

前立腺癌とホルモン：Androgen Receptor を中心として

窪田吉信¹⁾，上村博司²⁾，三好康秀³⁾

1) 横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学教授

2) 横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学准教授

3) 横浜市立大学附属市民総合医療センター泌尿器・腎移植科准教授

【はじめに】

日本において、近年、前立腺癌罹患率の顕著な上昇が見られる。2000年の時点で20年前に比べて約3倍、10万人当たり約20.0人、2020年には更にその約3.5倍と上昇し続け、男性では肺癌に次ぐ第2位の罹患率となることが予測されている¹⁾。食生活や生活様式の欧米化や人口の高齢化がその理由として挙げられている。また、血清中の前立腺特異抗原（Prostate specific antigen: PSA）を用いた検診の普及もその理由に挙げられており、事実、20年前は初診時の約半数が骨転移などを有した進行癌患者であったが、現在では検診などで見つかる早期癌患者が2/3以上を占める。

前立腺癌の治療法としては、進行癌の割合が多かった従来は、治療法というとホルモン療法が主体であった。しかし、近年は病期別に治療法が検討され、腫瘍が局所に限局する早期癌では手術や放射線治療などの局所療法が主に行われる。それらにホルモン療法はアジュバントやネオアジュバント療法としておこなわれる役割に変わってきている。一方、局所浸潤癌や進行癌などではホルモン療法が治療の中心的位置を占める。事実、ホルモン療法はほとんどの症例で極めて有効である。課題は、一旦ホルモン療法が有効であったのに効かなくなってくることである（再燃癌と呼ぶが、近年は去勢抵抗性前立腺癌 CRPC：Castration-Resistant Prostate Cancer と呼ばれる）。前立腺がんのホルモン療法は、1941年に Huggins らが発表した血清中のアンドロゲン除去が基本概念となり、現在は薬物的（LH-RH アナログを用いる）去勢術とアンドロゲンレセプターへの結合を阻害する抗アンドロゲン剤投与が中心となっている。

前立腺癌では、また、発生や増殖にホルモン、特にアンドロゲンの作用が大であるとされる。従って、前立腺癌の理解には、ホルモン、特に男性ホルモンの作用と作用機序及びその阻害方法、また、ホルモン不応の機序の理解が重要である。

【前立腺癌の発生・進展とホルモン】

アンドロゲンは正常前立腺の発生ならびに前立腺肥大症、前立腺癌の発生や増殖に不可欠であるとされるが、その役割についてはまだ十分解明されているとは言えない。しかし、思春期前に去勢された場合や、性腺機能不全症には前立腺癌の発生がみられないこと、肝硬変ではテストステロンが低下、エストロゲンが上昇し、前立腺癌発症リスクが低下することが知られ²⁾、前立腺癌の発生にアンドロゲンが重要な役割を果たしていることが推察される。

前立腺癌のホルモン依存性で最も重要な分子機構としてはアンドロゲン—アンドロゲンレセプター(AR)軸である。ARはステロイドレセプターファミリーの一員であり、リガンド非依存的な転写活性をもつN末端ドメイン(NTD)、DNAと結合するDNA結合ドメイン(DBD)、核内移行に重要なヒンジ領域とリガンドに結合するドメイン(LBD)の3つのドメインで構成される(図1)。細胞質で、ARはLBDでHsp90と結合した状態で存在している。ARがジハイドロテストステロン(DHT)と結合することによってHsp90を遊離し、核内に移行してダイマーを形成し、標的遺伝子のプロモーター領域にあるアンドロゲン応答配列(ARE)と結合、標的遺伝子(例えばPSAなど)の転写を促進する(図1 - ①)。

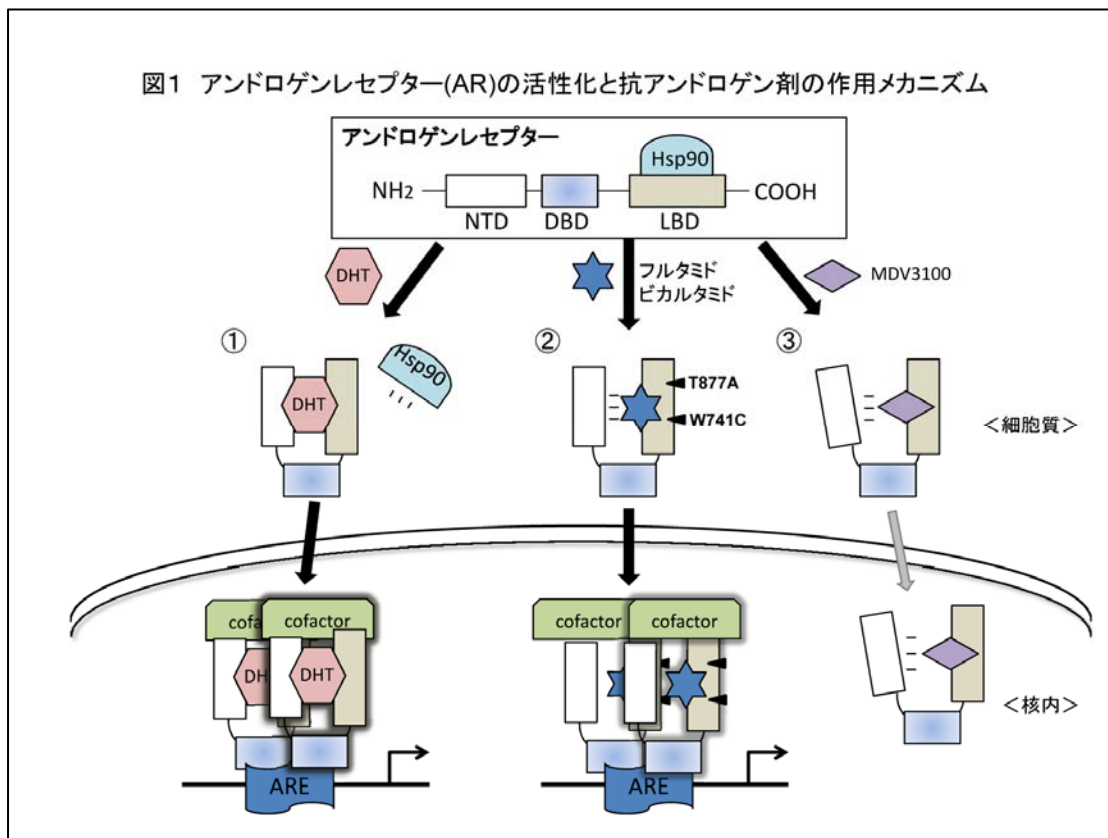
血中アンドロゲン濃度の差と前立腺癌発症リスクとの相関についての報告は相反する結果も含め数多く報告されている。Gannらの報告では、前立腺癌と診断された222人と対照群319人とでテストステロンの血中濃度を比較したところ、テストステロンが高値であった上位25%のグループは低値であった25%のグループと比較して前立腺癌の発症リスクが2.6倍増加したという³⁾。

よく知られているように、テストステロンは 5α リダクターゼにより細胞内でジハイドロテストステロン(DHT)となる。DHTはテストステロンに比較しARに対する親和性が50倍高い。前立腺及び癌の上皮、間質はともにARを発現しており、テストステロン、DHTはARを介して前立腺上皮の細胞増殖や分裂を促進させ前立腺癌の発生や進展に関与している。 5α リダクターゼにはtype1とtype2があり、type2は前立腺に、より特異的に発現している。若年黒人男性と若年白人男性とでは黒人で血中テストステロン値が高く、人種間における前立腺癌発症リスクの違いを説明する一つの因子と考えられる⁴⁾。一方、若年黒人及び白人男性と若年日本人男性とでは血中テストステロン値の明らかな違いは認めなかったものの、日本人男性は 5α リダクターゼ活性が低いことが報告されており、欧米人に比較し前立腺癌発症リスクが低いことと関連している可能性がある⁵⁾。

また、アンドロゲンは脂肪組織においてCYP19遺伝子のコードする

aromataseによりエストロゲンに変換される。CYP19は前立腺に発現しており、前立腺内で産生されたエストロゲンと前立腺肥大症との関係も疑われるが、前立腺癌における役割は不明である。

アンドロゲンと AR は前立腺癌の発生に関わるとされるが、その発症リスクの与える影響の違いは遺伝子の多型性の面からも研究されている。AR 遺伝子の CAG リピートはグルタミンをコードしているが、人種間で約 6-39 と差があり、白人で約 22、アフリカ系アメリカ黒人で約 20 と報告されている。CAG リピートが短いほど AR 遺伝子の転写活性が高く、前立腺癌の発症リスクも高い傾向にあると言われる。一方、AR 遺伝子の増幅は未治療前立腺癌ではほとんど認められない⁶⁾。AR 遺伝子の点突然変異も AR 活性の亢進につながるメカニズムの一つであるが、AR 遺伝子の点突然変異もまた、初期癌ではほとんど認められない。



【前立腺癌のホルモン療法】

前立腺癌のホルモン療法は、上記のアンドロゲン-AR 軸を阻害することが主な機序となる。即ち、活性型ホルモンである DHT を下げるか、あるいは、DHT の AR への結合を阻害することが意図される。

テストステロンあるいは DHT を去勢レベルに下げするために、現在、主に薬剤としては合成 LH-RH アナログ、または、手術的に去勢術が行われる。DHT の AR への結合の阻害には、抗アンドロゲン剤と呼ばれる薬物が使われる。臨床ではこの両者を併用して使用することが多い。

合成LH-RHアナログとしては、現在、臨床で使用されているのはLH-RHアゴニスト作用を持つ薬剤で、使用開始時に一時的に血中テストステロンの上昇を引き起す。最近ではLH-RHアンタゴニスト製剤も開発され、日本ではPhase IIIの治験中の段階にある。

抗アンドロゲン剤として、ステロイド性と非ステロイド性薬剤の2種類のタイプがある。非ステロイド性薬剤のビカルタミドあるいはフルタミドが用いられている。これらはARへ結合し、DHTの結合を阻害するアンタゴニストの作用を持つ。ビカルタミドのAR結合能はフルタミドの2倍あり、半減期も1週間と長い。

【前立腺癌のホルモン療法不応性への移行とその増殖機序】

ホルモン療法は前立腺癌症例の90%以上に極めて有効であるが、数年後には多くの症例でPSAの上昇を伴って病状が悪化する再燃癌あるいは去勢抵抗癌

(CRPC) へと移行していく。現在のところ、ホルモン療法に不応になったCRPCの状態と発生機序としては、ARを中心に考察されている。①ARの増幅、②AR遺伝子の突然変異体、③ARの共役因子の活性化、④リガンド非依存性のARのリン酸化、⑤ARを介さない増殖シグナル伝達の活性化等である (図2)。

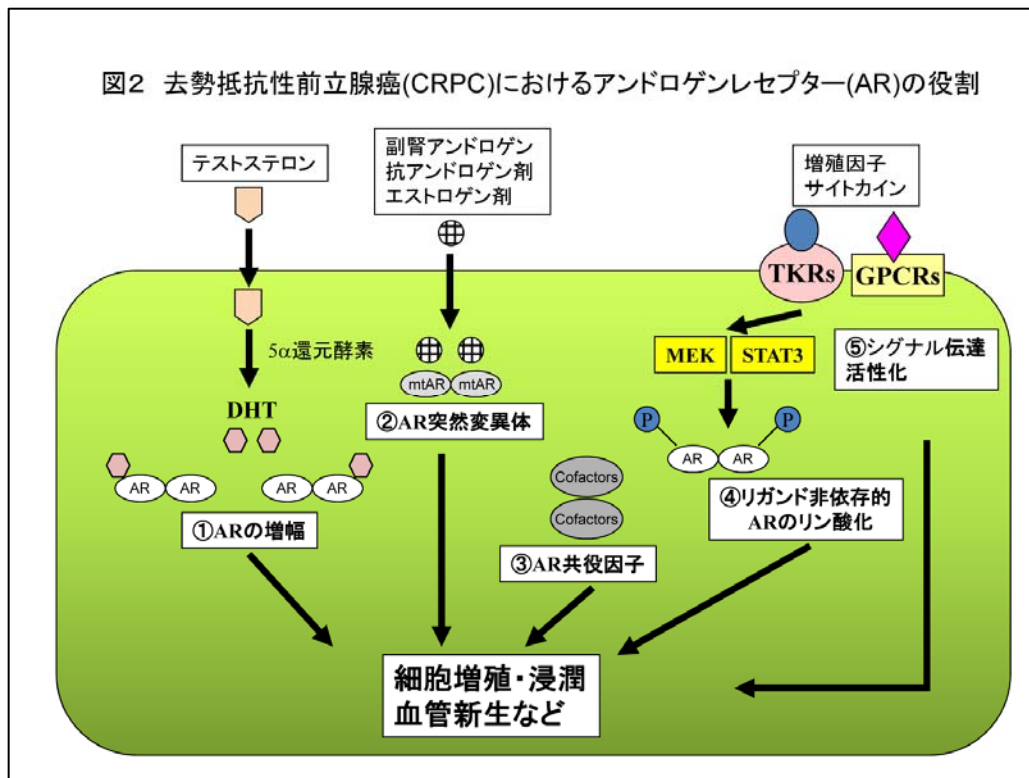
③のARの共役因子の活性化では、ARの転写はcoactivator、corepressorなどのコファクターにより調節されているが、前立腺癌細胞株からARA70をはじめARA55など幾つかのARコファクターが同定されている。これらはARのリガンド特異性を変化させたり、ARの転写を亢進させることにより前立腺癌の進行や再燃に関与している可能性がある。ARA70は17 β -estradiol (E2) によるAR転写を起こし、テストステロン前駆体であるandrostenediol (Adiol) によるAR転写も誘導する。再燃癌 (CRPC) では、TIF-2、SRC-1などのARコファクターが高発現しており、再燃の過程にこれらのコファクターが関与しているものと推測される。著者らの検討でもARA55の発現レベルが高いほど再燃前立腺癌において予後不良であった。一方、ARA54、ARA55、ARA70といったコファクターのmutant

はARの転写を阻害し前立腺癌細胞の増殖を抑制することが明らかとなった⁷⁾。このことから、再燃前立腺癌における治療標的分子としてのARコファクターの研究が今後進む可能性がある。

④のリガンド非依存性のARのリン酸化では、ARはリン酸化蛋白であり、リン酸化の状態がARの機能と関係している。*in vitro*ではIGF-1やKGF、EGFによりアンドロゲンの非存在下でもARが転写され、ビカルタマイドでその転写が抑制されることが知られている⁸⁾。IL-6のようなサイトカインやforskolin、8-Br-cAMPのようなprotein kinase Aを活性化する因子も同様にアンドロゲン非依存的にARの転写活性を引き起こすことができる。IL-6はIL-6受容体と結合しmitogen-activated protein kinase (MAPK) とPI3K (phosphoinositol 3-kinase)、それにJAK-STAT (signal transducer and activator of transcription) 経路を通してARを活性化する。実際にCRPC患者血清中のIL-6は非CRPC癌と比較して有意に上昇していることが報告されている⁹⁾。更に幾つかの成長因子はEGFRやHER2/neu (erbB-2) といったtyrosine kinase受容体からMAPKやAkt (protein kinase B) などのシグナル伝達経路を経てARをリン酸化し活性化することも知られている。HER2/neuは自身を活性化させることでPI3Kを活性化し、アンドロゲンの非存在下にARを活性化できる。このアンドロゲンに依存しないARの活性化もまた、CRPC癌の増殖、進展に関与していると考えられる¹⁰⁾。

⑤のARを介さない増殖シグナルの活性化では、前立腺癌の進行、特にCRPCへの変化では、前立腺がん組織局所において種々の成長因子やサイトカインが分泌されることが特定され、その機能が解析されている。例えば、上皮細胞成長因子(EGF)とその受容体(EGF-R)が前立腺癌組織に存在し、発現量が生存率と相関する。さらに、他の成長因子の血管内皮成長因子(VEGF)やインスリン様成長因子(IGF)なども前立腺癌の進行に関係すると報告されている。また、様々なサイトカインも前立腺癌の進行にとって重要である。例えば、IL-6は前述したようにSTAT3やMAPKを介し、アンドロゲン非存在下でもAR活性を促進するとともに、ARの発現自体を促進してアンドロゲン応答遺伝子の発現を促進させる作用を持つ一方、IL-6自体がARを介さない増殖因子となる。また、我々は、IL-6の発現機序として細胞構築(細胞極性)との関係などについても明らかにしてきており¹¹⁾、IL-6自体がオートクラインに分泌され増殖を促進することを明らかにしている。また、従来、前立腺とは関係がないと思われていたホルモン作用を持つ物質(アンギオテンシンIIなど)も前立腺癌の増殖に関わることを我々は明らかにしている^{12) 13)}。このような多くの成長因子やサイトカインに関連した増殖促進経路は、それぞれ独立して制御されるだけでなく、ARシグナルと共に

互いに作用し合っていることが示唆される一方で、CRPC治療の標的となる可能性が追求されている。しかし、まだ具体的に主要な標的分子は定まっておらず、今後、ブレークスルーが期待される場所である。



【再燃癌、CRPCに有効性が期待される薬剤】

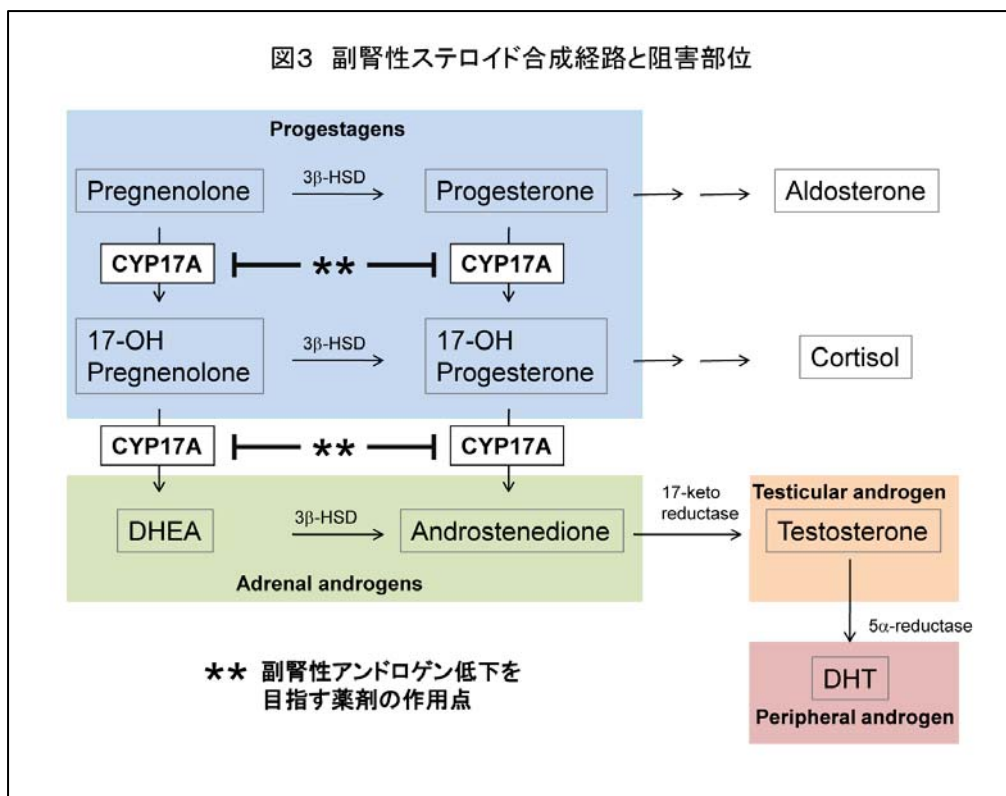
CRPCの状態では、抗アンドロゲン剤はARの突然変異体(T877AやW741C)にも結合し、アンタゴニストからアゴニストに変化することが分かっている。AR突然変異体は原発巣の癌細胞には少なく、転移部位の約30%に認められている。CRPCの癌細胞では、増幅したARに抗アンドロゲン剤の一つであるビカルタミドは結合してアゴニスト作用を示すことも証明されている。さらに、抗アンドロゲン剤は結合したARとともに核内に移行して標的DNAに結合し、同時に共役活性因子をリクルートすることが分かっている (図1 - ②)。

最近、ビカルタミドよりも8倍のAR結合親和能を有する薬剤も開発され、注目を浴びている。それは野生型ARやAR突然変異体を活性化することなく、AR増幅した前立腺癌細胞でも増殖を抑える作用を持っている。また、これと結合したARは核内移行もビカルタミドなどに比べて少なく、細胞質に多く留まる性質

を持つ（図1 - ③）。従って、ホルモン療法耐性となったCRPCに有用であると予想され、本邦や欧米で臨床試験が行われている。欧米での報告では、CRPCの約50%の症例において、PSAの50%以上低下が認められており、今後の臨床応用が期待される。

一方、血清中のアンドロゲンを低下させる薬物性去勢術としてLHRHアゴニストが投与されているが、それだけでは血清中のアンドロゲンを完全に除去するわけではないことが分かっている。血清中アンドロゲンの約5%を分泌する副腎由来のアンドロゲンや、癌細胞自身でもアンドロゲンを合成しており、前立腺癌の治療や、特にCRPCの治療ではその微量なアンドロゲンを抑制する必要がある、その効果を持つ薬剤が開発されている。

また、以前からグルココルチコイドの一部は、ネガティブフィードバック機構によってCRHやACTHの分泌を抑制し、副腎由来アンドロゲンの産生を抑制するため、現在でもCRPCの治療薬として用いられている。最近ではプロゲステンをアンドロゲンに転換する酵素であるCYP17Aの阻害剤が開発され、その投与によってテストステロンやDHEA、アンドロステンジオンなどの血清レベルを低下させる（図3）。欧米の臨床試験では、多くのCRPC症例に対してPSA低下を示しており、現在様々な薬剤が開発治験中であり、今後期待される薬剤となっている。



【最後に】

前立腺癌にとってホルモン作用、特にアンドロゲン（男性ホルモン）とアンドロゲン受容体（AR）による作用発現機序及びそれに関連する pathway と影響を与える薬剤の理解は重要である。また、臨床的にもホルモン療法に抵抗する去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）の今後の治療を考える上で、アンドロゲン-AR 軸を巡る作用機構や因子、薬剤は主要なポイントである。

【文献】

- 1) 大野ゆう子ほか：日本のがん罹患の将来推計 がん・統計白書－罹患/死亡/予後－2004、篠原出版新社、東京、2004
- 2) Glantz GM. Cirrhosis and carcinoma of the prostate gland. J Urol. 91:291-3, 1964.
- 3) Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 88(16):1118-26, 1996.
- 4) Ross R, Bernstein L, Judd H, Hanisch R, Pike M, Henderson B. Serum testosterone levels in healthy young black and white men. J Natl Cancer Inst. 76(1):45-8, 1986
- 5) Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H, Stanczyk FZ, Pike MC, Henderson BE. 5-alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. Lancet. 339(8798):887-9, 1992.
- 6) Miyoshi Y, Uemura H, Fujinami K, Mikata K, Harada M, Kitamura H, Koizumi Y, Kubota Y. Fluorescence in situ hybridization evaluation of c-myc and androgen receptor gene amplification and chromosomal anomalies in prostate cancer in Japanese patients. Prostate. 43(3):225-32, 2000.
- 7) Miyoshi Y, Ishiguro H, Uemura H, Fujinami K, Miyamoto H, Miyoshi Y, Kitamura H, Kubota Y. Expression of AR associated protein 55 (ARA55) and androgen receptor in prostate cancer. Prostate. 56(4):280-6, 2003.
- 8) Culig Z, Hobisch A, Cronauer MV, Radmayr C, Trapman J, Hittmair A, Bartsch G, Klocker H. Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor. Cancer Res. 54(20):5474-8, 1994.
- 9) Drachenberg DE, Elgamal AA, Rowbotham R, Peterson M, Murphy GP. Circulating levels of interleukin-6 in patients with hormone refractory prostate cancer. Prostate. 1999 Oct 1;41(2):127-33.

- 10) Zhou BP, Hu MC, Miller SA, Yu Z, Xia W, Lin SY, Hung MC. HER-2/neu blocks tumor necrosis factor-induced apoptosis via the Akt/NF-kappaB pathway. *J Biol Chem.* 275(11):8027-31, 2000.
- 11) Ishiguro H, Akimoto K, Nagashima Y, Kojima Y, Sasaki T, Ishiguro-Imagawa Y, Nakaigawa N, Ohno S, Kubota Y, Uemura H. aPKClambda/iota promotes growth of prostate cancer cells in an autocrine manner through transcriptional activation of interleukin-6. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106(38):16369-74, 2009.
- 12) Uemura H, Ishiguro H, Nakaigawa N, Nagashima Y, Miyoshi Y, Fujinami K, Sakaguchi A, Kubota Y. Angiotensin II receptor blocker shows antiproliferative activity in prostate cancer cells: a possibility of tyrosine kinase inhibitor of growth factor. *Mol Cancer Ther.* 2(11):1139-47, 2003.
- 13) Uemura H, Hoshino K, Kubota Y. Engagement of renin-angiotensin system in prostate cancer. *Curr Cancer Drug Targets.* 11(4):442-50, 2011.