

腎細胞癌の分子標的治療

水谷 陽一¹, 中西 弘之¹, 水野 正明²
吉田 純², 三木 恒治¹¹京都府立医科大学泌尿器科, ²名古屋大学医学部脳神経外科

MOLECULAR TARGETED THERAPY FOR RENAL CELL CARCINOMA

Yoichi MIZUTANI¹, Hiroyuki NAKANISHI¹, Masaaki MIZUNO²,
Jun YOSHIDA² and Tsuneharu MIKI¹¹The Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine²The Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, School of Medicine, Nagoya University

Renal cell carcinoma (RCC) accounts for approximately 2% of all cancer cases worldwide. Metastatic disease is often present at the time of diagnosis of RCC and its poor response to chemotherapy and radiotherapy causes poor prognosis. Immunotherapy is relatively effective for RCC, but the response rate is approximately 15–20%. Therefore, new therapeutic approaches are necessary for these patients with metastatic RCC. Recently, the mechanisms responsible for the growth of RCC have been clarified, and molecular targeted therapy has been developed. In this paper, we review the new molecular targeted therapeutic agents effective for RCC.

(Hinyokika Kyo 54 : 53-56, 2008)

Key words : Molecular targeted therapy, Renal cell carcinoma, Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus

緒 言

分子標的治療剤は従来の抗癌剤と異なり、標的分子を決めてその分子に特異的に作用する物質をスクリーニングすることにより開発される。その際、一般に癌細胞特異的に発現している分子、またはその発現レベルが正常細胞に比べてかなり高い分子が選択される。そのため、それらの分子を標的とする分子標的治療薬は癌特異性が高く、従来の抗癌剤に比較して有害事象が少ないことが期待されている。このように分子標的治療薬は癌に対する化学療法に大きな変化をもたらしつつある。しかし、その課題も多いのが現状で、分子標的治療薬に応じた至適投与法や至適投与量の決定、他の化学療法剤や免疫療法剤と分子標的治療剤との併用療法の検討、分子標的治療剤に対する耐性癌に対する治療などがあげられる。

転移を有する腎癌に対しては一般に interferon- α (IFN- α) や interleukin-2 (IL-2) などの免疫療法が用いられてきた¹⁻³⁾。昨年の National Cancer Institute (NCI) の physician data query (PDQ) では、stage IV の腎癌に対する標準治療の1番目と2番目は IL-2 と IFN- α であったが、今年の PDQ では、1～3番目が分子標的治療薬である Sorafenib, Sunitinib, Bevacizumab となり、IL-2 と IFN- α は4, 5番目となっている (Table 1)。本論文では、特に転移を有する腎癌に対する分子標的治療の中で American Society of

Table 1. Standard treatment options for stage IV RCC

1. Sorafenib
2. Sunitinib
3. Bevacizumab
4. IL-2
5. IFN- α
6. External-beam irradiation (palliative)
7. Palliative nephrectomy
8. Radical nephrectomy (for T4 lesions)
9. Surgical excision of metastatic disease with nephrectomy
10. Clinical trials (temsirolimus, etc)

Clinical Oncology (ASCO) で紹介された phase III study を中心に概説する。

1. Sunitinib

Sunitinib は vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) や platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) などの tyrosine kinase 阻害剤である。この作用により、腫瘍の増殖や血管新生を阻害する分子標的治療薬である。この Sunitinib は IFN- α などのサイトカインが効果を示さなくなった転移を有する腎癌に対して40%の奏効率があった⁴⁾。今年の ASCO では phase III study として、転移を有する腎癌症例を対象として Sunitinib (n=375) と IFN- α (n=375) を用いた first line therapy の randomized controlled trial (RCT) が Motzer らにより報告された。近接効果に

関しては、奏効率が Sunitinib は37%, IFN- α は9%と Sunitinib の方が有意に高かった。また, progression-free survival, overall survival とともに Sunitinib の方が有意に良好であった。この結果から, good/intermediate risk の転移を有する腎癌に対しては Sunitinib が first line therapy の薬剤として用いられる可能性が示唆された。

2. Sorafenib

Sorafenib は Raf kinase 阻害剤, VEGFR の tyrosine kinase 阻害剤である。この作用により, 腫瘍の増殖抑制作用や血管新生阻害作用を有する分子標的治療薬である。昨年の ASCO では phase III study として, IFN- α などのサイトカインが効果を示さなくなった転移を有する腎癌症例を対象として Sorafenib (n=335) とプラセボ (n=337) を用いた second line therapy の RCT が Szczylik らにより報告された。近接効果に関しては, 奏効率が Sorafenib は2%, プラセボは0%と有意差を認めなかった。しかし, progression-free survival に関しては Sorafenib の方が有意に良好であった。この結果から, IFN- α などのサイトカインが効果を示さなくなった転移を有する腎癌に対しては Sorafenib が用いられる可能性が示唆された。

3. Temsirolimus

Temsirolimus は mammalian target of rapamycin (mTOR) 阻害剤である。この作用により, 腫瘍の増殖抑制作用を有する分子標的治療薬である。今年の ASCO では phase III study として, 転移を有する腎癌の中でも poor risk の症例を対象として Temsirolimus (n=209), IFN- α (n=207), Temsirolimus・IFN- α 併用 (n=210) の3群に分けた first line therapy の RCT が Hudes らにより報告された。近接効果に関しては, 奏効率が Temsirolimus は9%, IFN- α は7%, Temsirolimus・IFN- α 併用は11%と有意差を認めなかった。しかし, progression-free survival,

overall survival 共に Temsirolimus の方が IFN- α 単剤よりも有意に良好であった。ただ, Temsirolimus と IFN- α を併用した相乗効果は認められなかった。この結果から, poor risk の転移を有する腎癌に対しては Temsirolimus が first line therapy の薬剤として用いられる可能性が示唆された。

4. Second mitochondria-derived activator of caspase/direct inhibitor of apoptosis protein (IAP)-binding protein with low pl (Smac/DIABLO)

Smac/DIABLO は, アポトーシスのシグナルが細胞内に入るとミトコンドリアから放出され, X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) を代表とする IAP family に結合し, その作用を阻害することによってアポトーシスを誘導する蛋白である (Fig. 1)⁵⁻⁹⁾。腎癌における Smac/DIABLO 発現を測定したところ, すべての正常腎において Smac/DIABLO の発現を認めたが, 腎癌においては約20%の症例で Smac/DIABLO の発現は認められなかった。また, Smac/DIABLO を発現しているも, その発現レベルは低値であった。腎癌の stage, grade が高いほど Smac/DIABLO を発現が認められず, またその発現レベルは低値であった。Smac/DIABLO 発現のない腎癌症例よりも Smac/DIABLO 発現を有する腎癌症例の根治的腎摘除術後の5年生存率は有意に高値であった。また, 腎癌に Smac/DIABLO 遺伝子を導入することにより, 腎癌の抗癌剤やサイトカインが誘導するアポトーシスに対する感受性が増強した。このように, Smac/DIABLO は腎癌における分子標的治療における標的分子になる可能性が示唆された¹⁰⁾。

5. IFN- β /Liposome 遺伝子治療製剤 (IAB-1)

IAB-1 は malignant glioma に対して名古屋大学医学部脳神経外科において開発された^{11, 12)}。すでに名古屋大学医学部脳神経外科において臨床研究が開始され

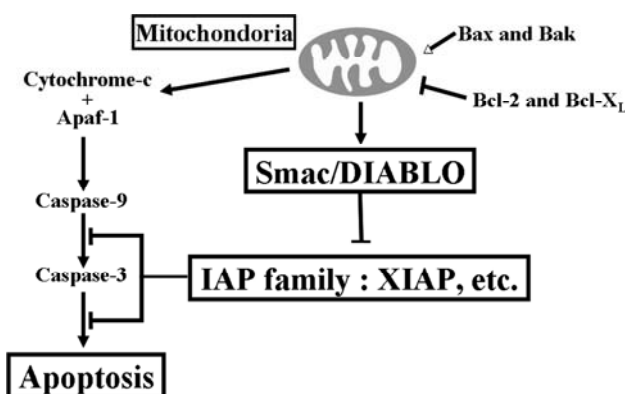


Fig. 1. Mitochondria-mediated apoptosis signaling pathway.

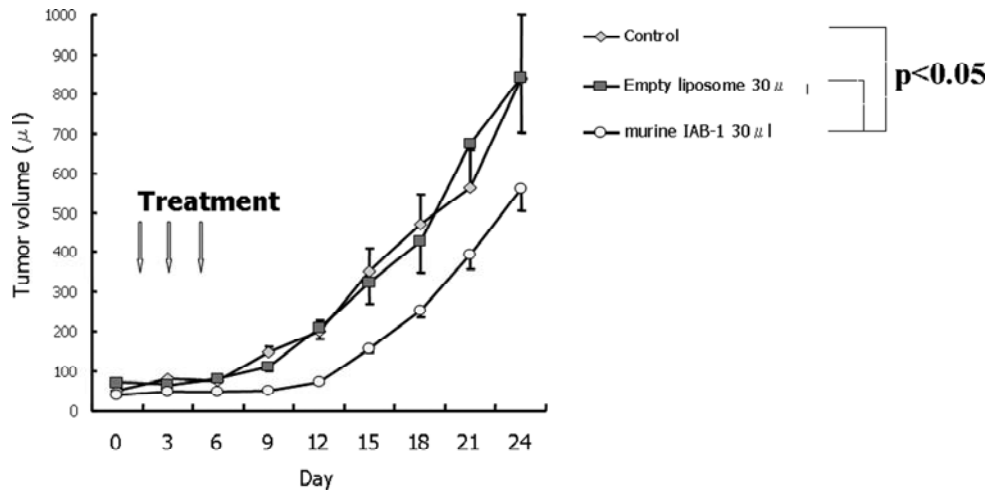


Fig. 2. *In vivo* treatment with murine IAB-1 against Renca tumors inoculated into Balb/c mouse.

ており, その有用性が報告されている. そこで, この IAB-1 の腎癌に対する有効性について検討したところ, IAB-1 により *in vitro* にて腎癌細胞に対して IFN- β 遺伝子導入を行うと, 腎癌細胞に対して強い細胞障害活性が認められた. この IAB-1 による細胞障害作用は, IFN- β 蛋白よりも有意に強く認められた. IAB-1 により正常腎細胞に対しても IFN- β 遺伝子導入は可能であったが, 細胞障害効果は示さなかった. TUNEL 染色にて, IAB-1 の細胞障害作用はアポトーシス誘導によることが確認された. SCID マウス皮下に NC65 腎癌細胞株を移植し, その形成された腫瘍に対して微量注入ポンプにて IAB-1 を直接注入したところ, IFN- β 蛋白投与よりも有意な抗腫瘍効果が認められた. この効果は, Balb/c マウスに Renca 腎癌細胞を皮下移植した場合にも同様に認められた (Fig. 2). 以上の結果から, 腎癌に対する IAB-1 遺伝子治療製剤を用いたアポトーシス誘導による分子標的治療の可能性が示唆された¹³⁾. 現在, このデータを基に厚生労働省に遺伝子治療臨床研究を申請中である.

結 語

腎癌の転移症例に対する治療で, 現在までのエビデンスのある phase III study をまとめると, Table 2 のようになる. このように腎癌転移巣に対して Sunit-

inib, Sorafenib など有望な分子標的治療薬が開発されつつある. しかし, 著効を示すほどではないので, これらの分子標的治療が有効な症例を見極める個別化治療マーカーが必要であると思われる. また今後, 多くの新しい分子標的治療薬が開発され, その中でさらに優れた治療効果を有し, 有害事象の少ない薬剤の臨床応用や, 免疫療法などとの併用療法が期待される.

文 献

- 1) Medical Research Council Renal Cancer Collaborators: Interferon- α and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomized controlled trial. *Lancet* **353**: 14-17, 1999
- 2) Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, et al.: Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* **17**: 2859-2867, 1999
- 3) Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al.: Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* **13**: 688-696, 1995
- 4) Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al.: Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **24**: 16-24, 2006
- 5) Du C, Fang M, Li Y, et al.: Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell* **102**: 33-42, 2000
- 6) Verhagen AM, Ekert PG, Pakusch M, et al.: Identification of DIABLO, a mammalian protein that promotes apoptosis by binding to and antagonizing IAP proteins. *Cell* **102**: 33-42, 2000

Table 2. Possible therapy for metastatic RCC based on phase III study

Setting	Patient	Therapy
First line therapy	Good + Intermediate risk	Sunitinib
	Poor risk	Temsirolimus, Sunitinib
Second line therapy	Cytokine failure	Sorafenib
	Molecular targeted therapeutic agents failure	Unknown

- 7) Srinivasula SM, Datta P, Fan XJ, et al. : Molecular determinants of the caspase-promoting activity of Smac/DIABLO and its role in the death receptor pathway. *J Biol Chem* **275** : 36152-36157, 2000
- 8) Fulda S, Wick W, Weller M, et al. : Smac agonists sensitize for Apo2L/TRAIL- or anticancer drug-induced apoptosis and induce regression of malignant glioma in vivo. *Nat Med* **8** : 808-815, 2002
- 9) Ng CP and Bonavida B: X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) blocks Apo-2 ligand/tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis of prostate cancer cells in the presence of mitochondrial activation: sensitization by overexpression of second mitochondria-derived activator of caspase/direct IAP-binding protein with low pl (Smac/DIABLO). *Mol Cancer Ther* **1** : 1051-1058, 2002
- 10) Mizutani Y, Nakanishi H, Yamamoto K, et al. : Downregulation of Smac/DIABLO expression in renal cell carcinoma and its prognostic significance. *J Clin Oncol* **23** : 448-454, 2005
- 11) Natsume A, Mizuno M, Ryuke Y, et al. : Antitumor effect and cellular immunity activation by murine interferon-beta gene transfer against intracerebral glioma in mouse. *Gene Ther* **6** : 1626-1633, 1999
- 12) Mizuno M, Yoshida J, Sugita K, et al. : Growth inhibition of glioma cells transfected with the human beta-interferon gene by liposomes coupled with a monoclonal antibody. *Cancer Res* **50** : 7826-7829, 1990
- 13) Nakanishi H, Mizutani Y, Kawauchi A, et al. : Significant antitumoral activity of cationic multilamellar liposomes containing human interferon- β gene against human renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* **9** : 1129-1135, 2003

(Received on July 30, 2007)
(Accepted on August 23, 2007)