

前立腺癌に対するホルモン療法

- Intracrinology からみた前立腺癌のバイオロジー -

鈴木和浩¹⁾、柴田康博²⁾、新井誠二³⁾

1) 群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学教授

2) 群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学講師

3) 群馬大学大学院医学系研究科泌尿器科学助教

1. はじめに

前立腺癌が男性ホルモン依存性癌であり、治療体系の中に男性ホルモン遮断療法 (androgen deprivation therapy, ADT) が病期に関わらず関係する。精巣由来のテストステロン (T) の抑制および副腎性アンドロゲンとアンドロゲン受容体 (AR) の結合を阻害することが初期ホルモン療法として、また、女性ホルモンや副腎皮質ホルモンが 2 次ホルモン療法として施行されてきた。近年、去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC) の概念が普及し、去勢後の前立腺癌細胞内での分子メカニズムがクローズアップされた。そのメカニズムの理解が今後の新規治療の至適治療に必須となる。本稿では、組織内でのホルモン代謝、いわゆる intracrinology の点からみた前立腺癌のバイオロジーを概説し、新規治療薬に対する展望をまとめる。

2. LH-RH アゴニストによる血清・組織内アンドロゲンの変化

LH-RH アゴニストは下垂体のゴナドトロピン産生細胞に発現する LH-RH 受容体に作用し、初期の LH サージを経て LH-RH 受容体のダウンレギュレーションと細胞内シグナル伝達の変化を介して LH の分泌を抑制し本来の目的である T 抑制をもたらす。LH-RH アゴニスト投与後に血清 T および dihydrotestosterone (DHT) は約 95% 低下する¹⁾。一方、副腎性アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロンサルフェート (DHEA-S) やアンドロステンジオン (A-dione) は、血清中で約 30% 低下する。副腎の網状層には LH 受容体が存在し、アンドロゲン産生に関係していることが示唆されている。しかし、ホルモンナイーブ症例の LH-RH アゴニスト単独療法とビカルタミドなどの抗

男性ホルモン剤を併用した際の前立腺特異抗原（PSA）の差からも推定されるように、LH-RH アゴニスト投与時の副腎性アンドロゲンの低下は治療的な意義が少ない。

一方、前立腺組織内では、6 ヶ月程度の LH-RH アゴニスト治療後再発の無い状態で摘出した組織で検討すると、T および DHT は有意に低値となるものの、副腎性アンドロゲンである DHEA, A-dione, androstenediol (A-diol) のいずれも、未治療組織と比較して有意な濃度差を認めない²⁾。従って、残存する副腎性アンドロゲンが次に述べるような代謝酵素の関与で、より活性の高いアンドロゲンに進行とともに代謝されることが示唆される結果であった。（図 1）

このように、男性ホルモン依存性の状態では血清および組織内には T および DHT は非常に低いレベルに抑えられているが、組織内では副腎性アンドロゲンが生理的な濃度で存在していることが判明した。

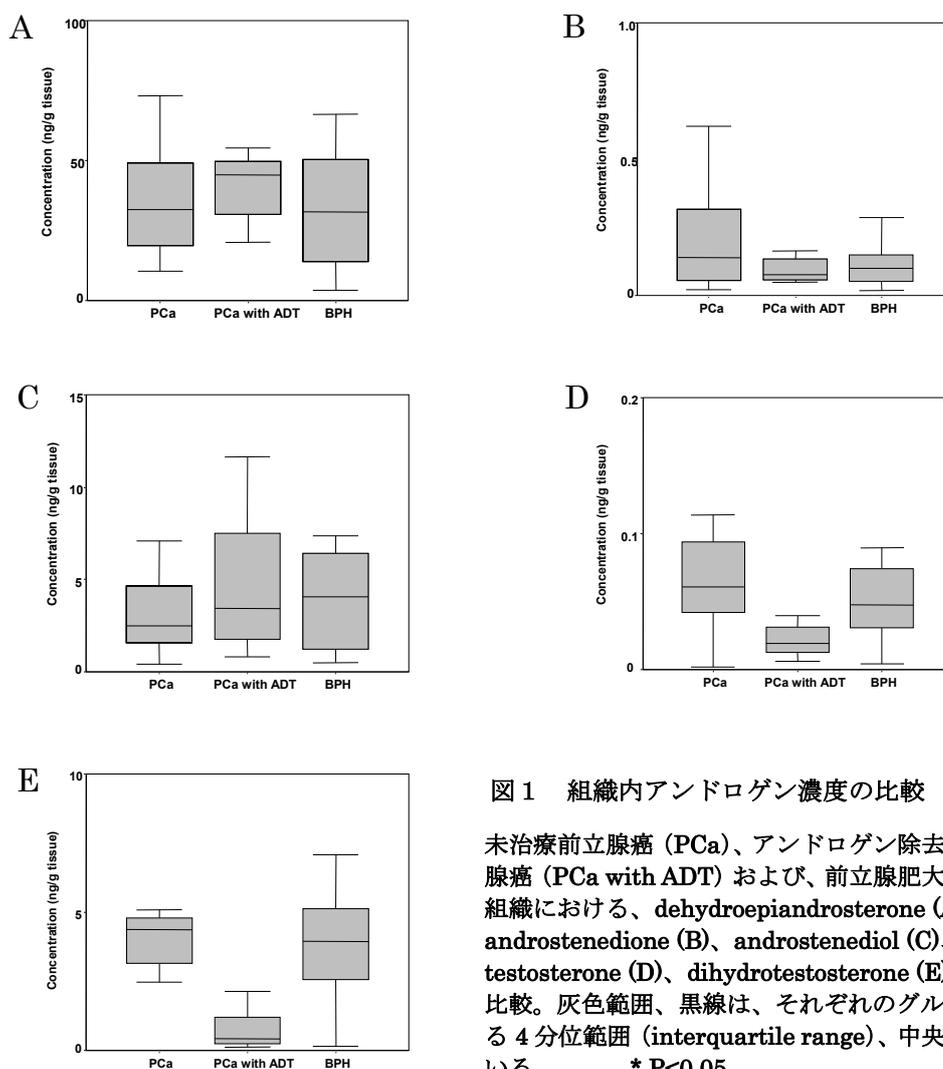


図 1 組織内アンドロゲン濃度の比較

未治療前立腺癌 (PCa)、アンドロゲン除去療法後前立腺癌 (PCa with ADT) および、前立腺肥大症 (BPH) 組織における、dehydroepiandrosterone (A)、androstenedione (B)、androstenediol (C)、testosterone (D)、dihydrotestosterone (E)、の濃度比較。灰色範囲、黒線は、それぞれのグループにおける 4 分位範囲 (interquartile range)、中央値を示している。 * P<0.05

3. 組織内アンドロゲンと初期治療後再燃の関係

前立腺組織内のアンドロゲンはDHTがTの10倍以上の濃度で存在している。針生検組織という微量組織を用いて組織内のアンドロゲン濃度を定量する方法を確立し、治療前のアンドロゲン環境と再燃の関係を検討する共同研究が施行された³⁾。165例の未治療前立腺癌の組織診断の際の針生検組織内のTおよびDHTを測定し、ADT後の再燃との関係を検討した。限局性・局所進行性が32例、転移性が132例、治療はLHRH単独が65例、combined ADTが97例、年齢は68歳から77歳に分布し中央値が73歳であった。ADT後中央値490日の観察期間の検討である。23例が再燃を来し、多変量解析によってグリーンソンスコア8以上、組織内ホルモン濃度比T/DHTが独立した予後因子となった。すなわち、T優位な環境がADT後の再燃と関係していた。グリーンソンスコア8以上、T/DHT比>0.135を予後因子として2つの因子を持つ症例を高リスク、1つを中間リスク、因子を持たない低リスクとした場合に、その予後はクリアーに層別化された。(図2)

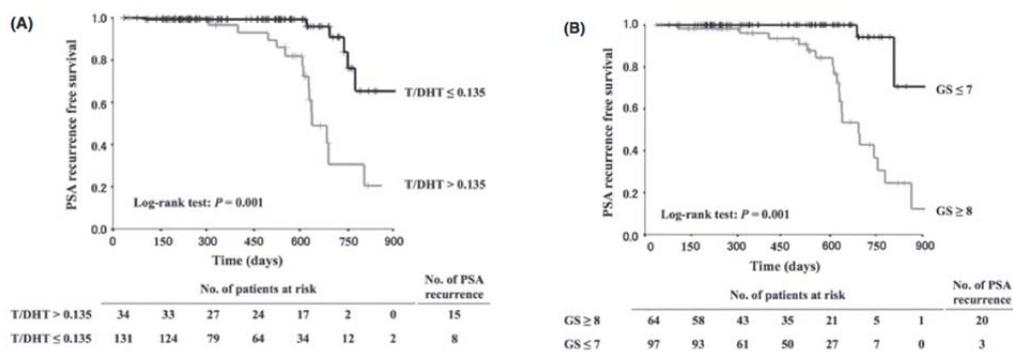


図2 前立腺組織内T/DHT比およびグリーンソンスコアと初期ホルモン療法再燃期間

A 前立腺組織内T/DHT比、B グリーンソンスコア：T/DHT比0.135以上、ならびにグリーンソンスコア8以上で有意に再燃が高い。

これらは少数例での検討であるが、前立腺組織におけるT優位な環境と再燃の関係がはじめて示されたデータとなった。前立腺肥大症ではDHTが優位な環境であるため、癌を有する症例では前立腺全体のホルモン環境が異なっていることを示唆している。TからDHTに変換する5 α 還元酵素の活性の関与と考えれば単純であるが、組織内代謝経路の複雑さを考慮するとその要因の推定は難

しい。最近、LNCaP 細胞のアンドロゲン非依存性クローンを用いた研究で、5 α 還元酵素阻害剤によって増殖が抑制されないという報告もあり⁴⁾、前立腺癌増殖メカニズムには古典的な概念の適応が難しい事象が存在する。

4. 副腎性アンドロゲンと前立腺癌の発癌・再燃

小児期に両側精巣摘除を受けた症例に対して老年期にテストステロン補充療法中に診断された前立腺癌症例の解析から副腎性アンドロゲンと前立腺癌の発症・再燃について考察する。

副腎性アンドロゲンはアンドロゲン活性としては低いが、DHEA-SはTと比較して約200倍の濃度が男性には生理的に存在している。去勢状態の男性の前立腺癌発症率は低いと考えられるが、我々は5歳の時に交通事故で両側精巣を摘除された男性(74歳)が全身倦怠感などで原発性性腺機能低下症と内科で診断されテストステロン補充療法を受けた症例を経験した⁵⁾。治療前のPSA値は不明であったが、補充療法1年9ヵ月後にPSA 43.9ng/mlと高値を呈し、補充療法中止後いったんPSA値は13.8ng/mlに低下したものの再上昇したため、群馬大学医学部附属病院に紹介となった症例であった。前立腺は石様硬に触れ、骨転移をきたした前立腺癌(T3aN0M0 グリーソンスコア5+4=9)と判明した。血清TおよびDHTは測定感度以下、DHEA-Sは794pg/mlで正常であった。ビカルタミドによる治療を行いPSAの反応をみた。(図3)

前立腺組織中のTおよびDHTは未治療前立腺癌とほぼ同様の濃度が存在していた。免疫染色によりARは強陽性を示し、ステロイドホルモン代謝酵素であるHSD3B2, AKR1C3, SRD5A1, SRD5A2はいずれも陽性であった。

この症例から前立腺癌のバイオロジーを考える上でヒントとなる事象がいくつか得られる。まず、精巣が5歳以降ない症例でも後に前立腺癌が発生する前立腺組織が維持される点であった。さらに、骨転移をもつ症例の自然史から、1年9ヵ月のT補充によって、それまで正常であった前立腺に癌が発症し、骨転移を惹起したというシナリオは考えにくい。前立腺組織中のTおよびDHT濃度が通常の前立腺癌症例の濃度とほぼ同様であった点を考慮すると、長期にわたって生体内で副腎性アンドロゲンのみが存在する状態で前立腺組織に存在する代謝酵素によってTおよびDHTに変換され、高発現しているARを介して前立腺癌増殖方向にシフトしたと推定している。テストステロン補充はその増殖速度を増加させる役割を持っていたと考えている。

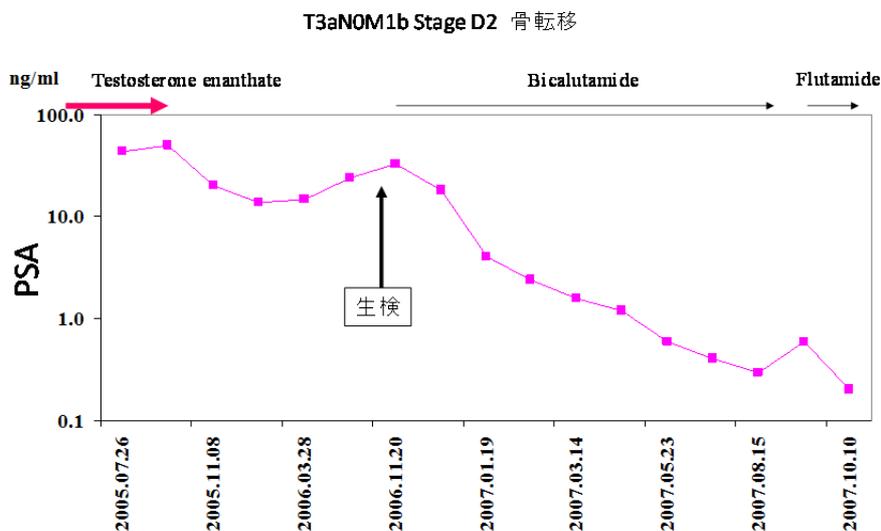


図3 症例の臨床経過

テストステロン補充療法中 PSA の上昇を認め、補充療法を中止。その後一時的に PSA の低下を認めたが、再上昇したため紹介となり、組織学的に前立腺癌が確定した。骨転移を有する進行症例であり、既に去勢状態であるため、抗男性ホルモン剤で治療し PSA の低下を認めた。

5. Intracrinology と前立腺癌のアンドロゲン依存性

前立腺癌のアンドロゲン依存性は血清中のアンドロゲンの状態と、前立腺組織内のアンドロゲンの状態、その受容体である AR との 3 者の相互関係が重要である⁶⁾。AR を介したシグナル伝達がホルモンナীবから去勢抵抗性の前立腺癌に対して重要であるが、リガンド供給の点では、副腎性アンドロゲン、LH-RH アナログ治療で抑えきれない T、そして前立腺癌細胞内で合成されるアンドロゲンが関与する。これらのリガンドはリガンドに依存した AR の活性化 (ligand-dependent AR activation) を引き起こす。一方 AR はリガンドである古典的ステロイドホルモン以外にも、サイトカインや成長因子をトリガーとした細胞内シグナル伝達系を介して AR のリン酸化などによる AR の活性化 (ligand-independent AR activation) をもたらす。そして、こうしたリガンドにも AR にも依存しない前立腺癌増殖 (both ligand and AR independent) が起こる。

臨床的には LH-RH アゴニスト単独治療後の PSA 再燃後に抗男性ホルモン剤を追加し PSA の低下を認めることや、先述した小児期に精巣摘除後、前立腺癌が発生した症例の病態など、リガンド供給側の因子として CRPC における ligand-dependent AR activation の役割が示される。Ligand-independent AR activation として IL-6 と前立腺癌の予後の関係などが示されており⁷⁾、その範疇に属すると思われる。非依存性は神経内分泌細胞などがあてはまる。CRPC に対する標準治療として存在するドセタキセルによる治療の効果を証明した TAX327 試験のサブ解析で、予後と PSA30%以上の低下が関連したことなどからも⁸⁾、AR を介した増殖が現状の CRPC 治療における中心的役割を果たしていることが分かる。そして、実際の症例では初期ホルモン療法に奏功する期間の長短や nadir の PSA 値が予後と関連していることなどから⁹⁾、このようなクローン集団はそれぞれの症例で overlap しながら存在し、それぞれのクローンの割合やバランスによって依存性が左右されてくると想定される。

6. 新規ホルモン製剤のメカニズムとその役割

平成 26 年 1 月現在、本邦ではアビラテロン、エンザルタミドといった新規ホルモン製剤が承認申請中である。アビラテロンは CYP17 阻害剤であり、精巣、副腎、前立腺癌細胞におけるアンドロゲン合成を阻害し、より強力な去勢効果をもたらす¹⁰⁾。ドセタキセル治療後ならびに化学療法前の症例で有効性が確認され欧米で使用されている¹¹⁾。またエンザルタミドは第 2 世代アンチアンドロゲンとしてリガンドの AR への親和性の向上、AR の核内移行阻害、DNA の結合阻害、共役因子のリクルートメント阻害といった多面的な作用によって、AR シグナル伝達阻害剤として位置づけられる¹²⁾。ドセタキセル後症例の有効性が示され¹³⁾、さらに化学療法前の効果もプレスリリースされた¹⁴⁾。

これらの薬剤はドセタキセルとの位置づけで開発された経緯があるが、おそらく、2 次内分泌療法としての役割を果たすと考えられる。そうした中で、ドセタキセルのような化学療法を優先して導入すべき症例の層別化が臨床的課題の一つとなる。NCCN ガイドラインでは急速進行症例、肝臓転移などがその範疇となっている¹⁵⁾。さらに、2 剤並びにドセタキセルを加えた 3 剤の至適使用順序も大きな課題となる。欧米から 2 剤のシーケンスに関するデータが発表され始めたが、今後さらに期待される。

7. おわりに

前立腺癌のアンドロゲン依存性は AR の役割・意義を中心にしてあらためてクローズアップされ、新規薬剤の開発と相まって、本邦でもこれから前立腺癌治療の重要なテーマとなる。アビラテロンやエンザルタミドの使用法などを検討する際に、その基礎的メカニズムを想定して組み立てていくことが、重要かつ必須となる。基礎研究の点でも、こうした新規ホルモン製剤に対する耐性メカニズムや AR に依存しないメカニズムの探索などがこれまで以上に求められる時代となる。この分野における基礎研究がさらに発展することが大いに期待される。

文献

- 1) Nishii M, Nomura M, Sekine Y, et al: Luteinizing hormone (LH)- releasing hormone agonist reduces serum adrenal androgen levels in prostate cancer patients: implications for the effect of LH on the adrenal glands. *J Androl* 33;Dec (6):1233-1238,2012.
- 2) Arai S, Miyashiro Y, Shibata Y, et al: Effect of castration monotherapy on the levels of adrenal androgens in cancerous prostatic tissues. *Steroids* 76:301-306,2011.
- 3) Shibata Y, Suzuki K, Arai S, et al: Impact of pre-treatment prostate tissue androgen content on the prediction of castration-resistant prostate cancer development in patients treated with primary androgen deprivation therapy. *Andrology* 1:505-511,2013.
- 4) Kosaka T, Miyajima A, Nagata H, et al: Human castration resistant prostate cancer rather prefer to decreased 5α -reductase activity. *Scientific Report* 3:1268,DOI;10.1038/srep01268,2013.
- 5) Arai S, Shibata Y, Nakamura Y, et al: Development of prostate cancer in a patient with primary hypogonadism: intratumoural steroidogenesis in prostate cancer tissues. *Andrology* 1,169-174,2013.
- 6) 鈴木和浩：CRPCの定義と発症メカニズム *泌尿器外科* 24(11);1707-1714,2011.

- 7) Nakashima J, Tachibana M, Horiguchi Y, et al: Serum interleukin 6 as a prognostic factor in patients with prostate cancer. Clin Cancer Res 6,Jul (7):2702-2706,2000.
- 8) Armstrong AJ, Tannock IF, de Wit R, et al: The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. Eur J Cancer 46; Feb (3): 517-525,2010.
- 9) Miyamoto S, Ito K, Miyakubo M, et al: Impact of pretreatment factors, biopsy Gleason grade volume indices and post-treatment nadir PSA on overall survival in patients with metastatic prostate cancer treated with step-up hormonal therapy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 15;Mar(1):75-86,2012.
- 10) de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med May26;364(21):1995-2005,2011.
- 11) Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med Jan10;368(2):138-148,2013.
- 12) Tran C, Ouk S, Clegg NJ, et al: Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. Science May8;324(5928):787-790,2009.
- 13) Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med Sep27; 367(13):1187-1197,2012.
- 14) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212991?term=enzalutamide&rank=27>
- 15) Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, et al: Prostate cancer, version 1.2014. J Natl Compr Canc Netw 11;Dec 1 (12):1471-1479,2013.