

抗がん治療耐性前立腺癌に対する、 相補的シグナル伝達機構の制御を念頭においた新規治療戦略

慶應義塾大学医学部泌尿器科教室

小坂 威雄

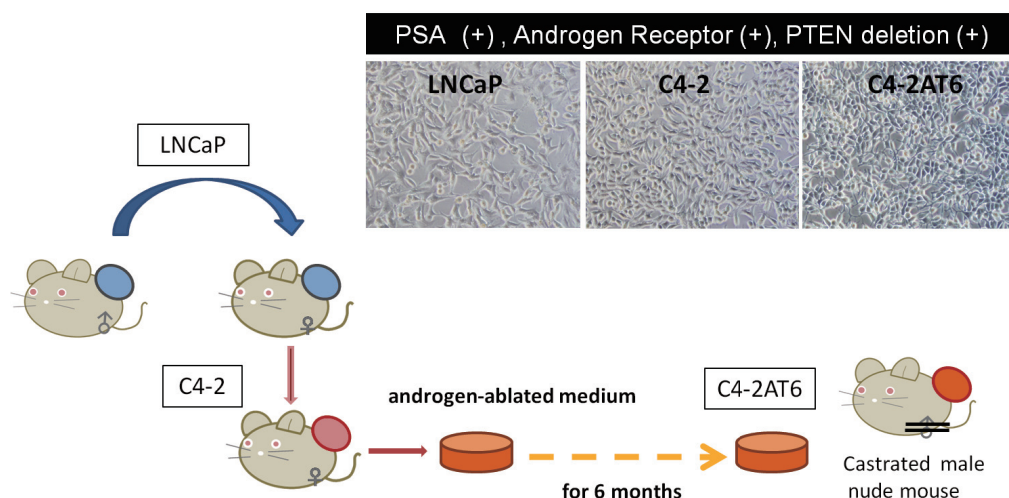
はじめに

現在、本邦において、欧米諸国のように前立腺癌（Prostate Cancer: PCa）の罹患率が増加傾向をたどり、2020年には男性の癌罹患率1位となると推測されている。早期のPCaに対しては、手術療法などによる根治療法が可能だが、進行性・再発・転移PCaに対しては、ホルモン療法（アンドロゲン遮断療法、androgen deprivation therapy: ADT）が施行される。しかしながらその効果は一時的で、数年以内にADTに抵抗性を示す去勢抵抗性前立腺癌：Castration Resistant Prostate Cancer; CRPCへと進展していく。現在、我が国において使用可能で、CRPCに対して生命予後を改善し得る化学療法はドセタキセル（DOC）のみであるが、その生命予後は僅か3－6カ月の改善にすぎない。CRPCに対する有用な新規治療戦略の確立は我々泌尿器科医に課せられた急務の課題である。

結 果

申請者は、PCaはアンドロゲンが枯渇した環境で難治性の形質を獲得し進展していくという臨床的知見に着目し、ヒトCRPC細胞株をアンドロゲン除去の血清下で、6カ月培養し新規に細胞株（C4-2AT6）を独自に樹立した（文献1, 2）（図1）。

図1



DOCに対する感受性を比較検討し、C4-2AT6がin vitroにおいてもin vivoにおいても、治療抵抗性を獲得しているという知見を見出し、さらには、治療抵抗性因子としてAktシグナル経路のDOCによる更なる活性化が、抵抗性の一端であることを明らかにし報告した(文献3)。

本研究では、更にAktからmTORに至るシグナル経路、その構成因子のmTOR1またはmTORC2の関与するフィードバック機構を解析し、PI3KやmTOR阻害剤を使用した際の、in相乗効果について検討した。PI3K/Akt阻害剤としてはBEZ235、mTOR阻害剤 エベロリムスを使用した。抗がん剤としてはDOC(ドセタキセル)を使用した。

まず、以前報告したようにC4-2AT6ではリン酸化Akt(pAkt)の発現がC4-2と比較して、in vitro、in vivoいずれにおいても有意に亢進していた。MAPK、JAK/STATシグナル経路のリン酸化には明らかな相違を認めなかった(図2)。

DOCの投与はin vitro、in vivoにおいて、C4-2AT6で更にpAktの発現を誘導した。これらの結果から、アンドロゲン除去はAktシグナル経路を有意に亢進させ、さらにDOC投与によるAktシグナル経路の活性化がドセタキセル抵抗性獲得の一端である可能性が示唆された。エベロリムス単剤投与はpAkt、pS6の発現は有意に抑制されず、NVP-BEZ235単剤投与はpAkt、pS6の発現を濃度・時間依存性に有意に抑制した。In vitroにおいては、DOC単独投与ではcell viabilityは $59.8 \pm 4.2\%$ であったのに対し、NVP-BEZ235(500nM)との併用では $11.5 \pm 1.3\%$ であり、Combination Index(CI)は0.39で有意に相乗効果を認めた。DOCとNVP-BEZ235の併用はC4-2AT6におけるpAkt、pS6の発現を有意に抑制した(図3)。

In vivoではDTX単独投与群(5mg/kg)では腫瘍は増大傾向を認めたが、NVP-BEZ(40mg/kg)を併用することで、腫瘍径はコントロール比43.0%と有意な縮小を認めた。DTX(2mg/kg)とNVP-BEZ235(12.5mg/kg)の投与量を減量しても、同様に相乗的抗腫瘍効果が発揮されDTXの治療抵抗性を減弱させることが明らかになった(文献4)。その際には有意にアポトーシスを誘導していた。

図2

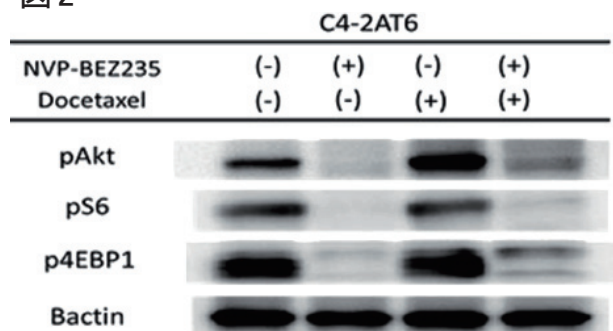
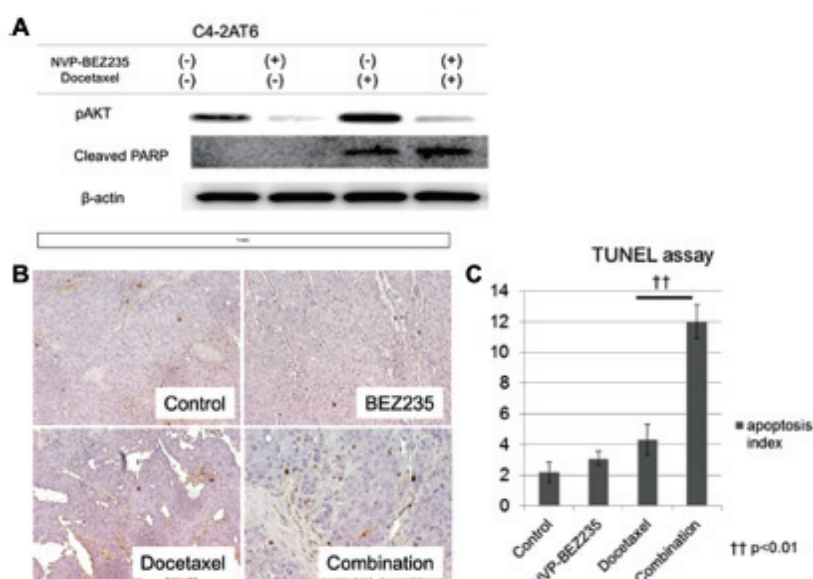


図3



考 察

PI3K/Akt/mTOR経路はタキサン系の治療抵抗性に寄与しており、その経路の阻害剤、特にPI3K/Aktに対する効果的な阻害剤は、*in vitro*, *in vivo*において有用な薬剤として臨床応用可能な薬剤であることが示唆された。

本研究の知見は臨床応用する際の分子基盤を提供すると考えられる。また、本実験系は、ヒトCRPCのタキサン系化学療法に対する耐性化獲得のプロセスに着目した有用な実験系としても応用できると考えられる。今後登場が予想される、新規タキサン系統の薬剤や他の新規薬剤とのその相加・相乗効果についても引き続き検討し、耐性機構関連シグナル伝達機構の同定とその機能解析を、実臨床への還元、すなわち視点に立って継続的に遂行する予定である。

要 約

本研究は、化学療法抵抗性前立腺癌の治療耐性機構に関連するシグナル伝達経路のの解明を通じた新規治療戦略の確立を目的に、実臨床への還元可能という視点に立って遂行された。検討対象としたシグナル経路のうち、PI3K/AKT/mTORシグナル経路は、前立腺癌の去勢抵抗性の獲得に伴い亢進する傾向にあることが明らかになり、タキサン系抗がん剤・ドセタキセルの投与により、更に活性化が誘導された。PI3K/AKT/mTORシグナル経路の阻害剤のうち、mTORシグナルのみの阻害では抗腫瘍効果やシグナル制御は不十分であったが、PI3K/AKTシグナル経路を阻害することで*in vitro*でも*in vivo*でもアポトーシスの誘導の増強を介して相乗的に抗腫瘍効果を発揮することが明らかになった。抗がん治療抵抗性前立腺癌に対し、今後のヒト臨床試験において、安全性の担保されたPI3K/AKTシグナル経路の阻害剤は、抗がん治療抵抗性の克服のために、特に有用な治療標的であると考えられる。

文 献

- 1: Kosaka T, Miyajima A, Shirotake S, Kikuchi E, Hasegawa M, Mikami S, Oya M. Ets-1 and hypoxia inducible factor-1alpha inhibition by angiotensin II type-1 receptor blockade in hormone-refractory prostate cancer. *Prostate*. 2010 Feb 1;70 (2) :162-9.
- 2: Kosaka T, Miyajima A, Nagata H, Maeda T, Kikuchi E, Oya M. Human castration resistant prostate cancer rather prefer to decreased 5 α -reductase activity. *Sci Rep*. 2013;3:1268.
- 3: Kosaka T, Miyajima A, Shirotake S, Suzuki E, Kikuchi E, Oya M. Long-term androgen ablation and docetaxel up-regulate phosphorylated Akt in castration resistant prostate cancer. *J Urol*. 2011 Jun;185 (6) :2376-81.
- 4: Yasumizu Y, Miyajima A, Kosaka T, Miyazaki Y, Kikuchi E, Oya M. Dual PI3K/mTOR Inhibitor NVP-BEZ235 Sensitizes Docetaxel in Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol*. 2013 in press