

# 難治性前立腺癌の進展プロセスに着目した高齢者に優しい を念頭に置いた包括的な新規治療戦略の確立

慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室

宮嶋 哲

## はじめに

現在、欧米諸国において、前立腺癌は男性が罹患する癌の上位を占めており、本邦においても、欧米諸国のように前立腺癌の罹患率は、高齢化社会、日常臨床におけるPSAを用いた検診の普及により増加傾向をたどっている。

前立腺癌の治療は早期癌や限局癌に対しては、手術療法、放射線療法が考慮され、生命予後は良好である。一方発見時に既に転移を伴うような進行癌の場合には、治療法が限られており、現在は、男性ホルモンを抑制する、抗男性ホルモン療法が使用されている。抗男性ホルモン療法は初期には、90%以上の症例で治療に反応するものの、平均約2年で治療効果が弱まり、次第に癌が増勢してくることが多い。これは、ホルモン療法後の再燃性進行前立腺癌と言われ、ホルモン療法に抵抗性を有しているということから、去勢抵抗性前立腺癌：Castration Resistant Prostate Cancer；CRPC）と定義されている。しかし、残念ながら、CRPCに対する有効な治療はなく、未だ研究の途上である。この難治性CRPCに対する新規治療の確立は、我々泌尿器科医に課せられた急務の課題と考える。今回、CRPCの進展過程の解析のための実験系の確立とその解析から、包括的治療戦略の確立を通し、患者さんや社会に還元したいという強い思いで本研究テーマを着想した。

今現在、CRPCの治療の主体はドセタキセル(DOC)による抗がん化学療法である。本研究では、ホルモン依存性前立腺癌細胞LNCaPをはじめ、LNCaPから派生したC4-2、さらに当教室にて樹立に至ったより転移浸潤能の高い前立腺癌細胞C4-2 AT6を用いてより高齢者に即した治療を模索した。

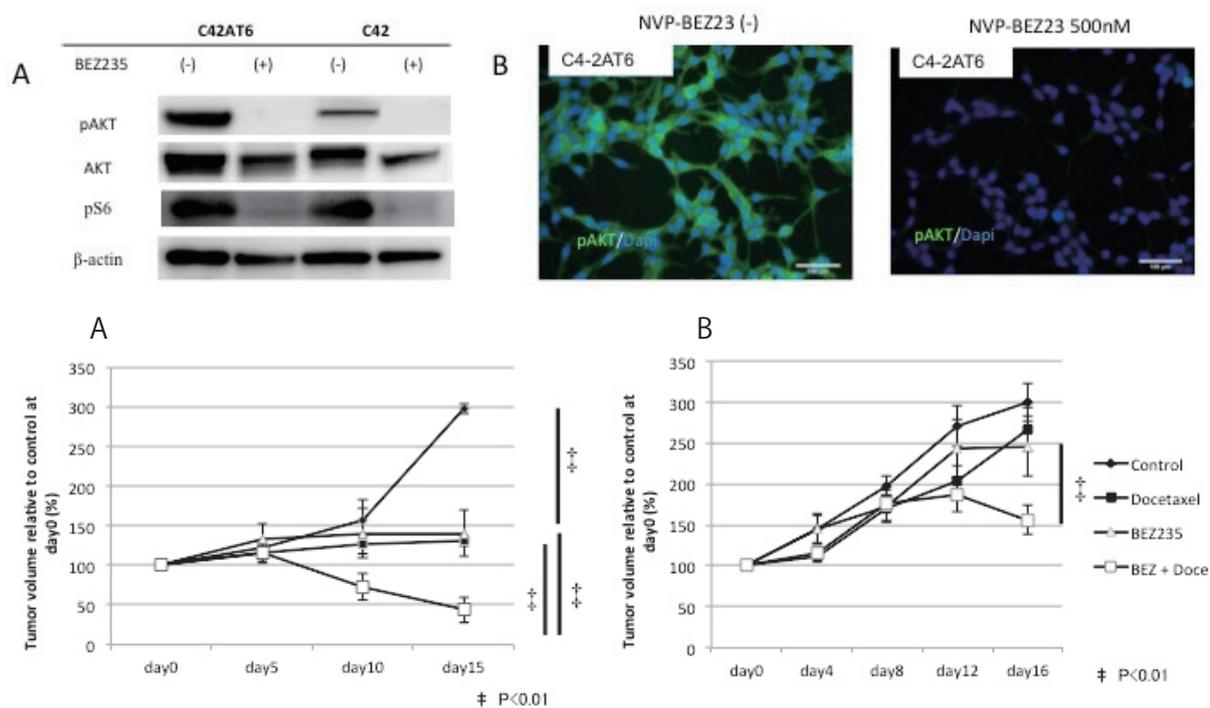
## 考 察

C4-2AT6は、in vitro、in vivoにおいてDOCに対し耐性を獲得していることが明らかとなった。この耐性機構に、細胞の生存や、代謝調節に深く関与するPI3K-Akt-mTORシグナル経路の活性化が関与していることも明らかとなった。このシグナル機構を標的として、抗がん治療と併用することで、より副作用の少ない治療法が確立できる可能性を報告した<sup>(文献1. Kosaka, Miyajima, et al. J Urol 2011)</sup>。そこで、腎癌に用いられている分子標的薬の一つであるNVP-BEZ235は、PI3K-Akt-mTORのシグナル伝達を同時に遮断することで知られているが、本薬剤

をC4-2AT6細胞に投与することでDOCに対する耐性を克服できる可能性を示すことができた(文献2. Yasumizu, Miyajima, et al. J Urol. 2012)。

## 要 約

CRPCにおけるシグナル伝達機構の解析からPI3K/Aktシグナル経路が有意に亢進していることが明らかであるが、この亢進はタキサン系の抗がん治療抵抗性因子として、CRPCの治療難渋性に関与することを報告した。そこで、PI3K-Akt-mTORのシグナル伝達を同時に遮断することが可能なNVP-BE2235をC4-2AT6細胞に用いることでpAKTもpS6も同時に有意に抑制されていることが示された(図1)。さらに前立腺癌皮下腫瘍モデルではDOCと併用することにより、DOC抵抗性であるC4-2AT6腫瘍は有意に縮小した。これはNVP-BE2235が高濃度でも低濃度でも効果を発揮することが示された。以上より、PI3K-Akt-mTORのシグナル伝達を同時に遮断することにより、CRPCのドセタキセルに対する耐性を克服できる可能性を示した(文献2. Yasumizu, Miyajima, et al. J Urol. 2012)。



## 文 献

1. Kosaka, T., Miyajima, A., Shirotake, S., Suzuki, E., Kikuchi, E. and Oya, M.: Long-term ablation and docetaxel up-regulate phosphorylated Akt in castration resistant prostate cancer. J Urol. 2011 Jun;185(6):2376-81. Epub 2011 Apr 20.
2. Yasumizu, Y., Miyajima, A., Kosaka, T., Shirotake, S., Kikuchi, E. and Oya, M. : PI3K/Akt dual inhibitor restores docetaxel sensitivity in castration resistant prostate cancer. 107th American Urological Association Annual Meeting, 2012, Atlanta. (J. Urol., 187 (4, Supplement): e394-e395, 2012.)