

シンポジウム2：前立腺腫瘍学の変遷からひもとく進行期前立腺癌治療に求めるもの 進行期前立腺癌の根治は目指せるか？

AR axis から考える CRPC の概念と治療体系

久留米大学医学部泌尿器科学講座

井 川 掌*

抄録：

2 種類の新規 AR シグナル阻害薬の登場により，わが国における去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）の治療に大きな変化がもたらされて5年以上が経過した。これらの薬剤により一定の成果が得られた一方で，治療の限界が存在することも明らかとなった。しかしその治療抵抗性機序の基本はやはり AR axis を介するものが主体であり，現在さらなる知見の集積がなされている。その中で今後期待される治療戦略の可能性を AR リガンド供給と AR 活性化抑制の2つの視点から考えてみた。1つ目はアンドロゲン合成酵素のより高いレベルでの抑制であり，可能性のある合成酵素阻害薬の研究が進んでいる。2つ目は AR 活性を直接抑制するもので，AR-V7 の阻害薬や AR のリン酸化阻害など新しい視点に基づく薬剤の登場が期待される。今後これらの候補に加えて，AR axis 以外の経路に注目した治療戦略に関しても見直しがなされていくことも予想され，まだまだ困難は伴うが，CRPC の治療が達成できる日が近い将来訪れるかもしれない。

（西日泌尿. 82:27-31, 2020）

キーワード：去勢抵抗性前立腺癌，アンドロゲン，アンドロゲン受容体

はじめに

Huggins による進行性前立腺癌に対するホルモン療法開始から三四半世紀余りが経過した現在においても，治療における最大の課題は去勢抵抗性の獲得であることは言をまたない。この抵抗性獲得に関しては Huggins¹⁾ が当時すでに“Failure cases”としてその存在を明確に指摘しており，以後そのメカニズムについての研究が精力的に進められたのは自然な流れであった。当初はアンドロゲン非依存性，ホルモン抵抗性などその考え方がやや混乱した時期もあったが，その後理解が進み，臨床的には去勢抵抗性前立腺癌（castration resistant prostate cancer: CRPC）として概念が確立された²⁾。抵抗性獲得機序については AR を中心とした大きな2つの概念，すなわちアンドロゲン受容体（AR）依存性か非依存性かに集約された。治療という臨床的な視点から考えた場合，最終的には AR 活性化こそが，その機序の根幹であり，その活性化抑制が治療目標となる。また，この治療

戦略理解の背景には一貫して最上位中枢から末梢の標的臓器に至る axis が存在している。言うまでもなく，この axis に沿って様々なリガンドとその受容体やこれらに会合する分子が多数配置されており，ホルモン療法の各薬剤はそれぞれの標的分子に作用し，その効果を発揮する。近年新規 AR 標的薬として用いられているアピラテロンやエンザルタミドは高い臨床効果を発揮しており，その他類似の構造を持ち AR を標的とする薬剤の臨床試験成績が現在も続々と報告されている。しかしながら作用機序の基本コンセプトには大きな変革はなく，その限界があることも自明である。抗がん剤やキナーゼ阻害薬等に関しても残念ながら大きな進歩は得られておらず，さらに新たな視点から治療体系を見直す必要がある。本稿では AR axis を中心として今後期待できる新規治療薬にも触れながら CRPC の治療戦略について考えてみたい。

AR axis と CRPC 進展メカニズム

進行性前立腺癌に対する基本治療であるホルモン療法を考える場合，必ず考慮しないといけないのが言うまでもなく Hypophyseal-Pituitary-Gonadal Axis (HPG

* 〒 830-0011 久留米市旭町 67
TEL 0942-31-7572, FAX 0942-34-2605
E-mail : tigawa@med.kurume-u.ac.jp

Axis) である。これを構成する分子・蛋白は、リガンドとその受容体を含めると実に多岐にわたる (図 1)。

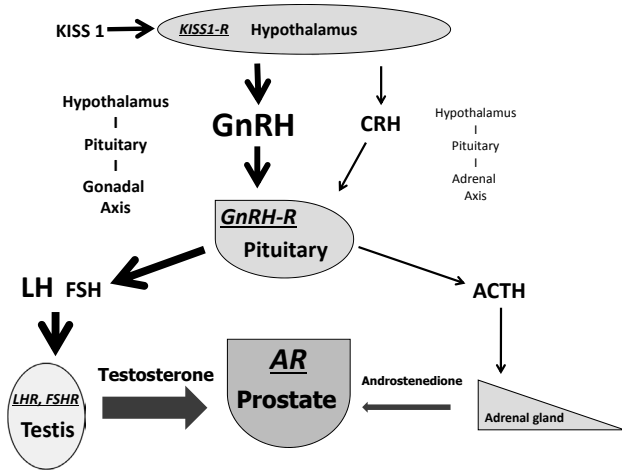


図 1 HPG Axis を構成する臓器と関連するリガンド・受容体

治療薬との関連で標的として特に重要な分子としては GnRH 受容体とアンドロゲン受容体 (AR) である。これらの受容体との interaction で前立腺癌細胞の増殖抑制とアポトーシスを惹起し、高い治療効果を発揮する。しかし、いずれこの効果は減弱し、癌細胞は去勢抵抗性となり進展していくのである。われわれ泌尿器科医は長年にわたりこの去勢抵抗性と闘ってきたのであるが、基本となる CRPC の進展メカニズムに関してはこれまで多くの研究がなされ理解が進んだ³⁾。その概要を図 2 に示すが、現状でのメインストリームは AR 依存性機序であり、その AR 活性化に至る経路としてリガンド産生を介するものと、AR のなんらかの直接活性化を介するものに分けると理解しやすい。一方 AR 非依存性機序に関しては当初その可能性が注目され、例えば受容体型チロシンキナーゼを中心に精力的に研究がなされたが、残念

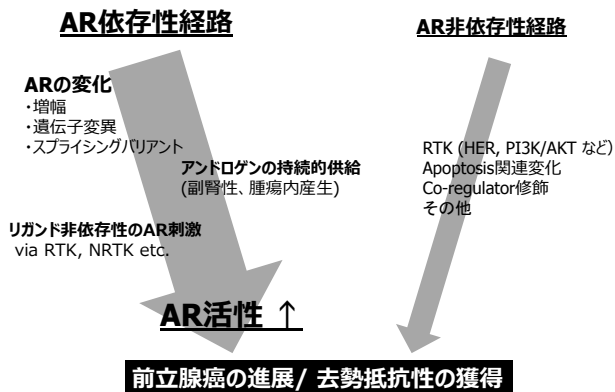


図 2 CRPC 進展メカニズムの骨子

ながらその後やや下火となった。現在、新規治療薬使用後の神経内分泌分化によるさらなる前立腺癌進展機序や最近の遺伝子解析技術の進歩により、遺伝子修復異常やマイクロサテライト不安定性、上皮間葉転換 (EMT) といった新たな側面から AR を必ずしも介さない様々な機序の重要性が再び注目されてきている⁴⁾。この領域に関しては今後さらなる進歩が期待され、目が離せない。

AR axis から見た これから期待される治療戦略

さて、CRPC 進展の key driver molecule である AR を標的とした AR シグナル阻害薬と呼ばれる新規治療薬 (アピラテロン, エンザルタミド) の登場により、CRPC の生命予後は確かに改善が得られた^{5)~8)}。しかし、完全克服による治癒にはまだ道のは遠い感がある。そこで、“CRPC は治癒可能か”というクリニカル・クエスションに対し、現時点で治癒を目指す可能性のある戦略について考えてみたい。

1. AR リガンドの観点から

言うまでもなく、アピラテロンはアンドロゲン合成にかかわる重要な酵素である CYP17A の強力な阻害薬であり、副腎由来に加え、前立腺内部や腫瘍内でのアンドロゲン産生まで強力に抑制する。結果として AR に供給されるリガンドが減少し、AR 活性化が抑制される。しかしながら、ステロイドマップから見るとアンドロゲン産生に至る経路は単一ではなく、alternative pathway や backdoor pathway も存在することから、特に腫瘍内においては CYP17A 以外の合成酵素も少なからず作用していることは容易に想像できる⁹⁾。表 1 に AR リガンド供給抑制の点からターゲットになり得る酵素とそれに対する阻害薬をまとめた。中には 5α還元酵素とその阻害薬のように既に臨床で使用されている薬剤

表 1 腫瘍内アンドロゲン生合成にかかわる酵素とそれを標的とする薬物

合成酵素	遺伝子	阻害薬
CYP17A1	CYP17A1	Abiraterone Acetate Galeterone (TOK-001) Orteronel (TAK-700)
5α-reductase	SRD5A1, 2	Finasteride Dutasteride Episteride
3β-HSD Type1	HSD3B1	Trilostane Epostane
AKR1C3	AKR1C3	KV-37 ASP9521 Indomethacin
Steroid sulfatase	STS	667-Coumate

も存在する。基礎研究の結果を合わせて特に今後期待されるものとしては 3β -HSD Type 1 と AKR1C3 の 2 つがあげられ、これらの酵素についてはすでに阻害薬が存在する。しかしながら、リガンド産生抑制単独での CRPC 治療達成は困難な印象がある。合成経路が複雑に交差している点からすると、アンドロゲンを完全に抑制することは困難に思えるし、また供給をゼロにすることが生体にとって必ずしもアドバンテージにはならないことも考えなくてはならない。実際 3β -HSD Type 1 と AKR1C3 の両阻害薬に関する臨床試験では明確な有効性は報告されていないようである。しかし個々の症例においてアンドロゲン合成酵素またはその遺伝子発現のパターンを解析し、それに応じた最適の合成酵素抑制の情報を提供できる可能性はあるかもしれない¹⁰⁾。

2. AR 直接作用の観点から

長年使用されてきた第 1 世代抗アンドロゲン薬から、より多段階でかつ強力に AR 活性を直接阻害する第 2 世代抗アンドロゲン薬としてエンザルタミドが登場し、すでにわが国でも 5 年以上が経過した。アピラテロンと同様、CRPC の予後改善に大きなインパクトを与え、現在 CRPC 治療薬の中心の 1 つである。一方でこれら新規薬剤に対しても治療開始早期から抵抗性を示す集団 (primary resistance) や部分的効果を示しながら抵抗性を獲得していく集団 (acquired resistance) の存在が明らかとなった。この AR シグナル阻害薬 (ARSI) への治療抵抗性に関し現在提唱されているメカニズムとしては、AR 遺伝子変異と AR スプライシングバリエーションの 2 つがまず挙げられる。AR 遺伝子変異に関しては古くから知られており、例えば有名な T877A はフルタミドがアゴニストとして作用する変異である。その後 ARSI に特異的な抵抗性を示す変異としてエンザルタミドに関しては F876L, W741C, アピラテロンでは T878A, L702H などが報告されており^{11) 12)}、これらの変異の有無を解析することで治療薬選択に生かせる可能性がある。AR スプライシングバリエーションはこれまで 10 数種類が報告されているが、主にはリガンド結合ドメイン (LBD) を含む C 末端側が欠如したタイプのものが、リガンド非依存性の恒常的活性化を呈するという点で重要である。中でも最も注目されているのが言うまでもなく AR-V7 である。血中循環腫瘍細胞 (CTC) における AR-V7 の発現が、ARSI の治療抵抗性と強い相関を示すことは大きなインパクトを与えた¹³⁾。その後リキッド・バイオプシー技術の進歩とともに、AR-V7 評価の実際的な臨床導入が期待されているが実現にはもうしばらく時間がかかりそうである。しかし、生物学的な重要性は

変わりなく、現在 AR-V7 を抑制する複数の物質が報告されている¹⁴⁾ (表 2)。

表 2 AR splicing variant を標的とする治療薬の候補

機序	蛋白分解	合成阻害	共役因子抑制	ドメイン標的
薬剤または標的分子	Niclosamide ASC-39 Galeterone UT-155/169	Onalespib Quercetin CPSF-1抑制	Vav3抑制 DBC1抑制	EPI-506 VPC-14449

ここまで述べてきた AR 活性を直接抑制するメカニズムに加え、さらなる可能性を考えてみたい。AR の機能発現には実は多くのステップがあり意外に複雑である (図 3)。エンザルタミドはリガンドと AR の結合阻害の

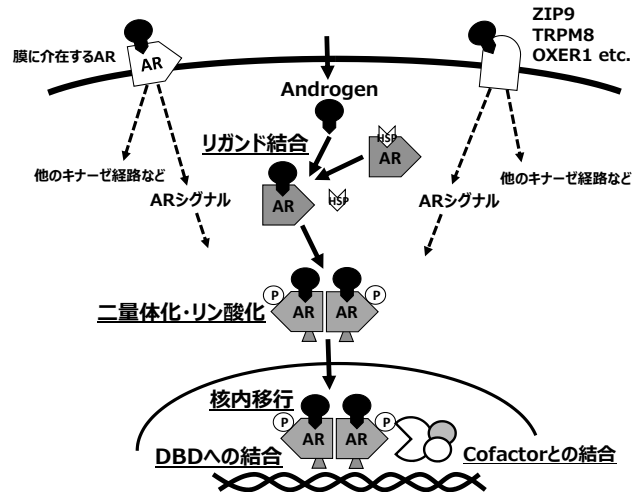


図 3 AR 機能発現にかかわる様々なステップと新たな経路

みならず、AR の核内移行や LBD への結合も多段階で阻害するが、それ以外にも HSP (熱ショック蛋白) との会合や AR の二量体化とリン酸化などのステップがあり、それぞれが治療標的となる可能性がある。例えば、AR のリン酸化部位に関してはすでに多数カ所が同定されており、対応するキナーゼも判明している¹⁵⁾ (表 3)。残念ながらスニチニブ等既存のキナーゼ阻害薬による CRPC 治療効果は証明されていないが、より詳細に症例

表 3 主な AR リン酸化部位と対応するキナーゼ

ARドメイン	リン酸化残基	キナーゼ
N末端ドメイン	S81, S213, Y267, T282, S515, Y551/552	CDK1, AKT, Src, Aurora-A, ERK1/2, ETK
DNA結合領域	S578	PKC
Hinge部	S650	JNK/p38
リガンド結合領域	S791, T850, Y915	AKT, PIM-1, Src

ごとのリン酸化部位を特定できれば効率よくリン酸化阻害をもたらす薬剤の選択が可能になるかもしれない。

一般的に AR は細胞質に存在する核内受容体であるが、この conventional な AR シグナル経路以外に細胞膜上に存在する AR や他の分子が AR シグナルをメディエートとする機序が明らかにされている¹⁶⁾。具体的には ZIP9, TRPM8, OXER1 といった膜蛋白が知られており、前立腺癌細胞においては AR シグナルの一部がこの経路を介する可能性は否定できない (図 3)。今後の研究成果に期待したい。また、最初の方で述べたように AR axis 非依存性機序に基づく治療の可能性に関しては、今後さらに重要性を増すと考えている。

おわりに —さらなる可能性を期待して—

AR axis を標的とした CRPC 治療体系と完全克服の可能性について思いのままに論じてきた。CRPC の治癒を実現させることはまだ夢物語かもしれないが、確実にその可能性の芽は出てきているというのがこのシンポジウムを通して感じたことである。その背景にある理由の 1 つはやはり解析技術の進歩である。リキッド・バイオプシーがさらに身近になれば、高精度の個別評価により治療戦略の絞り込みが可能となる。理想的には初回診断時の情報で将来的な病勢進行予測を行い、それに応じた縦断的な治療戦略アルゴリズムを作成し、再発・再燃を限りなくゼロに近づけることであろうか。ただし、その一方で今後大きく変わると予想されるわが国の社会背景も念頭に置きながら費用対効果や患者さんの QOL に関しても真摯な気持ちで考えなくてはならない。健康長寿という言葉の響きは良いが、何が何でも生命予後を求めることが果たしてベストなのかどうかは疑問でもある。皆さんのご批判を仰ぎたい。いずれにしてもこれからの時代を支える中心となる若手泌尿器科医が 1 人でも多くこの領域にも興味を持っていただければ幸甚である。

文 献

- Huggins, C.: Effect of orchiectomy and irradiation on cancer of the prostate. *Ann. Surg.* **115**: 1192-1200, 1942.
- Scher, H. I. et al.: Targeting the androgen receptor: improving outcomes for castration-resistant prostate cancer. *Endocr. Relat. Cancer* **11**: 459-476, 2004.
- Chandrasekar, T. et al.: Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Transl. Androl. Urol.* **4**: 365-380, 2015.
- Ku, S. Y. et al.: Towards precision oncology in advanced prostate cancer. *Nat. Rev. Urol.* **16**: 645-654, 2019.
- Fizazi, K. et al.: Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* **13**: 983-992, 2012.
- Scher, H. I. et al.: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* **367**: 1187-1197, 2012.
- Ryan, C. J. et al.: Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet. Oncol.* **16**: 152-160, 2015.
- Beer, T. M. et al.: Enzalutamide in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur. Urol.* **71**: 151-154, 2017.
- Mostaghel, E. A.: Beyond T and DHT - novel steroid derivatives capable of wild type androgen receptor activation. *Int. J. Biol. Sci.* **10**: 602-613, 2014.
- Mitsiades, N. et al.: Distinct patterns of dysregulated expression of enzymes involved in androgen synthesis and metabolism in metastatic prostate cancer tumors. *Cancer Res.* **72**: 6142-6152, 2012.
- Chen, E. J. et al.: Abiraterone treatment in castration-resistant prostate cancer selects for progesterone responsive mutant androgen receptors. *Clin. Cancer Res.* **21**: 1273-1280, 2015.
- Liu, H. et al.: Molecular dynamics studies on the enzalutamide resistance mechanisms induced by androgen receptor mutations. *J. Cell. Biochem.* **118**: 2792-2801, 2017.
- Antonarakis, E. S. et al.: AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate

- cancer. N. Engl. J. Med. **371**: 1028-1038, 2014.
- 14) Armstrong, C. M. and Gao, A. C.: Current strategies for targeting the activity of androgen receptor variants. Asian J. Urol. **6**: 42-49, 2019.
- 15) Daniels, G. et al.: Mini-review: androgen receptor phosphorylation in prostate cancer. Am. J. Clin. Exp. Urol. **1**: 25-29, 2013.
- 16) Thomas, P.: Membrane androgen receptors unrelated to nuclear steroid receptors. Endocrinology **160**: 772-781, 2019.

CONCEPT AND TREATMENT OF CRPC BASED ON CONSIDERATIONS OF THE AR AXIS

TSUKASA IGAWA

Department of Urology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Japan

Abstract:

More than five years have passed since the advent of two new AR signal inhibitors which led to major changes in the treatment outcome of castration-resistant prostate cancer (CRPC) in Japan. While these drugs have achieved some success, it has also been shown that therapeutic limitations exist. However, the mechanism of treatment resistance is mainly through the AR axis, and further knowledge is being accumulated. Among them, the potential of therapeutic strategies expected in the future has been considered from two viewpoints, these being AR ligand supply and AR activation suppression. The first is the suppression of higher levels of androgen synthase, and the search for potential synthase inhibitors is ongoing. The second is to directly suppress AR activity, and new drugs such as inhibitors of AR-V7 and inhibition of AR phosphorylation are expected to emerge. In addition to these candidates, it is expected that treatment strategies focusing on pathways other than the AR axis will be reviewed in the future, and although difficulties still remain, the day when CRPC can be cured will hopefully come within the near future. (Nishinohon J. Urol. **82**: 27-31, 2020)

key words : castration-resistant prostate cancer, androgen, androgen receptor
