

再燃性前立腺癌に対する分子標的治療

西村 和郎, 高山 仁志, 中山 雅志

野々村祝夫, 奥山 明彦

大阪大学大学院医学研究科器官制御外科学講座 (泌尿器科)

MOLECULAR-TARGETED THERAPY FOR HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER

Kazuo NISHIMURA, Hitoshi TAKAYAMA, Masashi NAKAYAMA,

Norio NONOMURA and Akihiko OKUYAMA

The Department of Urology, Graduate School of Medicine, Osaka University

Molecular-targeted therapy is to treat pathologic pathways specifically in tumor cell or tumor microenvironment. Specific molecular-targeted therapeutic agents for hormone-refractory prostate cancer (HRPC) include endothelin-A receptor antagonist, EGF receptor (EGFR) inhibitor, platelet derived growth factor receptor (PDGFR) inhibitor, nuclear factor of κ B (NF- κ B) inhibitor, cyclooxygenase-2 (COX₂) inhibitor, and active form of Vitamin D. These agents have been investigated in clinical trials.

So far, none of the above-mentioned agent has shown a sufficient clinical efficacy alone. However, docetaxel-based combinations with thalidomide or calcitriol have promising clinical activities. Further investigations are needed to optimize the molecular-targeted agents in the combinations with chemotherapeutic agents for the treatment of HRPC.

(Hinyokika Kyo 52 : 487-490, 2006)

Key words : Hormone-refractory prostate cancer, Molecular targeted therapy

緒 言

再燃性前立腺癌に対する有効な治療法が確立されていない現在, 分子標的治療に期待が寄せられている。分子標的治療を考える場合, 癌の発生から進展にいたる過程を理解しておく必要がある。その過程として, 個々の癌細胞の増殖, 浸潤, 血管新生, 転移, 転移巣における二次増殖などが挙げられる。さらに, 各過程がどのような分子機構によって進行していくのかが明らかとなれば, おのおのの分子を標的とした治療が可能となる。

問題となる癌細胞およびその微小環境に対し特異的に作用する薬剤が, 分子標的薬剤であるが, 実際には临床上, 重篤な有害事象も起きている。なぜならば, 生命維持に必要な正常細胞のシグナル伝達経路の一部が, 癌細胞の増殖, 浸潤, 転移などのシグナル伝達経路と共通しているからである。したがって, より癌細胞およびその微小環境に特異的なシグナル伝達経路を標的とした治療が理想的である。

これまで開発されてきた代表的分子標的薬剤のうち, 再燃性前立腺癌を対象として臨床試験が行われた薬剤とその標的分子について以下に述べる。

再燃性前立腺癌を対象とした
分子標的薬剤 (Table 1)

1. Endothelin A 受容体アンタゴニスト

Endothelin-1 は血管収縮作用を持つ蛋白であるが, 前立腺癌細胞の増殖促進, 増殖因子の作用増強などの効果も持つ。正常の体内では精漿中に多く含まれるが, 再燃性前立腺癌患者では限局性前立腺癌患者やコントロール群に比べ, 血漿中の濃度が上昇していると報告されている¹⁾ Endothelin-1 の受容体には,

Table 1. Molecular-targeted agent for hormone-refractory prostate cancer

薬剤名	作 用
Atrasentan	Endothelin-A レセプターシグナルの阻害
Gefitinib	EGF レセプターシグナルの阻害
Imatinib	PDGF レセプターシグナルの阻害
Candesartan	Angiotensin II レセプターシグナルの阻害
Bortezomib	NF- κ B の転写活性を阻害
Thalidomide	NF- κ B の転写活性を阻害, TNF- α の産生や作用を抑制, 血管新生抑制, 細胞接着抑制, T細胞, NK 細胞の活性化など
Celecoxib	COX2 の阻害 (アポトーシスの誘導, 浸潤抑制, 血管新生抑制)
Calcitriol	活性型 Vitamine D として作用 (細胞周期の停止, アポトーシスの誘導, 分化誘導, 抗癌剤との相乗作用)

endothelin A receptor (ET-A) と endothelin B receptor (ET-B) があり, 前立腺癌組織では, ET-A が主に発現し, ET-B は発現が低下している. 骨芽細胞では, ET-A が発現しており, 造骨性転移を示す前立腺癌の骨転移発生の機序に Endothelin-1-ET-A を介するシグナル伝達経路が注目された. このような背景を基に ET-A アンタゴニストの開発が進められてきた. Atrasentan は経口剤であり, ET-A 選択的アンタゴニストであるが, 欧米で再燃性前立腺癌に対する第2, 第3相臨床試験が行われた²⁾ Vogelzang ら³⁾はメタアナリシスによって, Atrasentan がプラセボに比し, 生化学的進展, 臨床的進展, 骨痛出現までの期間を有意に延長したと報告している. 高頻度の副作用は, 頭痛, 副鼻腔炎, 浮腫であるが, その程度はいずれも中等度以下であり, 休薬により回復している. Atrasentan 単剤では血清 PSA 効果 (50%以上下降) や転移巣の縮小効果 (PR 以上) はあまり期待できないが, QOL を保ちながら, 病期の進展を遅らせることが可能と考えられる.

2. EGF レセプター阻害剤

Gefitinib はチロシンキナーゼ阻害剤であり, EGF レセプターシグナルの阻害作用をもつ. 前立腺全摘標本を用いた検討では, 前立腺癌における EGF レセプターの発現には民族間の違いがあることが報告⁴⁾されており, Gefitinib の治療効果に影響する可能性がある. Canil ら⁵⁾は40例の再燃性前立腺癌患者に Gefitinib 250, 500 mg/day の2群に分けた無作為割付臨床試験を行った. その結果, いずれの投与群でも, 血清 PSA が治療前の値の50%以下に下降した症例や画像による評価で PR 以上の症例はなく, 臨床効果は低かったと報告している.

3. PDGF レセプター阻害剤

Imatinib はチロシンキナーゼ阻害剤であり, platelet derived growth factor (PDGF) レセプターシグナルの阻害作用をもつ. Hofer ら⁶⁾は PDGF レセプター β の発現を検討し, 局所前立腺癌の5%, 転移性前立腺癌の16%に中等度から高度の発現を認めたため, Imatinib による治療対象となりえる患者は少数であるとしている. Mathew ら⁷⁾は28例の再燃性前立腺癌患者に対し, Imatinib 単剤で導入後, 21例に Docetaxel を Imatinib に併用した. Imatinib 単剤群28例中, 治療後50%以上血清 PSA が下降した症例はなく, 2例(7%)のみが50%未満の下降を示した. 一方, Docetaxel と Imatinib 併用群21例中, 治療後50%以上血清 PSA が下降した症例は8例(38%)であり, 50%未満の下降を示した症例は6例(29%)であった. したがって, Imatinib 単剤での有効性は低く, Docetaxel などの抗癌剤との併用で今後の臨床試験が進められるものと考えられる.

4. Angiotensin II レセプター阻害剤

Angiotensin II レセプター阻害剤は前立腺癌細胞の増殖を抑える直接作用だけでなく, 間質細胞からのパラクライン増殖因子や血管新生を抑える間接作用を有することが上村ら⁸⁾によって報告されている. 彼ら⁹⁾は, 再燃性前立腺癌患者23例に Angiotensin II レセプター阻害剤である candesartan を8mg 連日投与した. その結果, 8例(34.8%)の患者に血清 PSA の効果が認められ, 奏効期間は8.3カ月(1~24カ月), 副作用は低血圧1例のみであったと報告している. Angiotensin II レセプター阻害剤は降圧剤として広く本邦で使用されており, 安全性, 利便性の面からも日常臨床における再燃性前立腺癌治療薬のオプションとしてよいと考えられる.

5. NF- κ B 阻害剤

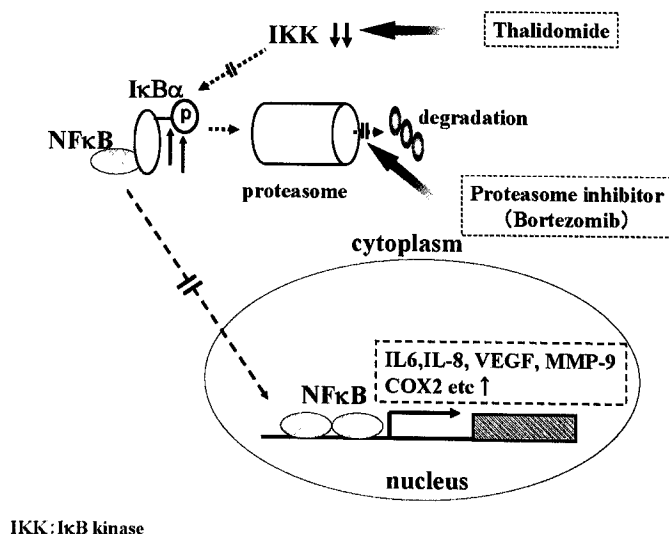


Fig. 1. Regulation of NF- κ B activation and its target gene expression.

NF- κ B は転写因子であるが, 非活性状態では内因性インヒビターである I κ B と結合し, 細胞質に留まっている. しかし, 何らかの刺激を受けて IKK が活性化し, I κ B がリン酸化され, プロテオソームにおいて分解されると, フリーとなった NF- κ B は核へ移行し, その標的遺伝子の発現を誘導する. この標的遺伝子産物として, IL-6, IL-8, VEGF, MMP-9, COX2 などが知られている (Fig. 1). これらの因子は, 癌細胞の増殖, 浸潤, 血管新生などを促進することが知られており, 前立腺癌の進展に関与している可能性がある. したがって, NF- κ B 阻害剤はこれらの標的遺伝子の発現を抑制することによって, 抗腫瘍効果を発揮できると考えられる. また, 内因性阻害因子である I κ B の発現を誘導することによって, 抗癌剤の感受性を高めることができたという報告¹⁰⁾があり, 抗癌剤の感受性を高める目的で, 抗癌剤との併用にも期待が持たれる.

Bortezomib はプロテオソームインヒビターであり, I κ B がプロテオソームにおいて分解されることを抑える. その結果, I κ B の発現が上昇し, NF- κ B の転写活性を阻害する. 米国では, 再発性多発性骨髄腫の治療薬として認可されている.

Papandreou ら¹¹⁾は, 53例の前立腺癌症例 (48例の再燃性前立腺癌症例を含む) に対し, Bortezomib の第1相臨床試験を行った. 週1回の静脈投与を5週のうち4週繰り返し, 1回投与量は 2 mg/m² を上限とするプロトコルであった. Grade 3 以上の有害事象は, 下痢, 低血圧, 倦怠感, 便秘, 神経障害, 高血圧, 脱力感であり, 頻度はいずれも 6% 以下であった. 血清 IL-6 高値を示した18例中12例が血清 IL-6 の下降を呈したが, このうち血清 PSA が50%以上下降したのは2例のみであった. また, 2例でリンパ節転移が PR を示した. 以上より, 今後は抗癌剤との併用で臨床試験を進めるべきであると結論付けられている.

Thalidomide は I κ B キナーゼ (IKK) 活性を抑制することにより, NF- κ B 阻害作用を持つことが知られているが, それ以外にも TNF- α の産生や作用を抑制, 血管新生抑制, 細胞接着抑制, T細胞, NK 細胞の活性化など多彩な抗腫瘍作用が報告されている¹²⁾

Thalidomide 単剤および Thalidomide と Docetaxel 併用の臨床試験結果¹²⁾を Table 2 に示す. 治療後50%以上血清 PSA が下降した症例を有効として評価した場合, Thalidomide 単剤では約15%の症例が有効であるのに対し, Docetaxel と Thalidomide 併用では約50%の症例が有効であった. 有害事象として, 眩暈, 便秘, 倦怠感, 神経障害, 高血糖, 血栓などが報告されている.

一方, Docetaxel 単剤と Docetaxel と Thalidomide 併用を比較した場合¹³⁾, 血清 PSA 効果 (50%以上下降) は, Docetaxel 単剤では37%, 併用では53%であり, 非再発生存期間の中央値は Docetaxel 単剤群3.7カ月, Docetaxel と Thalidomide 併用群は5.9カ月であった. 以上の結果より, Docetaxel と Thalidomide を併用する価値はあると考えられる. しかし, 静脈血栓予防のため, 低分子量ヘパリン (本邦では保険未承認) を併用することが推奨されている.

6. COX2 阻害剤

Cyclooxygenase-2 (COX2) は PGE2 の産生を介して, アポトーシスの回避, 浸潤能の増加, 血管新生の誘導など, 前立腺癌の進展や再燃に関与している可能性がある. COX2 阻害剤は胃腸障害の頻度が少ない NSAID の1種であるが, 本邦では様々な NSAID が再燃性前立腺癌患者の疼痛コントロール目的に使用されているのが現状であろう. 著者らは, 抗腫瘍効果や胃腸障害の軽減を期待して, 軽度から中等度の疼痛に対しては, COX2 阻害剤 (エトドラク, スリンダク, メロキシカム) を使用している. Celecoxib は COX2 選択的阻害剤であり, 慢性関節リウマチの治療薬として, 米国では認可されている. 再燃性骨転移性前立腺癌患者に Celecoxib が有効であったとの症例報告¹⁴⁾があり, 興味深い.

7 活性型ビタミンD

ビタミンDの抗腫瘍作用として, 細胞周期の停止, アポトーシスの誘導, 分化誘導や抗癌剤との相乗効果が報告¹⁵⁾されているが, 作用機序が不明な点も多い. Calcitriol は活性型ビタミンDであるが, 再燃性前立腺癌に対する高容量の Calcitriol と Docetaxel の併用療法として, 週に1回投与と3週に1回投与のプロトコル臨床試験の報告^{16, 17)}がある. 週に1回投与で

Table 2. Clinical trials of thalidomide alone or in combination for prostate cancer

Authors (Trial type)	No. of patients	Regimen	Thal dose (mg/day)	Efficacy (CR or PR)	Side effects
Figg et al. ¹⁸⁾ (Phase II randomized)	63	Thal	200~1,200	27%	Fatigue, hyperglycemia, pulmonary toxicity, thrombotic events
Drake et al. ¹⁹⁾ (Phase II)	20	Thal	100	15%	Constipation, rash, morning drowsiness, dizziness, neuropathy
Figg et al. ²⁰⁾ (Phase II)	36	Thal + docetaxel	200	53%	Constipation, dizziness, edema, fatigue, mood changes peripheral neuropathy

Thal: thalidomide

は、Calcitriol 0.5 mg/kg を Docetaxel 投与前日に経口投与し、これを6週継続し、2週休薬するプロトコルである。37例中30例(81%)のPSA効果(50%以上の下降)を認め、奏効期間の中央値は11.4カ月であり、有害事象はDocetaxel単剤との場合と同様であった。

一方、3週に1回投与では、Calcitriol 60 µg/body を第1日、Estramustine 280 mg×3/dayを第1～5日、Docetaxel 60 mg/m²を第2日(第2サイクル以降70 mg/m²)に投与するプロトコルである。抗癌剤の既往の有無で2群に分けて評価した結果、既往なしでは、PSA効果(50%以上下降)が11例中6例(55%)、既往ありでは11例中1例(9%)に認められた。有害事象として低リン酸血症16.7%、好中球減少12.5%と報告されている。しかし、重篤な高カルシウム血症は上記2つの臨床試験では報告されていない。

結 語

再燃性前立腺癌に対する分子標的薬剤の作用機序、臨床試験の成績を紹介した。このうち、単剤で十分な臨床効果が認められるものはなく、抗癌剤との併用療法で抗癌剤単独に比べ、より高い臨床効果が得られている。分子標的薬剤の多くは経口薬であり、コンプライアンスも高いことから、今後、抗癌剤との併用で有用性が確認されるものと考えられる。

文 献

- Nelson JB: Endothelin inhibition: novel therapy for prostate cancer. *J Urol* **170**: S65-S67, 2003
- 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**: 679-689, 2003
- Vogelzang NJ, Nelson JB, Schulman CC, et al.: Meta-analysis of clinical trials of atrasentan 10 mg in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* **23**: 393s, 2005
- Shuch B, Mikhail M, Satagopan J, et al.: Racial disparity of epidermal growth factor receptor expression in prostate cancer. *J Clin Oncol* **22**: 4725-4729, 2004
- Canil CM, Moore MJ, Winkquist 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
- 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
- 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
- Uemura H, Hasumi H, Kawahara T, et al.: Pilot study of angiotensin II receptor blocker in advanced hormone-refractory prostate cancer. *Int J Clin Oncol* **10**: 405-410, 2005
- 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
- Wang CY, Cusack JC Jr, Liu R, et al.: Control of inducible chemoresistance: enhanced anti-tumor therapy through increased apoptosis by inhibition of NF-kappaB. *Nat Med* **5**: 412-417, 1999
- 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
- Kumar S, Witzig TE and Rajkumar SV: Thalidomid: current role in the treatment of non-plasma cell malignancies. *J Clin Oncol* **22**: 2477-2488, 2004
- Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, et al.: Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* **22**: 2532-2539, 2004
- 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
- Beer TM and Myrthue A: Calcitriol in cancer treatment: from the lab to the clinic. *Mol Cancer Ther* **3**: 373, 2004
- 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
- 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
- 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
- Drake MJ, Robson W, Mehta P, et al.: An open-label phase II study of low-dose thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* **88**: 822-827, 2003
- Figg WD, Arlen P, Gulley J, et al.: A randomized phase II trial of docetaxel (taxotere) plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Semin Oncol* **28**: 62-66, 2001

(Received on March 13, 2006)

(Accepted on March 20, 2006)