



## 東京大学生産技術研究所 記者会見

1. 発表日時：2008年12月16日（火） 10:30~11:30
2. 発表場所：東京大学生産技術研究所総合研究実験棟（An棟）3階大会議室  
〒153-8505 目黒区駒場 4-6-1 駒場II・リサーチキャンパス
3. 発表タイトル：  
「世界で初めて”数学モデルに基づくテーラーメイド前立腺癌療法”を開発」
4. 発表者：合原 一幸（東京大学生産技術研究所 教授）

### 5. 発表概要：

前立腺癌に対する治療法として、最近間欠的内分泌(ホルモン)療法が注目されているが、その効果には患者によって差がある。本研究は、個々の患者に適したテーラーメイド間欠的内分泌療法を、通常血清前立腺特異抗原(PSA)の計測データのみから構築した数学モデルに基づいて提案するものである。定量的に予後を予測できる数学モデルを使った投薬の最適化は、個々の患者により質の高い生活を提供することを可能にするものである。

### 6. 発表内容：

前立腺癌は欧米の男性では死亡率が2番目に高い癌である。日本でも現在罹患率の増加率が男性の癌の中で最も高く、患者数が急増している癌である。前立腺癌の治療には様々な治療法が存在するが、日本の多くの病院では、内分泌(ホルモン)療法が広く用いられている。

内分泌療法は、前立腺癌の増殖が男性ホルモン(アンドロゲン)に依存していることを利用した治療法である。1940年代にこの方法を開発したハギンズは、この功績により1966年にノーベル医学生理学賞を受賞した。開発当初、内分泌療法は、両側精巣摘出術または女性ホルモンの投与によって行われていた。しかし、現在では、LH-RHアゴニストや抗男性ホルモン剤の投薬により、容易かつ非侵襲的に実現可能である。

この内分泌療法は、治療開始当初は前立腺癌を急激に縮小させ、大きな治療効果を示す。しかし、そのまま内分泌療法を続ける(日本で主として行われる継続的内分泌療法)と、しばしば癌が再燃してしまう。これは、前立腺癌が、男性

ホルモン依存性を失い、男性ホルモンなしに増殖できるように変化してしまうためだと考えられている。

1990年代初頭、N.ブルコフスキー博士、赤倉功一郎博士らによって間欠的内分泌療法が提案された。この療法では、最初にまず従来の継続的内分泌療法と同様に、抗男性ホルモン剤が投与される。その後、血清前立腺特異抗原(PSA)の値が十分小さくなった時点で、投薬を中断する。すると、投薬中断により、通常その後PSAが徐々に増加する。そこでPSAがある程度大きくなった時点で、再び投薬を始める。この投薬の中断・再開のサイクルを続けることによって、前立腺癌の男性ホルモン依存性を長い間保持でき、そのため、内分泌療法の効果をより長い間持続できると期待されている。また、間欠的内分泌療法は、投薬停止期間があるため、ホットフラッシュ、骨粗鬆症、勃起障害等の抗男性ホルモン剤による副作用を軽減できる利点がある。それに加えて、投薬しない期間が存在するので、治療費を削減することができる。しかし、世界各地で行われている治験の結果では、間欠的内分泌療法の治療効果は患者によって異なっている。

今回、科学技術振興機構のERATO「複雑数理モデルプロジェクト」の総括を務める合原一幸東京大学教授、平田祥人同大学特任助教、バンクーバー総合病院のN.ブルコフスキー博士は、前立腺癌の間欠的内分泌療法の効果を定量的に再現する数学モデルを開発した。この数学モデルは、個々の患者から定期的に計測される通常のPSAデータのみによってテーラーメイドに構築される。そして、数理モデルのパラメータにより、患者は3タイプに分類される。タイプ1は、構築した数学モデルに基づく最適な間欠的内分泌療法により再燃を抑えることが可能な患者、タイプ2は、再燃は防げないが遅らせることができる患者、タイプ3の患者は、継続的内分泌療法の方が効果的なタイプである。67例の患者のデータを解析した結果、約9割の患者は、間欠的内分泌療法の方が有効であるタイプ1かタイプ2に分類された。この数学モデルにより最適化されたテーラーメイドな間欠的内分泌療法は、多くの前立腺癌患者にとって侵襲性が低くかつきわめて有効な治療法の選択肢となり得るものである。

## 7. 参考文献：

- Aiko Miyamura Ideta, Gouhei Tanaka, Takumi Takeuchi, and Kazuyuki Aihara, “A mathematical model of intermittent androgen suppression for prostate cancer,” **Journal of Nonlinear Science(非線形科学誌)**、Vol. 18, No. 6, pp. 593-614 (2008年12月号)
- Gouhei Tanaka, Kunichika Tsumoto, Shigeki Tsuji, and Kazuyuki Aihara:

“Bifurcation Analysis on a Hybrid Systems Model of Intermittent Hormonal Therapy for Prostate Cancer,” *Physica D*, Vol.237, No.20, pp.2616--2627 (2008--9).

- Takashi Shimada and Kazuyuki Aihara: “A Nonlinear Model with Competition between Prostate Tumor Cells and its Application to Intermittent Androgen Suppression Therapy of Prostate Cancer,” *Mathematical Biosciences*, Vol.214, No.1/2, pp.134--139 (2008--7/8).
- 合原一幸編著, 「社会を変える驚きの数学」, ウェッジ, 2008.

8. 問い合わせ先 :

東京大学生産技術研究所

教授 合原 一幸

TEL : 03-5452-6691 FAX : 03-5452-6692

E-mail: aihara@sat.t.u-tokyo.ac.jp

9. 添付資料：

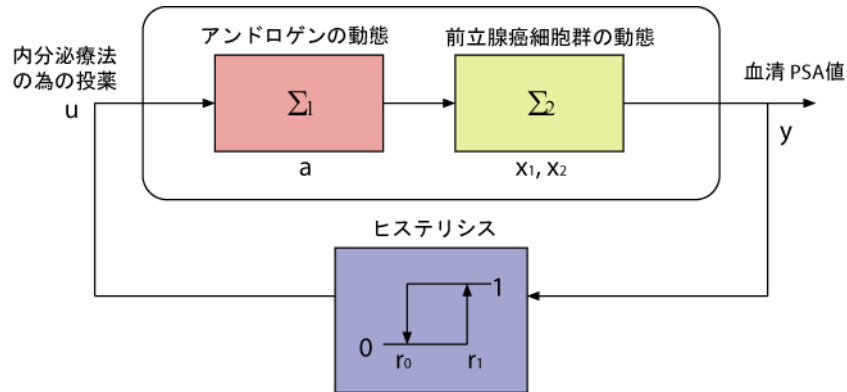


図 1: 間欠的内分泌療法のブロック図。前立腺癌の増減は男性ホルモン（アンドロゲン）濃度に依存する。また、前立腺癌の大きさを反映する血清 PSA 値が簡単な血液検査により観測できる。血清 PSA 値の値によって、内分泌療法の投薬 ON(再開)と OFF(中断)を決める。

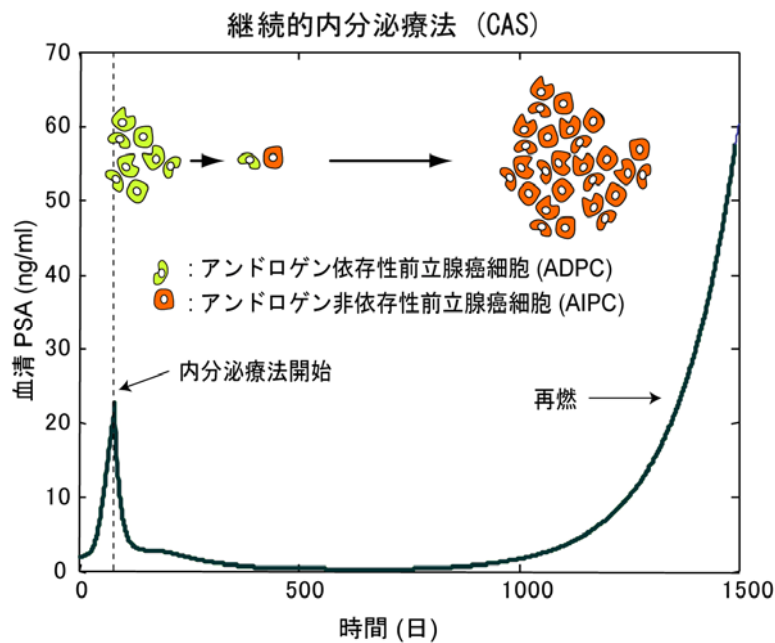


図 2: 従来の継続的内分泌療法の模式図。内分泌療法を続けると、血清 PSA の値は過渡的に小さくなるが、しばしばアンドロゲン非依存性の癌細胞が増殖し再燃する。

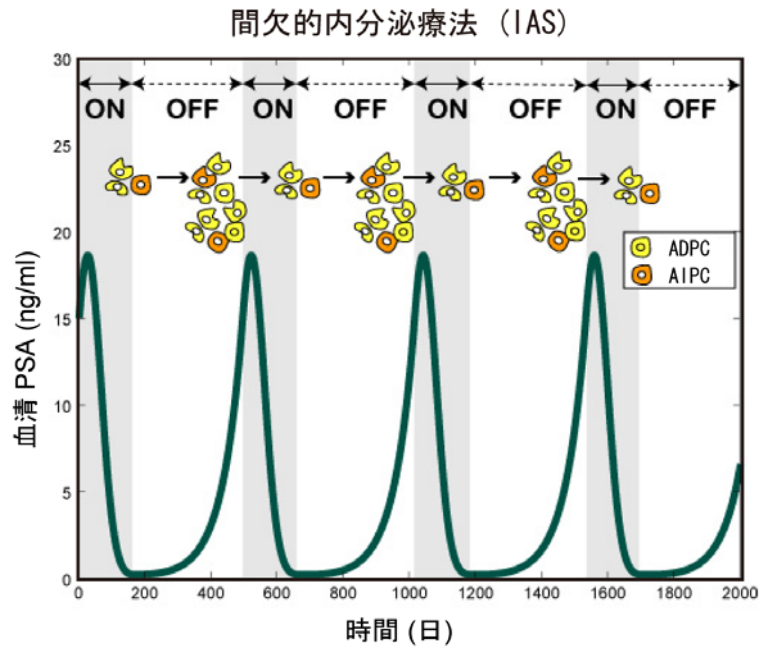


図 3: 間欠的内分泌療法の模式図。投薬 ON と OFF のサイクルを繰り返すことで、血清 PSA の値を有限の範囲内に抑えることができる。

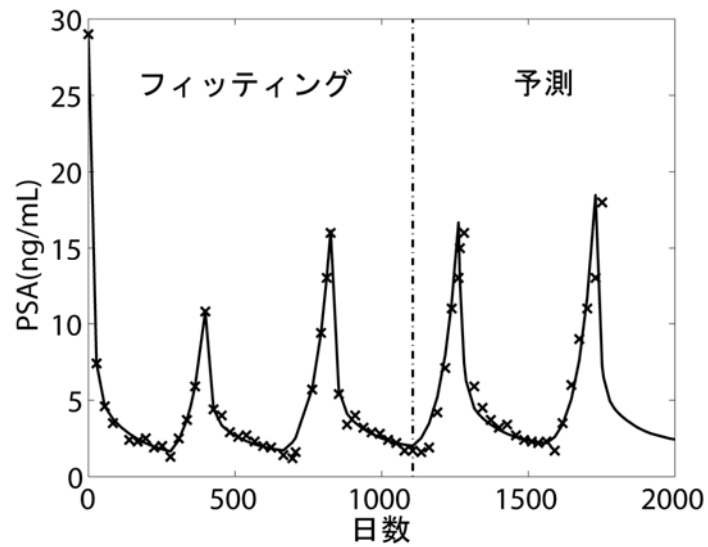


図 4: 間欠的内分泌療法の観測値(x)、数学モデルによるフィッティングと予測(実線)。

以上