

187. 前立腺癌のがん幹細胞性に対するリプログラミング療法

小坂 威雄

Key words：前立腺癌，幹細胞，遺伝子ネットワーク，再プログラミング

慶應義塾大学 医学部 泌尿器科学教室

緒 言

日本における前立腺癌の罹患数は急激に伸びており，高齢化や食事の欧米化，PSA といった腫瘍マーカーの導入などによる診断技術の向上に伴い，今後も増加傾向が続くことが予想され，2020 年には男性悪性腫瘍罹患率 1 位となることが推定されている．現在，根治切除が不能な進行性・転移性前立腺癌に対しては薬物によって男性ホルモンを去勢域まで下げる内分泌療法が広く行われているが，その奏功期間は限られており，多くの症例において前立腺癌の再燃を認め，去勢抵抗性前立腺癌 (Castration Resistant Prostate Cancer: CRPC) と呼ばれる状態となり，その場合有効な手立てがなく，生命予後は極めて厳しい．CRPC は難治性で 2014 年に本邦でもアビラテロン，エンザルタミド，カバジタキセルと 3 つの新薬が使用できるようになったが，その有効性は極めて限定的であるため，CRPC に対する新規治療戦略は泌尿器科医に課せられた急務の課題である．我々は転移がんにおける転移・浸潤能獲得のプロセスと体細胞からの iPS 細胞誘導・獲得プロセスに類似性を見出し，既存薬剤を用いて転移・抗がん剤耐性前立腺癌の遺伝子ネットワークを初期がん，あるいは薬剤が感受性を有する段階に転換すること（リプログラミング・初期化）で新規治療応用ができないかと想定した¹⁻⁶⁾．転移性がん特有の遺伝子ネットワークの制御に有用な手段・薬剤がないため，この発想の意義の臨床への応用には至っていなかった．我々は難治性打開に向けた新たな視点として，CRPC が内包する遺伝子ネットワークを標的とする，という独創的概念を着想した．この概念は，京都大学山中教授らの 4 つの転写因子の導入による，最終分化型の体細胞から直接胚性幹細胞（ES 細胞）様の多能性幹細胞（induced pluripotent stem cell: iPS 細胞）誘導の報告と，Weinberg 博士らの低分化癌，転移癌の遺伝子発現は，多能性幹細胞様のそれと近似するとの報告，から我々が着想した．我々は，今までの先行研究において，がん幹細胞性に関連する遺伝子ネットワークの変化率と，既存のヒト臨床使用可能な化合物ライブラリーによる遺伝子発現ネットワークの変化率の相関に着目し，バイオインフォマティクスを融合してネットワークの再プログラミング・変換が理論的に可能な候補薬を，*in vitro*, *in vivo*において薬剤スクリーニングするという実験系を構築し，既存のヒト臨床使用可能な化合物を用いてその遺伝子ネットワークを初期化するためにバイオインフォマティクスを応用し主成分分析を統合して新規候補薬剤を絞り込むというスクリーニング系を確立した（文献 1）．そこで実際に本概念に基づいたヒト臨床応用可能な有望な抗がん剤併用薬のスクリーニングにて同定された薬剤を用いて臨床研究を計画し，当院の倫理委員会の承認のもと，臨床研究を計画し，CRPC 患者における安全性と有効性の評価を目的に患者エントリーを開始した．

方 法

当院において，去勢抵抗性前立腺癌に対してドセタキセル療法を施行中に進行を認め，ドセタキセル耐性化が認められた症例のうち以下の基準を満たす患者を対象として，リバビリンを併用して投与する臨床研究を計画し，当院の倫理委員会の承認を得た．

選択基準：1) 同意取得時に 30 歳以上 96 歳未満の患者．2) 同意説明文書に署名する意思があり，署名ができる患者．3) 病理組織学的に前立腺がんと診断された患者．4) 去勢抵抗性前立腺癌であることが確認され，ドセタキセル療法後に増悪した患者．増悪とは以下のいずれかを認めた場合：①血清 PSA の 2 回連続上昇，②画像診断における RECIST 判断による PD，③骨シンチ画像診断における転移病巣の明らかな拡大または新病巣の出現．5) 試験中に前立腺癌に対

する新規治療が計画されていない患者。6) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status が0 または1である患者。7) 研究責任医師、研究分担医師が12週以上の余命が期待できると判断した患者。8) 臨床検査値については基本的に CTCAE Grade 1 以下を基準と十分な血液、肝臓及び腎機能を有する患者など。

除外基準：1) リバビリンの成分または他の抗ウイルス薬（アシクロビル、ガンシクロビル、ビダラビン等）に対し過敏症の既往のある患者で、試験責任医師が不適当と判断した患者。2) 前立腺癌以外で重篤な合併症を有する患者。3) 活動性の重複癌を有する患者。4) 現在他の治験に参加している患者。5) その他、責任医師、分担医師が不適当と判断した患者など。

主要評価項目及び主な副次評価項目について有効性：PSA 効果：30%以上の減少、奏効率（測定可能病変を有する場合）RECIST に従い評価安全性：身体所見、臨床検査、有害事象とし、副次目的：全生存期間（OS）、疾患特異的生存期間（CSS）、無増悪生存期間（PFS）、血液・尿中マーカーの変化とした。

結 果

現在までに合計5例（年齢64-82、中央値73歳）が本試験に登録された。全例、前立腺癌診断時のGSは8以上、初期治療としてホルモン療法が施行され、3種類以上の経口ホルモン製剤が使用されていた。CRPC診断の後にDOCレジメンによる化学療法が全例施行され、DOC投与サイクルは中央値（範囲）31（4-47）サイクルで本試験登録時のベースライン時のPSAは中央値、平均値（範囲）53.1, 155.5（5.1-370.5）ng/mlであった。DOC最終投与からRIB併用DOC療法開始までの期間中央値は1.5月と急速に進行を認める症例群であった。

有効性：投与サイクルの中央値（範囲）は7（3-8）サイクルであった。3例に低下を認め、うち2例（40%）においてPSAが30%以上低下した。1例に骨盤骨の骨転移巣の消失を認めた。追跡期間の中央値は8月、無増悪生存期間の中央値（範囲）は6（3-8）月であり、同様の患者群をヒストリカルコントロールとして比較した場合に有意に増悪期間を延長していた。安全性：1サイクルのRIB投与後に有害事象なく、全例がDOCを投与開始でき、その後有害事象による中止例は認めなかった。有害事象はほとんどG2以下で有害事象による中止例は認めなかった。

考 察

今回我々は、我が国の日常臨床において、ヒトC型肝炎に対する抗ウイルス薬として臨床上広く使用され、安全性が既に確立されているリバビリンが、ドセタキセル療法抵抗性・去勢抵抗性前立腺癌に対し有用性を示す薬剤であることを見出したが、リバビリンは、ヒトC型肝炎に対しインターフェロン療法との併用薬として既に臨床上使用されている安全性の確立された薬剤であるため、他に治療法のないドセタキセル抵抗性・去勢抵抗性前立腺癌に対し、比較的円滑に導入が可能な新規薬剤であり、ドセタキセル療法との併用薬として大変有用な治療戦略となり得ると考える。実際、本研究に置いて、動物実験で得られたPOCを裏付けるデータが得られたため、今後さらに症例を集積して検討を進めていきたいと考えている。

難治性前立腺癌に対する遺伝子ネットワークの初期化・再プログラム化

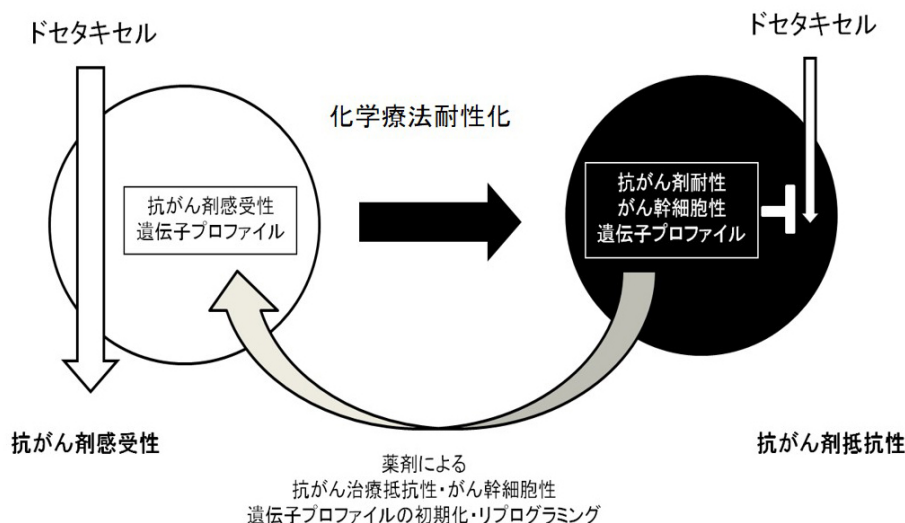


図1. リプログラミング療法.
遺伝子発現プロファイルを標的とした新規治療戦略.

共同研究者

本研究の共同研究者は慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室の前田高宏、長田浩彦、吉峰俊輔、篠島利明、水野隆一、篠田和伸、森田伸也、菊地栄次、宮嶋 哲、大家基嗣、および同病理学教室の三上修二である。

文 献

- 1) Kosaka, T., Nagamatsu, G., Saito, S., Oya, M., Suda, T. & Horimoto, K. : Identification of drug candidate against prostate cancer from the aspect of somatic cell reprogramming. *Cancer Sci.*, **104** : 1017-1026, 2013.
- 2) Kosaka, T., Miyazaki, Y., Miyajima, A., Mikami, S., Hayashi, Y., Tanaka, N., Nagata, H., Kikuchi, E., Nakagawa, K., Okada, Y., Sato, Y. & Oya, M. : The prognostic significance of vasohibin-1 expression in patients with prostate cancer. *Br. J. Cancer*, **108** : 2123-2129, 2013.
- 3) 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.*, **191** : 227-234, 2014.
- 4) Shigeta, K., Kosaka, T., Yazawa, S., Yasumizu, Y., Mizuno, R., Nagata, H., Shinoda, K., Morita, S., Miyajima, A., Kikuchi, E., Nakagawa, K., Hasegawa, S. & Oya, M. : Predictive factors for severe and febrile neutropenia during docetaxel chemotherapy for castration-resistant prostate cancer. *Int. J. Clin. Oncol.*, in press
- 5) Kosaka, T., Miyajima, A., Yasumizu, Y., Miyazaki, Y., Kikuchi, E. & Oya, M. : Limited *in vitro* efficacy of CYP17A1 inhibition on human castration resistant prostate cancer. *Steroids*, **92** : 39-44, 2014.
- 6) Kosaka, T. & Oya, M. : Molecular targeting drug of kinase inhibitors for castration resistant prostate cancer. *Nihon Rinsho*, **72** : 2186-2192, 2014.