addition of Abiraterone to Castration Affect the Reduction in Bone Mineral Density?

(アビラテロンのアンドロゲン除去療法への追加は破骨細胞刺激による骨密度減少に影響するか?)

要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、前立腺癌診療を念頭に置いた研究である。前立腺癌に対するアンドロゲン除去療法(ADT)は、破骨細胞刺激により骨密度減少を起こすことが知られている。アビラテロンは、血中アンドロゲンを去勢状態よりも更に低下させることで前立腺癌細胞の増殖を抑制するが、アビラテロンの ADT への追加は、破骨細胞刺激による骨密度減少に影響する可能性がある。著者は、このような臨床上の疑問を解決するため、非去勢および去勢マウスにアビラテロンを追加投与する実験系を用い、局所と全身の骨動態の変化を比較した。その主な結果は、非去勢マウスにアビラテロンを投与した場合には、去勢マウスと同様にアンドロゲン依存性の破骨細胞刺激によると考えられる BV/TV (骨密度と同義であるパラメーターのひとつ) の低下が認められたが、去勢マウスへのアビラテロンの追加投与では、去勢のみの場合と比較して破骨細胞活性や BV/TV への上乗せの変化は認められなかったというものである。

本研究の斬新さ、重要性、方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

本研究の斬新さは、アビラテロンと ADT を併用した際の骨微小環境におけるアビラテロ

ンの影響をマウスモデルで検証したことである。これまでの *in vitro* の研究では、アビラテロンにより破骨細胞がアンドロゲン非依存性に抑制され、結果として骨マトリックス形成を促すことが示されていた。しかし、副腎アンドロゲンの影響が極めて少ないマウスを用いて、*in vivo* で破骨細胞に対するアビラテロンの直接作用を調べた研究は、本研究が世界初である。

2) 重要性

著者の研究では、アビラテロン単剤投与で BV/TV の低下が認められたが、去勢下にアビラテロンを追加した際には骨芽細胞、破骨細胞、BV/TV の変化は認められなかった。これは、アンドロゲン依存性の破骨細胞刺激作用と、過去の *in vitro* 研究で明らかとなっているアンドロゲン非依存性の破骨細胞抑制作用が互いに打ち消しあった可能性や、去勢によるアンドロゲン依存性の破骨細胞刺激作用が既にピークに達していた可能性を示唆する。臨床において、前立腺癌に対する ADT には常に骨密度減少の問題が懸念されるが、本研究の結果から去勢へのアビラテロン投与では更なる骨密度抑制が生じない可能性が示唆されたことは、今後の実臨床において重要な意義を持つ。

3) 研究方法の正確性

動物実験のプロトコールや組織学的・生化学的評価などの研究方法は、すべて詳細に記載され、必要に応じて既出の文献を引用しているため、正確で再現性が高いものと判断できる。さらに、結果の解釈は統計学的な検討に基づいて客観的に行われていることから、本研究には十分な正確性が存在すると判断できる。

4) 表現の明瞭さ

本論文では、研究の背景と目的、実験プロトコール、評価項目、統計などの研究方法、ならびに結果と考察は、すべて簡潔で明瞭に記載されている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。