

特集：腎疾患における分子標的薬

腎細胞癌に対する分子標的薬

—mTOR(哺乳類ラパマイシン標的蛋白質)阻害薬—

Role of mTOR inhibition in the treatment of metastatic renal cell carcinoma

水野隆一 宮嶋 哲 大家基嗣

Ryuichi MIZUNO, Akira MIYAJIMA, and Mototsugu OYA

要 旨

進行性腎細胞癌に対する分子標的薬の出現によって腎細胞癌に対する薬物治療は大きく変化した。腎細胞癌のなかで最も頻度の高い淡明細胞癌は豊富な血管新生を特徴としており、血管新生経路をターゲットとした分子標的治療は、新たな治療法として臨床の現場で受け入れられている。mTOR 阻害薬に分類されるエベロリムス、テムシロリムスは異なる経路をターゲットとした分子標的薬であり、わが国においても 2010 年に腎細胞癌に対して使用できるようになった。mTOR 阻害薬には直接の抗腫瘍効果に加えて血管新生抑制効果があると考えられており、第Ⅲ相国際共同臨床試験では有意な生存期間の延長が確認されている。エベロリムスに伴う有害事象としては口内炎、発疹、貧血、疲労、間質性肺疾患および感染症などが確認されている。症例の蓄積により、腎細胞癌に対する分子標的治療のなかでの mTOR 阻害薬の役割が明らかになっていくものと期待される。

緒 言

分子標的薬の出現によって進行性腎細胞癌の治療戦略は大きく変化した。腎細胞癌の増殖のメカニズムあるいは血管新生に関する研究の発展によって、腎細胞癌においては von Hippel Lindau (VHL) 遺伝子の変異や低酸素誘導因子 (HIF)、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) などが血管新生に寄与していることが明らかになり、VHL/HIF/VEGF 経路を標的とした分子標的治療が急速に発展することとなった。

ソラフェニブやスニチニブといったチロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) は、腫瘍血管の新生を抑制することで抗癌作用を有し、また、実際に多くの症例に対して治療効果を示した。しかしながら、これらの TKI を用いた分子標的治療を行っても多くの症例でいずれ治療抵抗性となることが明らかとなり、mammalian target of rapamycin (mTOR ; 哺乳類ラパマイシン標的蛋白質) を選択的に阻害する mTOR 阻害薬が臨床の現場に登場した。わが国においても内服薬のエベロリムスと注射薬のテムシロリムスが 2010 年に腎細胞癌に対して使用できるようになっている。本稿では mTOR 阻害薬の作用機序や今後の展望などについて解説していく。

ラパマイシンと mTOR

エベロリムスとテムシロリムスはいずれもラパマイシン誘導体である。ラパマイシン (シロリムス) はイースター島 (現地名 Rapa Nui) の土壌から採取された放線菌から発見されたマクロライド系抗生物質であり、抗真菌薬として研究されていた。ラパマイシンがターゲットとする蛋白を target of rapamycin (TOR ; ラパマイシン標的蛋白質) と呼び、哺乳類における TOR を mTOR と総称する。ラパマイシンとその誘導体はまず 12 kDa の細胞質蛋白質である FKBP12 と結合し、複合体を形成する。この複合体が mTOR 活性を抑制する。ラパマイシンは強力な免疫抑制作用を有しており、シクロスポリン A やタクロリムスに次ぐ第 3 の免疫抑制薬として臓器移植に使用されるようになっていく。タクロリムスとラパマイシンはいずれも FKBP12 と結合して最終的にリンパ球の活性化を抑制するが、その複合体がターゲットとするのはタクロリムスがカルシニューリン、ラパマイシンが mTOR である。ラパマイ

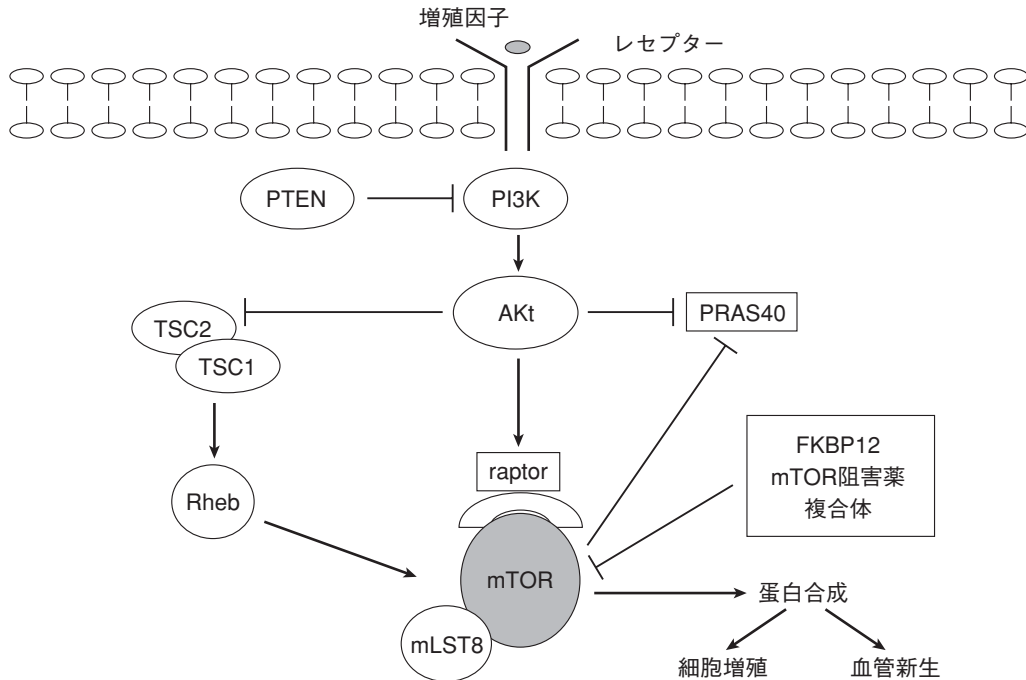


図 1 腎細胞癌における mTOR 経路による細胞増殖と血管新生

mTOR は細胞増殖のみならず血管新生をも促進する。mTOR 阻害薬-FKBP12 複合体は mTOR 複合体を阻害する。矢印が促進を示す。

シンにはまた、細胞周期の進行を抑制し細胞増殖を阻害する作用があることから、薬剤溶出性ステントとしても用いられている。ラパマイシン研究の発展から、その誘導体であるエベロリムスやテムシロリムスの開発に至っている。

PI3K/Akt/mTOR 経路

mTOR は細胞質において細胞のシグナル伝達系の中心に存在する約 290 kDa の巨大蛋白質であり、セリンスレオニンキナーゼに分類される。細胞の分裂や成長、生存における調節因子としての役割を果たしており、主に細胞の増殖生存シグナルである PI3K/Akt 経路によって制御されている。mTOR の活性化の結果、蛋白質合成が促進されて細胞増殖や細胞周期の進展、血管新生などが誘導される(図 1)。mTOR は異なる 2 つの複合体として細胞質に存在することが現在わかっている。1 つはラパマイシンに感受性を示し、mTOR, Raptor, mLST8(GβL)から構成される mTOR 複合体 1(mTORC1)、もう 1 つは、ラパマイシン非感受性で、mTOR, Rictor, mLST8, SIN1 から構成される mTOR 複合体 2(mTORC2)である。ラパマイシン-FKBP12 複合体は mTORC1 のみに結合し阻害するが、mTORC2 には結合できない。そのため、ラパマイシン誘導体である mTOR 阻

害薬は mTORC1 にのみ効果がある¹⁾。mTOR の下流シグナルで明らかになっているのは S6 キナーゼ(S6K)と 4E-BP であり、いずれも蛋白質の翻訳に関与している。活性化された S6K は S6 リボゾーム蛋白質などの活性化を通じてサイクリン D1 や c-Myc, HIF などの蛋白質合成を開始し、細胞分裂、細胞増殖、血管新生などを促進する。また、PI3K/Akt 経路ではこの経路の負の制御因子である phosphatase and tensin homolog (PTEN) も重要な役割を担っている。

腎細胞癌と PI3K/Akt/mTOR 経路

多くのヒト癌細胞において、mTOR の活性化によって癌細胞の増殖、アポトーシスの抑制、血管新生などが亢進し、腫瘍の増大・転移が促進されていることが明らかにされている。さまざまな種類の癌細胞で mTOR の上流因子である PI3K の活性亢進や Akt の発現増強、恒常的活性化が報告されている。腎細胞癌においても Akt の発現増強などが報告されており、恒常的活性化例は予後不良とされる²⁾。一方、PI3K/Akt 経路の負の制御因子である PTEN の変異は前立腺癌などの多くの癌で報告されている。腎細胞癌における PTEN の欠失や変異の報告は散見される程度ではあるものの、PTEN の発現低下が Akt の活性化に関与して

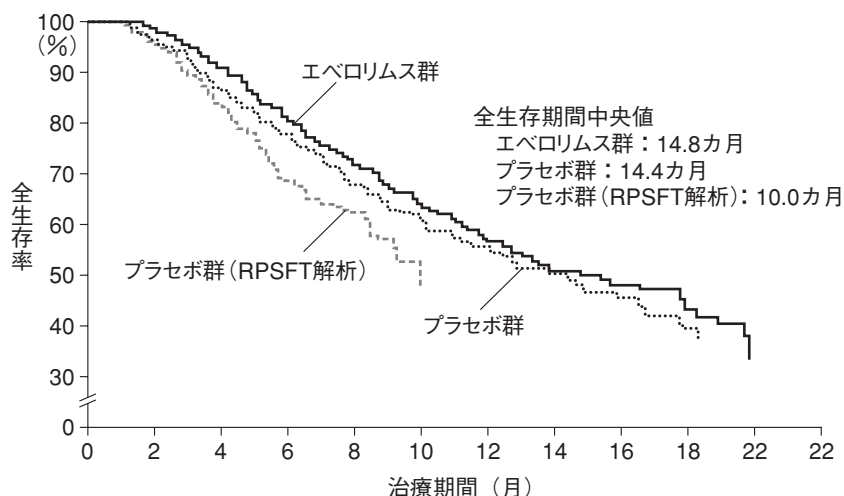


図 2 RECORD-1 試験における OS

エベロリムス群、プラセボ群、および時間依存型共変量解析を用いてクロスオーバー症例の影響を補正したプラセボ群を示す。(文献 7 より引用)

いることが示唆されている^{3,4)}。このように、腎細胞癌においては PI3K/Akt/mTOR 経路の活性化から腫瘍増殖が起こっていることが明らかにされており、mTOR 阻害薬によって腫瘍細胞を直接抑制するという分子標的治療は理にかなっている。腎細胞癌で最も頻度の高い淡明細胞癌においては、VHL 遺伝子の異常から VHL 蛋白のユビキチンリガーゼとしての機能が阻害され、HIF の分解が阻害されていることが明らかとなっている⁵⁾。転写因子である HIF の恒常的活性化から VEGF などが誘導され、血管内皮細胞上に存在する VEGF 受容体(VEGFR)に作用して血管内皮細胞の増殖が起こるのが腫瘍血管新生のメカニズムである。TKI(ソラフェニブ、スニチニブなど)がこの経路をターゲットとしていることは上記の理論に基づいているわけであるが、mTOR の阻害によっても HIF の発現と VEGF の分泌が減少して血管新生が抑制されることが示唆されており、mTOR 阻害薬には直接の抗腫瘍効果に加えて血管新生抑制効果があると考えられている。

1. エベロリムス

エベロリムス(商品名アフィニトール[®])は抗悪性腫瘍薬として国内で最初に承認された経口 mTOR 阻害薬であり、根治切除不能または転移性の腎細胞癌に対する治療薬として 2010 年 4 月より発売され、現在広く国内で治療薬として用いられている。エベロリムスの低用量製剤(商品名サーティカン[®])も免疫抑制薬として臨床の現場で使用されている。

エベロリムスは FK506 結合蛋白質-12 と複合体を形成し、さらには mTOR に結合して細胞増殖シグナルを阻害す

る。このような腫瘍細胞の増殖抑制作用に加え、エベロリムスには HIF を介する血管新生を阻害することによる抗腫瘍効果もあると考えられている。進行性腎癌に対するエベロリムスの有効性と安全性を検証するため、第Ⅲ相国際共同臨床試験として RECORD-1 (Renal Cell cancer treatment with Oral RAD001 given Daily) 試験が行われた。この試験は評価可能病変を有する VEGFR-TKI 治療で進行した転移性腎癌患者 416 例を対象としており、エベロリムス+支持療法(best supportive care : BSC)群とプラセボ+BSC 群に 2 対 1 で割り付けたうえで、28 日サイクルの連日経口投与を行って比較している⁶⁾。中間解析で、エベロリムス+支持療法群で有意な無増悪生存期間(progression-free survival : PFS)の改善がみられたため、クロスオーバーが認められている。標的病変の最長径の和がベースラインより減少した症例は、プラセボ群で 13%であったのに対しエベロリムス群で 58%であったと報告されている。PFS は、エベロリムス群 4.90 カ月に対してプラセボ群 1.87 カ月であり、エベロリムス群で有意に PFS の延長が確認されている。ハザード比が 0.33(95%信頼区間 0.25~0.43)であることから、エベロリムス群で死亡や増悪のリスクが 67%低下していることがわかる。一方全生存期間(overall survival : OS)は、エベロリムス群 14.8 カ月に対してプラセボ群 14.4 カ月であり、両群間で有意差を認めていない。しかしながらプラセボ群の 112 例(81%)がクロスオーバーしているため、時間依存型共変量解析を用いてクロスオーバーした症例の影響を補正した場合、プラセボ群の OS は 10.0 カ月と計算される⁷⁾(図 2)。

現在、米国では遺伝性疾患である結節性硬化症(tuberous sclerosis : TS)に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫(subependymal giant cell astrocytoma : SEGA)および腎血管筋脂肪腫(angiomyolipoma)に対する治療薬としてエベロリムスが新たに承認されるなど、他疾患への適応拡大が進んでいる。わが国では2011年12月に進行膵神経内分泌腫瘍(pancreatic neuroendocrine tumors : pNET)への適応拡大が承認された。

2. テムシロリムス

テムシロリムスはラパマイシン誘導体のジヒドロエステル化合物であり、静脈内投与可能なmTOR阻害薬である。インフュージョンリアクションの予防のため、抗ヒスタミン薬などとともに投与される。テムシロリムスはエベロリムスと同様に、mTORの阻害によって腫瘍細胞の増殖抑制と血管新生を抑制し、最終的に抗腫瘍効果を示すと考えられている。

テムシロリムスに関する第Ⅲ相国際共同臨床試験は、リスク分類でPoor risk群に分類され、かつ治療歴のない進行性腎細胞癌の症例を対象として行われた。この試験では626例の進行性腎細胞癌の症例におけるテムシロリムス単独群とテムシロリムス/IFN併用群、IFN単独群の3群の効果が比較され、テムシロリムス群(10.9カ月)のOSがIFN群(7.3カ月)と比較して有意に改善していることが示された($p=0.0083$)⁸⁾。この試験では93.8%の症例において有害事象が観察された。主な有害事象としては、無力症、発疹、貧血、悪心、高脂血症、食欲不振、高コレステロール血症、口内炎、粘膜炎などであった。また重大な副作用として、間質性肺炎などが認められている。テムシロリムスの基本投与スケジュールは7日毎の静脈内投与となっている。来院回数が増えるというデメリットがある反面、服薬コンプライアンスが悪い症例に対しては有用である。本剤はEU各国などで再発/難治性マントル細胞リンパ腫に対する適応で承認が得られている。

mTOR 阻害薬の副作用

分子標的薬の副作用のパターンは従来の抗癌薬と比較するとだいぶ異なっている。mTOR阻害薬による治療に伴い出現する有害事象はTKIのものとプロファイルが異なる。主な副作用は口内炎、発疹、貧血、疲労などである。口内炎の予防のためには、mTOR阻害薬の投与前に歯科を受診してもらい、齲歯の治療やブラッシング指導などを前もって行い、口腔内の清潔に努める。注意を要する副作用とし

て、肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤などの間質性肺疾患や感染症があげられている。日本人でのエベロリムス投与症例では、間質性肺疾患の発症率が高い可能性が示唆されている⁹⁾。しかしながら、間質性肺疾患が発症しても一時休業のみで改善するケースがほとんどである。Grade3の重篤な間質性肺炎が発症しても、休業とステロイド投与によってほとんどの症例でコントロール可能である¹⁰⁾。そのため、呼吸器内科医と協力し、臨床症状、画像所見のみならずKL-6値なども参考にして、間質性肺疾患の発症や増悪を早期発見することが重要であると考えられる。一方で、mTOR阻害薬による治療中に間質性肺疾患が発症した症例では、病勢のコントロールが良好な傾向があることが報告されている¹¹⁾。

今後の展望

分子標的薬の登場により、進行性腎細胞癌治療の選択肢は広がった。今後は、どの症例にどの薬剤を使用するのが良いかといったことを検討していく必要がある。他の癌種においては、分子標的薬の治療効果を予測する因子が明らかにされ、分子標的治療の適応が明確にされているものもある。例をあげると、進行非小細胞肺癌治療に用いられているゲフィチニブ(商品名イレッサ[®])は、上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子変異を認める患者に優れた効果を示すことが明らかにされている¹²⁾。同様に、転移性大腸癌に用いられるセツキシマブ(商品名アービタックス[®])は、KRAS遺伝子変異がない野生型に効果が期待できることが報告されている¹³⁾。

このように、分子標的治療に対する反応の指標として客観的に測定・評価される項目、すなわちバイオマーカーに関する研究が現在数多く行われており、今後さらに活発化していくものと期待される¹⁴⁾。進行性腎細胞癌の治療効果を予測するようなバイオマーカーの候補はいくつか見つかったりはいるが、現在はマーカーの探索段階であると言える。治療前のLDH値やコレステロール値などがテムシロリムスの治療効果を予測する因子である可能性が報告されている^{15,16)}。

今後のバイオマーカー研究の進歩によって進行性腎細胞癌に対する分子標的治療が更なる発展を遂げていくことが期待される。

文 献

1. Efeyan A, Sabatini DM. mTOR and cancer : many loops in one pathway. *Curr Opin Cell Biol* 2010 ; 22 : 169-176.
2. Horiguchi A, Oya M, Uchida A, Marumo K, Murai M. Elevated Akt activation and its impact on clinicopathological features of renal cell carcinoma. *J Urol* 2003 ; 169 : 710-713.
3. Kondo K, Yao M, Kobayashi K, Ota S, Yoshida M, Kaneko S, Baba M, Sakai N, Kishida T, Kawakami S, Uemura H, Nagashima Y, Nakatani Y, Hosaka M. PTEN/MMAC1/TEP1 mutations in human primary renal-cell carcinomas and renal carcinoma cell lines. *Int J Cancer* 2001 ; 91 : 219-224.
4. Hara S, Oya M, Mizuno R, Horiguchi A, Marumo K, Murai M. Akt activation in renal cell carcinoma : contribution of a decreased PTEN expression and the induction of apoptosis by an Akt inhibitor. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 928-933.
5. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 1999 20 ; 399(6733) : 271-275.
6. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A ; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008 9 ; 372(9637) : 449-456.
7. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A ; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010 15 ; 116 : 4256-4265.
8. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 31 ; 356 : 2271-2281.
9. Tsukamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, Hamamoto Y, Maruoka M, Fujimoto H, et al. Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma : subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1. *Jpn J Clin Oncol* 2011 41 : 17-24.
10. Mizuno R, Asano K, Mikami S, Nagata H, Kaneko G, Oya M. Patterns of interstitial lung disease during everolimus treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2012 42 : 442-446.
11. Dabydeen DA, Jagannathan JP, Ramaiya N, Krajewski K, Schutz FA, Cho DC, Pedrosa I, Choueiri TK. Pneumonitis associated with mTOR inhibitors therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma : Incidence, radiographic findings and correlation with clinical outcome. *Eur J Cancer* 2012 Apr 5. [Epub ahead of print]
12. Toyooka S, Kiura K, Mitsudomi T. EGFR mutation and response of lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2136.
13. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, D'Haens G, Pintér T, Lim R, Bodoky G, Roh JK, Folprecht G, Ruff P, Stroh C, Tejpar S, Schlichting M, Nippgen J, Rougier P. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1408-1417.
14. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, Eigl BJ, Ruether JD, Cheng T, North S, Venner P, Knox JJ, Chi KN, Kollmannsberger C, McDermott DF, Oh WK, Atkins MB, Bukowski RM, Rini BI, Choueiri TK. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents : results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5794-5799.
15. Lee CK, Marschner I, Simes J, Voysey M, Egleston BL, Hudes G, de Souza PL. Increase in cholesterol predicts survival advantage in renal cell carcinoma patients treated with temsirolimus. *Clin Cancer Res* 2012 Apr 3. [Epub ahead of print]
16. Armstrong AJ, George DJ, Halabi S. Serum lactate dehydrogenase (LDH) as a biomarker for survival with mTOR inhibition in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 15s. (Suppl ; abstr 4631).