

泌尿器科腫瘍と癌抑制因子

植 村 天 受

近畿大学医学部泌尿器科

TUMOR INHIBITORY FACTORS IN UROLOGIC MALIGNANCIES

Hirotsugu UEMURA

The Department of Urology, Kinki University School of Medicine

In this review, pathogenesis and genetic alterations of urologic malignancies and their therapeutic target molecule are summarized briefly. In bladder cancer, only a little has been revealed. Loss of heterozygosity of 9p/q is frequently observed in low grade, low stage tumors. In invasive or carcinoma in situ tumors, alteration of p53 and Rb tumor suppressor gene is frequently found. In prostate cancer, the process of carcinogenesis from normal epithelium to cancer hypothesized by Nelson et al. (N Engl J Med 24; 349: 366-381) seems to be logic. Androgen independency of tumor cells is associated with androgen receptor gene mutation and amplification, however, the mechanism is not well clarified. It is a turning point, therapeutic strategy is changing from cytokine immunotherapy to molecular targeting therapy in metastatic renal cell carcinoma. The pathway from growth factors such as vascular endothelial growth factor and platelet derived growth factor, and their receptors to mTOR is a central controller of tumor angiogenesis and proliferation.

(Hinyokika Kiyo 54 : 49-52, 2008)

Key words : Urologic malignancies, Therapeutic target molecules

緒 言

分子生物学的手法の飛躍的な発達に伴い、今日に至るまでさまざまな癌遺伝子や癌抑制遺伝子などの genetic change や DNA methylation など epigenetic な遺伝子解析が進み、日常臨床にも応用されている場合も少なくない。Weinberg らにより ras 癌遺伝子が膀胱癌からクローニングされたのは記憶に新しく、癌の発生、進展や転移の説明に遺伝子なくしては今や語れないであろう。つまり、癌は“遺伝子病”なのである。

泌尿器科腫瘍における遺伝子解析も数多くなされており、たとえば腎細胞癌における癌抑制遺伝子としての VHL 遺伝子、膀胱癌での p16 や p53 遺伝子、前立腺癌での PTEN 遺伝子などが挙げられるであろう。しかし、癌に対する遺伝子治療の問題点は1つの遺伝子で治療を試みようとしたところに限界がある。なぜなら癌は複数の遺伝子異常の集合体であることから結果は明らかであろう。ある遺伝子異常が癌の原因か結果かという命題に答えるには、その遺伝子をノックアウトし証明するのが手取り早い。しかし、全身における遺伝子のノックアウトは時として致命的になることが少なくない。最近では conditional gene targeting 法を用い、臓器特異的に遺伝子をノックアウトし解析することも可能となってきた。しかし、腎臓における VHL 遺伝子や前立腺における PTEN 遺伝子ノックア

ウトなど単遺伝子欠損では期待通りの癌化は起こりにくく、何らかの修飾が必要となってくる。つまり、二次的な環境因子や他の遺伝子変異などの関与がヒトと同様重要であり、ヒトの発癌機構の解明に役立つと思われる。

最近の最もトピックといえは Iressa や Sutent などに代表される分子標的薬の登場であろう。これらはある特定の分子（主に増殖を促すシグナル）を標的とするため、癌種によっては大いに期待できる。他の分子標的治療として、抗体療法、ペプチドや siRNA, anti-sense oligonucleotide など確実に bench side から bed side に応用されつつある。

以上のように、癌は複数の遺伝子病で種々の環境の要因があいまった病態であり、今後既存の治療に加え新たな分子や遺伝子をターゲットにしたテーラーメイド医療が求められるであろう。本稿では、泌尿器科癌のなかで、腎細胞癌、膀胱癌、前立腺癌の癌化に伴う周辺分子の変化（関与）についてこれまでに解明されたエビデンスを簡単に紹介し、最近話題になっている腎細胞癌に対する分子標的治療のメカニズムについて解説する。

膀 胱 癌

膀胱癌は通常正常移行上皮細胞から発生する。最近の分子生物学的手法により、膀胱の癌化に関する遺伝子変化を捉えることが可能となった。表在性膀胱癌の

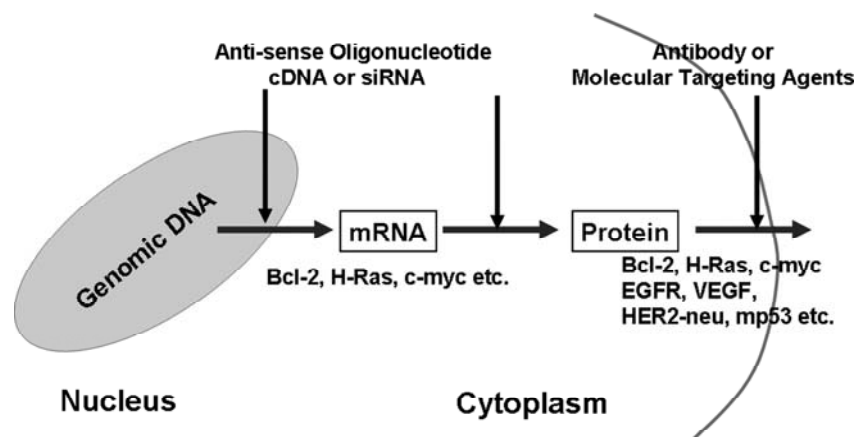
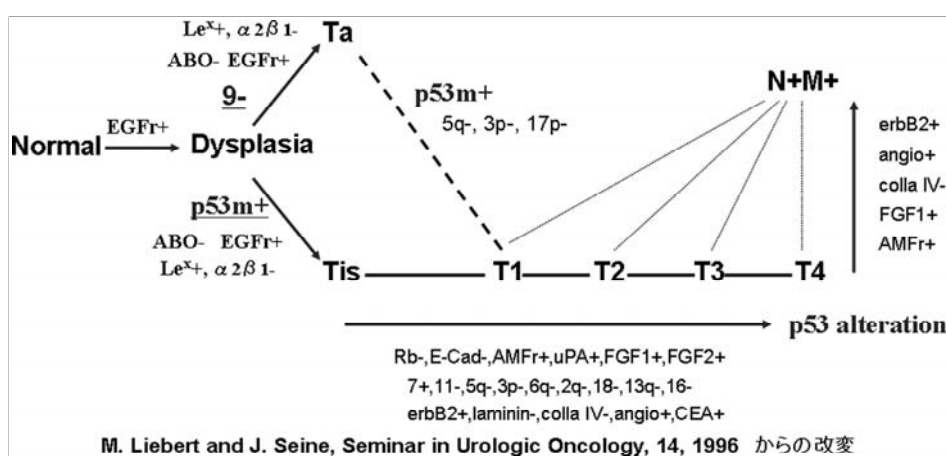


Fig. 1. Oncogene Inactivation.



M. Liebert and J. Seine, Seminar in Urologic Oncology, 14, 1996 からの改変

Fig. 2. Genetic alterations in bladder cancer.

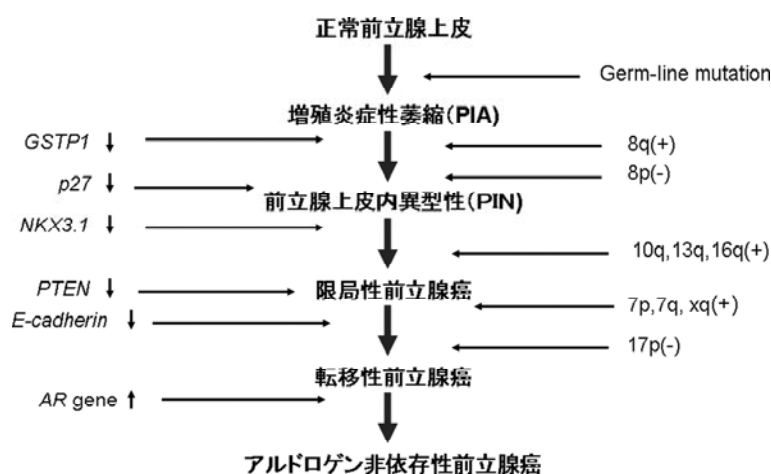


Fig. 3. Gene alterations in prostate carcinogenesis.

中でも papillary tumor および carcinoma in situ (CIS) といわれる flat type tumor とでは、その発生の遺伝的背景に違いが見られる。膀胱癌から cloning された p21 ras 癌遺伝子は有名であるが、この変異の頻度は思いのほか低い。Low grade & low stage の腫瘍では第9染色体 loss of heterozygosity (LOH) の頻度が高く、この領域に膀胱癌の癌抑制遺伝子の存在が古くから指

摘され、p15 (INK4A), p16 (INK4B) や p14 (ARF) などが膀胱の発癌初期の遺伝子変化として挙げられる^{1,2)}。また、17番染色体短腕に存在する癌抑制遺伝子 p53 の変異欠損は high grade, muscle invasive bladder cancer や carcinoma in situ (CIS) で多く散見され、膀胱癌における p53 の変異は late event または CIS に特異的な遺伝子変化として認識されている。

その他、第13染色体短腕に位置する Rb 遺伝子は p53 とともに細胞周期に関わる重要な遺伝子で p15, p16, p21, p27, CDK4 などと作用し膀胱癌においても異常が認められる。また、EGFR を始めとした receptor などの amplification も散見されており膀胱癌の遺伝子異常は多岐にわたる³⁾。

前立腺癌

前立腺癌は通常前立腺上皮細胞から発生し、癌に至る過程に慢性炎症性変化が initiation の1つであると Nelson⁴⁾ らは提唱している。これは正常前立腺上皮細胞から増殖性炎症性萎縮 (proliferative inflammatory atrophy: PIA), 前立腺上皮内過形成 (prostatic intra-epithelial neoplasia: PIN) を経て癌化し、限局性から浸潤性、転移性、さらにホルモン不応性前立腺癌へと変化していく過程の中で、多段階におこる遺伝子変異に注目し癌を遺伝子病として捉えている⁴⁾。前立腺上皮細胞から PIA に至る過程においてまず RNASEL, ELAC2, MSR1 などの Germ-line mutation や、さらに PIN に至る際には、第11染色体 q13 に存在する GSTP1 の CpG island hypermethylation, また第8染色体 p21 に存在する NKX3.1 や p27 の発現低下などが重なり合う。さらに、PIN から前立腺癌に至る過程においては、第10染色体 q23.31 における PTEN の変異や欠失が重要な原因として考えられ、また限局性前立腺癌から転移性へと悪化していくことに関しても PTEN の異常が示唆されている。転移性前立腺癌においては通常抗アンドロゲン療法が有効であるが、アンドロゲン不応性については AR gene の mutation や amplification が関与するとされているが、詳細はいまだ不明な点が多い⁵⁾。われわれは PTEN conditional gene targeting の手法により、マウス前立腺において特異的 PTEN 遺伝子を欠損させることにより PIN を

経て前立腺癌が発生することを見出し、ホルモン抵抗性にも PTEN が関与することを指摘してきた。この PTEN conditional gene targeting modeled では単一遺伝子 PTEN をノックアウトすることにより発癌が惹起されることは非常に興味深く、PTEN 欠損によりおこる2次的3次的な遺伝子異常を調べることにより、遺伝子異常の蓄積が結果とされる sporadic prostate cancer の解明にも有用と思われる。

腎細胞癌

腎細胞癌のなかでも大半を占める clear cell carcinoma の60%以上に VHL 癌抑制遺伝子異常が認められることは周知のことと思われる。まず散発性の clear cell carcinoma の癌化メカニズムについて簡単に解説する。VHL 遺伝子産物である VHL 蛋白は elonginB などの複数の蛋白と複合体を形成しユビキチンリガーゼとなる。多数の分子の転写因子である HIF-1 α (hypoxia inducible factor-1 α) は正常酸素濃度の環境下ではユビキチンリガーゼが結合してプロテアゾームでユビキチン化つまり分解され、組織内に HIF-1 α が蓄積しない。しかし低酸素濃度の環境下では結合部位である OH 基がないため分解されず HIF-1 α が蓄積し、HIF-1 α の標的分子である VEGF, PDGF, CA9 などが活性化される。Clear cell carcinoma のように VHL 遺伝子異常 (mutation や deletion) があると正常な VHL 蛋白が作られず、ユビキチンリガーゼとしての機能が発揮されず、酸素濃度に関係なく HIF-1 α が蓄積しターゲット分子の転写が促進されることになる。これら複数の分子が活性化することで血管新生、組織内 pH の調節、グルコースコントロールなどの up-regulation が、腫瘍細胞の増殖促進に連がり、腎癌の発生、増殖に深く関係している⁶⁾。

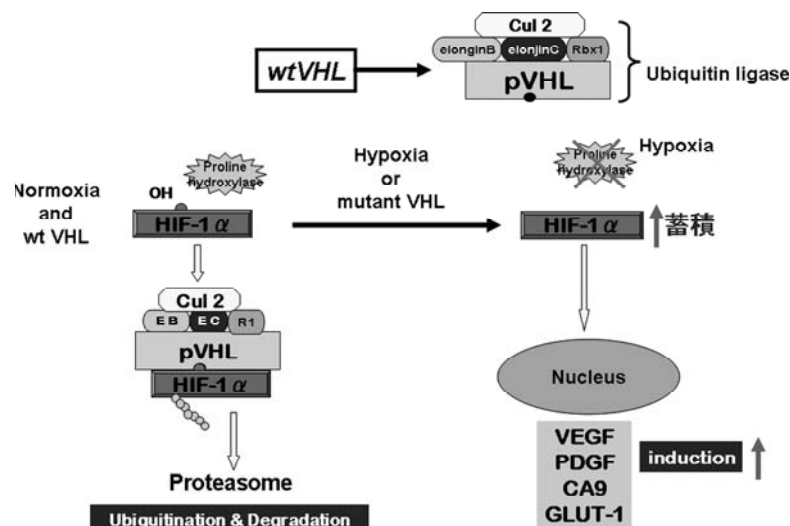


Fig. 4. VHL and HIF-1 pathway.

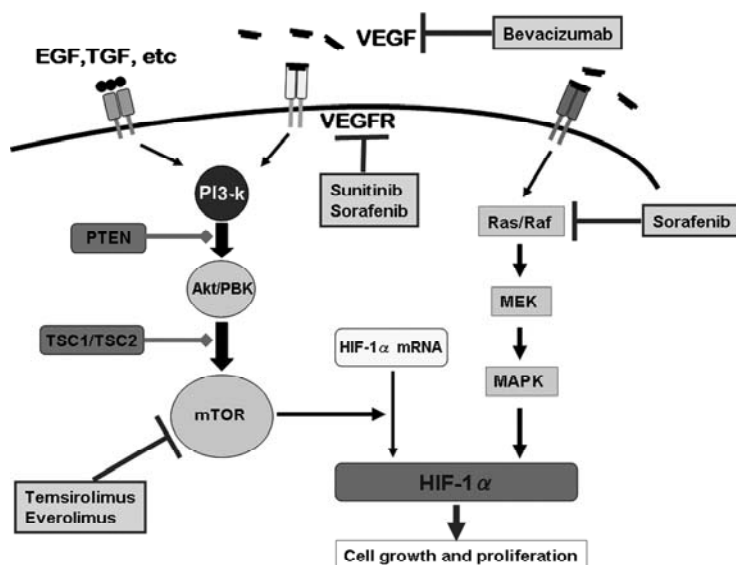


Fig. 5. Molecular targeted therapy for renal cell carcinoma.

次に腎癌に対する新しい分子標的治療のメカニズムについて解説する。腎細胞癌，特に clear cell carcinoma の分化，増殖の key pathway は，Fig. 4 に示すごとく VEGF や PDGF などの growth factor (GF) がそのレセプターに結合することで PI3K→Akt/PBK→mTOR と順々に活性化されて行き，血管新生および腫瘍細胞増殖を促進する GF→mTOR の経路である。また GF→Ras/Raf→MAPK の pathway も重要と思われる。この pathway のどこを阻害しても腫瘍増殖抑制につながる。最近開発され臨床応用されている分子標的薬として，まず Bevacizumab (Avastin) は VEGF に対するヒト型モノクローナル抗体で，Sorafenib (Nexavar) は Raf キナーゼ阻害薬として開発されたが VEGFR のチロシンキナーゼ阻害薬としての作用が重要と思われる。また Sunitinib (Sutent) は VEGFR や PDGFR のチロシンキナーゼ阻害薬で，非常に強い抗腫瘍効果を示す分子標的治療薬である。Temsirolimus や Everolimus は抗 mTOR 薬で結果的に血管新生や HIF-1 α の translation を抑制する。

結 語

癌は遺伝子病であり，癌化のメカニズムは癌遺伝子，癌抑制遺伝子，転写因子など多くの因子が複雑に作用しているものと思われる。そしていったん癌化すると腫瘍増殖に都合のよい pathway が働くことになる。これらの1つ1つを解明していくことが，癌治療に直結していることは言うまでもなく，腎細胞癌に続

き，膀胱癌や前立腺癌に対する分子標的薬が近い将来，開発されることを期待したい。

文 献

- 1) Liebert M, Gebhardt D, Wood C, et al.: Urothelial differentiation and bladder cancer. *Adv Exp Med Biol* **462**: 437-448, 1999
- 2) Kroft SH and Oyasu R: Biology of disease. Urinary bladder cancer: mechanisms of development and progression. *Lab Invest* **71**: 158-174, 1994
- 3) Spruck CH, Ohnseil P, Gonzalez-Zulueta M, et al.: Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* **54**: 784-788, 1994
- 4) Nelson WG, De Marzo AM and Isaacs WB: Prostate cancer. *N Engl J Med* **24**: 349, 366-381, 2003
- 5) Ma X, Ziel-van der Made AC, Autar B, et al.: Targeted biallelic inactivation of Pten in the mouse prostate leads to prostate cancer accompanied by increased epithelial cell proliferation but not by reduced apoptosis. *Cancer Res* **65**: 5730-5739, 2005
- 6) Rini BI and Small EJ: Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **23**: 1028-1043, 2005

(Received on July 30, 2007)

(Accepted on August 23, 2007)