

前立腺癌の分子標的治療 II

野々村祝夫, 中山 雅志, 高山 仁志

西村 和郎, 奥山 明彦

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座 (泌尿器科)

MOLECULAR-TARGETED THERAPY FOR PROSTATE CANCER

Norio NONOMURA, Masashi NAKAYAMA, Hitoshi TAKAYAMA,

Kazuo NISHIMURA and Akihiko OKUYAMA

The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

Once, prostate cancer becomes hormone-refractory, there are only a few effective therapies such as docetaxel-based chemotherapies. Several molecular targeted therapeutic drugs have been tested for prostate cancer such as endothelin-A receptor antagonist, endothelial growth factor receptor or platelet derived growth factor receptor inhibitor. Nuclear factor kappa B (NF κ B) is a key molecule for the growth of prostate cancer. Therefore, NF κ B can be a good target for the therapy. In fact, a couple of NF κ B inhibitors have been clinically or pre-clinically tested. Among them, Bortezomib and thalidomide showed little clinical efficacy as a single therapeutic agent. However, these drugs exerted clinical benefits to some extent when used with other chemotherapeutic drugs. Dexamethasone is also an NF κ B inhibitor. Its clinical efficacy is through suppressing the adrenal androgen level. Besides adrenal androgen blockade, dexamethasone suppresses the growth of prostate cancer via NF κ B inactivation, and also via the inhibition of interleukin-6 production which is reportedly important for the growth of prostate cancer. One of the clinical benefits of dexamethasone treatment is the improvement in anemia.

(Hinyokika Kiyo 54 : 63-66, 2008)

Key words : Prostate cancer, Molecular targeted therapy, NF κ B, Dexamethasone

緒 言

現在, 根治可能な前立腺癌に対しては手術や放射線療法が, また根治不可能な症例に対してはホルモン療法がその治療の主体となっている。ホルモン療法はやがて効かなくなり, ホルモン抵抗性前立腺癌となる。このような癌に対しては, 最近でこそタキサン系の抗癌剤が良い成績を示し注目されているが, 我が国ではまだ保険採用されていないことや, 副作用の問題もあり, これに代わる治療法が切望されている。その1つが分子標的治療である。周知の通り, 分子標的治療と

は, 癌細胞そのものおよびその周囲の微少環境に対して特異的に作用する薬剤である。

細胞の増殖, 転移, 浸潤などのシグナルをブロックし, 癌の進展を押さえることが本治療薬の目的となるが, これらのシグナルはしばしば生命機能の維持に重要な部分にも関わっており, 場合によっては重篤な副作用を引き起こすことがある。したがって, なるべく癌細胞に特異的な部分のみを抑制するような分子標的薬剤が臨床上望ましい。

本稿では, 前立腺癌特に再燃性前立腺癌にたいする分子標的治療薬のうち, その重要な key molecule であ

Table 1. Molecular-targeted agents against hormone-refractory prostate cancer

薬剤名	標的分子	作用機序と効果
Atrasentan	Endothelin-A R	PSA response は悪いが, 再燃までの期間延長
Gefitinib	EGFR	PSA response は悪く, 臨床効果は低い
Imatinib	PDGFR	PSA response は悪いが, docetaxel との併用効果が期待できる
Candesartan	Angiotensin II R	PSA response は約35%
Calcitriol	Vitamin D R	Docetaxel との併用で PSA 低下が速い
Celecoxib	Cox-2	症例報告にとどまる
Thalidomide	NF κ B	Docetaxel との併用で効果増強
Bortezomib	NF κ B	PSA response は11%程度

る NF- κ B という分子を標的とした治療を特に取り上げて解説する。

再燃性前立腺癌を対象とした分子標的治療薬

Table 1 に再燃前立腺癌に対する主な分子標的治療薬のうち、臨床試験が行われたもの、あるいは実際の臨床で用いられている薬剤とその作用機序を示す。このうち、Endothelin-A 受容体の antagonist である Atrasentan¹⁾、EGF 受容体の阻害剤である Gefitinib²⁾、PDGF 受容体阻害剤である Imatinib^{3, 4)} は、いずれも単剤での臨床効果は満足できるものではない。やはり、何か他の薬剤との併用が必要と考えられる。また、Calcitriol^{5, 6)} や Celecoxib⁷⁾ も PSA response は悪く、臨床応用への道はまだ遠い。Candesartan は Angiotensin II 受容体の阻害剤であり本来降圧剤として用いられている薬剤である。前立腺癌細胞の増殖を抑制することが *in vivo*, *in vitro* の実験系でも示されているが、臨床で PSA response が約35%の症例に認められるとして実用可能である^{8, 9)}。Thalidomide と Bortezomib については次項で述べる。

NF- κ B の作用とその阻害剤

NF- κ B は細胞増殖、癌の浸潤・転移、血管新生、アポトーシスの抑制などにかかわるいくつかの遺伝子の転写を調節する転写因子である。普段は細胞質内に脱リン酸化された状態で I κ B と結合した非活性化型として存在する。しかし、TNF などによる刺激が加わると、I κ kinase (IKK) が活性化され、非リン酸化状態にあった I κ B はリン酸化され、やがて proteasome において分解される。一方、細胞質内に I κ B と結合して存在していた NF κ B は I κ B のリン酸化に伴って自らもリン酸化され核内へ移動する。リン酸化された NF κ B は様々な標的遺伝子の promoter に結合してその転写を促進する。その標的遺伝子の代表的なものに IL-6, IL-8, VEGF などの血管新生因子、MMP-9 などの癌浸潤の促進因子、Cox-2 など細胞増殖の促進因子などがあり、いずれも腫瘍細胞の増殖を促進させる方向に働く。NF κ B の活性化阻害により、これらの因子の発現低下が低下し、ひいては腫瘍増殖が抑制されることが考えられている (Fig. 1)。

最近、NF κ B の発現が前立腺癌の予後を規定する因子であることが発表された。前立腺癌において NF κ B は治療標的となりうる重要な分子であるといえる¹⁰⁾。NF κ B の阻害剤には先の Table 1 に示した Thalidomide や Bortezomib 以外にも、Table 2 に示すような薬剤が存在する。これらの薬剤について以下に概説する。

まず、Bortezomib はプロテオソーム阻害作用により、I κ B が分解されるのを抑制する。細胞質内におい

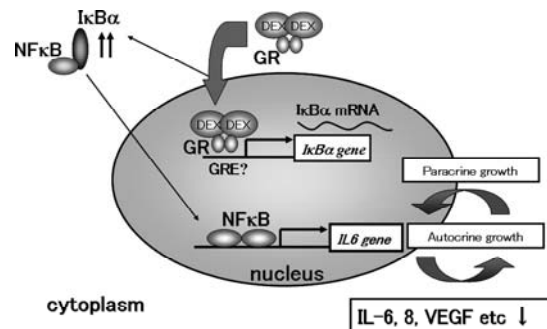


Fig. 1. Molecular mechanisms of NF- κ B activation and its target genes.

Table 2. Agents inhibiting the NF- κ B activity

薬剤名	NF κ B 阻害の機序
Bortezomib	Proteasome における I κ B の分解を抑制
Thalidomide	I κ B kinase の活性を抑制することで NF κ B 活性を阻害
Parthenolide	I κ B kinase の活性抑制と I κ B の proteasome における分解抑制
Dexamethasone	I κ B の増加による NF κ B の核への移行阻害

て I κ B が増加すると、NF κ B の活性化は抑制される。しかし、臨床試験における成績は芳しいものではなかった¹¹⁾。Thalidomide も I κ B kinase (IKK) の活性を抑制することにより、NF κ B 阻害作用を示す¹²⁾。臨床で、単剤での有効性 (PSA の50%以上の下降率) は15~27%程度であったが^{13, 14)}、Docetaxel との併用で有効性が50%にまで上昇したという報告がある^{15, 16)}。しかし、血栓症、神経障害、倦怠感、高血糖などの副作用があるため使用に当たっては注意が必要であるし、本邦では未だ保険未承認の薬剤である。DHMEQ も NF κ B の核内への移行を阻害することによってその転写活性を抑制する物質である¹⁷⁾。微生物中に存在する物質から人工的にデザインされた合成の NF κ B 阻害剤である。未だ基礎実験段階でしかないが、前立腺癌細胞の増殖を著明に抑制し、かつ宿主への副作用はほとんど認められなかったと報告されている。Parthenolide は夏白菊から抽出されたスキテルペンの1つである。IKK の活性化阻害により NF κ B の核内移行を抑制し、その転写活性を阻害する。偏頭痛の治療薬としてすでに市販されている薬剤であるが、前立腺癌に対する臨床的效果については今後期待されるところである¹⁸⁾。

Dexamethasone

再燃性前立腺癌に対する Dexamethasone の効果は、古くは1954年に Miller らが10例中8例で主観的な効果を報告しているが¹⁹⁾、この時点ではまだ緩和医療の1つという認識であった。その後、1990年になって Patel らが長期寛解症例を発表し、さらに1995年には

Storlie らが PSA を客観的効果判定に用いてその効果を報告した^{20, 21)}。以来, 本邦でも再燃前立腺癌, 特に total androgen blockade 後の再燃や steroid 交替療法後の再燃症例に対して用いられるようになった。一般的には少量 (1~2 mg/day) で用いられることが多いようである。われわれの施設でも, Storlie らの報告に基づいて再燃性前立腺癌症例に対して Dexamethasone を最初 0.5 mg/day から開始し, 漸増して最大 2 mg/day まで用いるというプロトコール (原則的に LH-RH analogue は継続) で治療を行った²²⁾。50% 以上の PSA 値の下降率は 62% で自覚症状の改善率も 60% に認められた。しかし, 骨シンチによる客観的改善率は 19% に過ぎなかった。奏効期間の中央値は 9 カ月であった。興味深いことに, 本治療によって貧血の改善が認められ, Hb 値にして 2 g/dl 以上の改善を示した症例が 30% に見られたことである。高齢者で, 骨転移を有する症例に対しては, この貧血改善効果は大きな利点である。

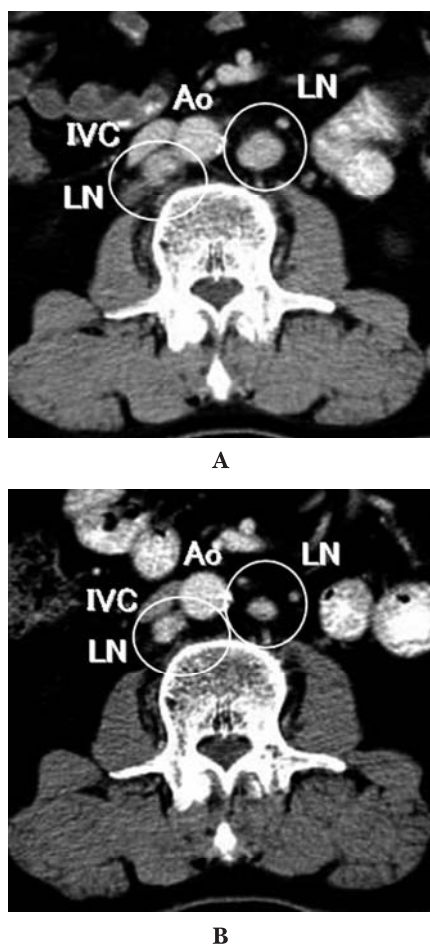


Fig. 2. Representative case showing clinically good response to dexamethasone. A: Para-aortic metastatic lymph nodes (before dexamethasone treatment). B: Shrinkage of metastatic lymph nodes (3 months after dexamethasone treatment).

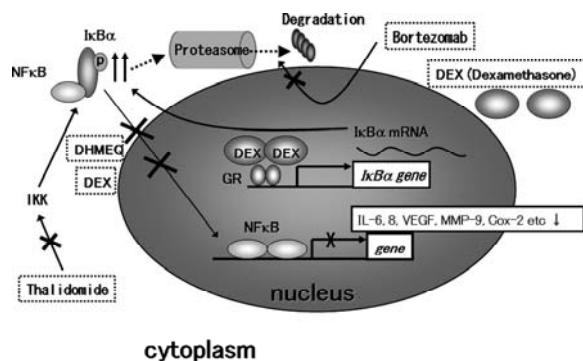


Fig. 3. Mode of action of NF- κ B inhibitors.

症 例 呈 示

Dexamethasone が著効を示した症例 (69歳) を呈示する (Fig. 2)。

Dexamethasone の効くメカニズム

それでは, Dexamethasone はどうして再燃前立腺癌に効くのだろうか。まず, 考えられることは副腎性アンドロゲンの抑制である。実際, Dexamethasone を投与することにより, 血中の副腎性アンドロゲンレベルは著明に低下するといわれている。一方, Dexamethasone は I κ B の転写を促進するため, 間接的にはあるが NF κ B の核内移行を抑制する。したがって, Dexamethasone も広い意味での NF κ B の阻害剤と考えることができる。また, NF κ B の阻害を介して働くだけでなく, Dexamethasone そのものが前立腺癌細胞の増殖因子の 1 つである IL-6 の転写を抑制することによっても前立腺癌細胞に対する治療効果を発揮する可能性が考えられる。最後に NF κ B の活性化制御, その標的遺伝子の発現と, 各種 NF κ B 阻害剤の作用部位を図にまとめて示す (Fig. 3)。

結 語

再燃性前立腺癌の増殖においては NF κ B がきわめて重要な役割を担っており, 治療標的分子となりうる。NF κ B の阻害剤には種々のものが存在するが, 多くは実験段階で有効性が期待されるが, 単剤で臨床効果が認められるものではなく, 抗癌剤などの併用でより高い臨床効果が示されている。Dexamethasone も広い意味での NF κ B 阻害剤と考えられるが, その効果は IL-6 の転写抑制, 副腎性アンドロゲンの抑制なども介していると考えられる。その臨床的効果は高く, 再燃性前立腺癌の治療薬として広く用いられている。

文 献

- 1) Carducci MA, Padley RJ, Breul J, et al.: Effect of endothelin A receptor blockade with atrasentan on

- tumor progression in men with hormone refractory prostate cancer: a randomized, phase II, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* **21**: 678-689, 2003
- 2) Canil CM, Moore MJ, Winkist E, et al.: Randomized phase II study of two doses of gefitinib in hormone-refractory prostate cancer: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* **23**: 455-460, 2005
 - 3) Hofer MD, Fecko A, Shen R, et al.: Expression of the platelet-derived growth factor receptor in prostate cancer and treatment implications with tyrosine kinase inhibitors. *Neoplasia* **6**: 503-512, 2004
 - 4) Mathew P, Thall PF, Jones D, et al.: Platelet-derived growth factor receptor inhibitor imatinib mesylate and docetaxel: a modular phase I trial in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* **22**: 3323-3329, 2004
 - 5) Beer TM, Eilers KM, Garzotto M, et al.: Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in metastatic androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* **21**: 123, 2003
 - 6) Tiffany NM, Ryan CW, Garzotto M, et al.: High dose pulse calcitriol, docetaxel and estramustine for androgen independent prostate cancer: a phase I/II study. *J Urol* **174**: 888-892, 2005
 - 7) Sonpavde G and Hayes TG: PSA and clinical responses to celecoxib in a patient with prostate cancer and bone metastases. *Mayo Clin Proc* **80**: 1100-1101, 2005
 - 8) Uemura H, Hasumi H, Kawahara T, et al.: Pilot study of angiotensinII receptor blocker in advanced hormone-refractory prostate cancer. *Int J Clin Oncol* **10**: 405-410, 2005
 - 9) Uemura H, Ishiguro H, Nagashima Y, et al.: Antiproliferative activity of angiotensin II receptor blocker through cross-talk between stromal and epithelial prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther* **4**: 1699-1709, 2005
 - 10) Lessard L, Karakiewicz PI, Bellon-Gagnon P, et al.: Nuclear localization of nuclear factor-kappaB p65 in primary prostate tumors is highly predictive of pelvic lymph node metastases. *Clin Cancer Res* **12**: 5741-5745, 2006
 - 11) Papandreou CN, Daliani DD, Nix D, et al.: Phase I trial of the proteasome inhibitor bortezomib in patients with advanced solid tumors with observations in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* **22**: 2108-2121, 2004
 - 12) Kumar S, Witzig TE and Rajkumar SV: Thalidomide: current role in the treatment of non plasma. *J Clin Oncol* **22**: 2477-2488, 2004
 - 13) Figg WD, Dahut W, Duray P, et al.: A randomized phase II trial of thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* **7**: 1888-1893, 2001
 - 14) Drake MJ, Robson W, Mehta P, et al.: An open-label phase II study of low-dose thalidomide. *Br J Cancer* **88**: 822-827, 2006
 - 15) Figg WD, Arlen P, Gullery J, et al.: A randomized phase II trial of docetaxel (Taxotere) plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Semin Oncol* **28**: 62-66, 2001
 - 16) Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, et al.: Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate. *J Clin Oncol* **22**: 2539, 2004, 2007
 - 17) Umezawa K: Inhibition of tumor growth by NF-kappaB inhibitors. *Cancer Sci* **97**: 990-995, 2006
 - 18) Shanmugam R, Jayaprakasan V, Gokmen-Polar Y, et al.: Restoring chemotherapy sensitivity by parthenolide in a xenograft hormone refractory prostate cancer model. *Prostate* **66**: 1498-1511, 2006
 - 19) Miller GM and Hinman F Jr: Cortisone treatment in advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* **72**: 485-496, 1954
 - 20) Patel SR, Kvols LK, Hahn RG, et al.: A phase II randomized trial of megestrol acetate or dexamethasone in the treatment of hormonally refractory advanced carcinoma of the prostate. *Cancer* **66**: 655-658, 1990
 - 21) Storlie JA, Buckner JC, Wiseman GA, et al.: Prostate specific antigen levels and clinical response to low dose dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* **76**: 96-100, 1995
 - 22) Nishimura K, Nonomura N, Yasunaga Y, et al.: Low dose of oral dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* **89**: 2570-2576, 2000

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