

特集：分子標的薬と腎疾患

# 腎臓癌における分子標的薬治療

Targeted therapy for renal cell carcinoma

寺井一隆\*<sup>1</sup> 堀江重郎\*<sup>2</sup>

Kazutaka TERAJ and Shigeo HORIE

## 腎癌の疫学

腎細胞癌は成人の腎原発悪性腫瘍のほとんどを占め、欧米では全悪性腫瘍の2～3%、わが国では1～2%を占めている。近年わが国における腎細胞癌の罹患率は10万人当たり、1997年には男性で7.1人、女性で3.1人、2002年には男性で8.2人、女性で3.1人となっている。また、腎細胞癌の多くは腹部超音波検査などにおいて偶然発見される偶発癌が多いものの、一方、診断時に局所進行癌または転移を有する症例は依然として約20～40%であるとされている<sup>1)</sup>。

## 病理学的分類

腎細胞癌の約75%は淡明細胞癌 (clear cell type RCC) である。現在、一般的には2004年のWHOによる腎腫瘍分類が診断に用いられているが、2012年に国際泌尿器病理学会専門調査委員会より表1に示すような分類が提示された。この分類では、管状嚢胞腎細胞癌、後天性腎嚢胞関連腎細胞癌、淡明細胞(腺管)乳頭状腎細胞癌、MiT 家族性転座腎細胞癌(特にt(6;11)腎細胞癌)、遺伝性平滑筋腺症-腎細胞癌症候群の5つの疾患単位を分類体系に加えている<sup>2)</sup>。

### 淡明細胞癌 (clear cell RCC : ccRCC)

腎悪性腫瘍の約75%を占める。発生母地は近位尿細管上皮細胞で、病理学的には明るい細胞質を持つのが特徴である<sup>3)</sup>。近位尿細管や神経細胞などで高発現する、von-Hippel-Lindau 病の責任遺伝子である *VHL* 遺伝子が<sup>4)</sup>、ccRCC の過半数で遺伝子変異を起こしているか、またはプロモータ領域の過剰メチル化を認める<sup>5)</sup>。図1に示すように、この遺

伝子の遺伝子産物 *VHL* はユビキチンリガーゼとして機能し、正常酸素分圧時には低酸素反応誘導転写因子 (hypoxia inducible factor : HIF) 1 $\alpha$ , HIF2 $\alpha$  をユビキチン化する。これによって hypoxia-inducible factors (HIFs) はプロテアゾームを介して、分解される。すなわち、*VHL* は正常酸素分圧下で不要な低酸素反応が生じるのを抑制している。ccRCC においては *VHL* 遺伝子に異常が生じている結果、HIFs が分解されず、恒常的に低酸素反応が進行してしまう。HIFs が転写を誘導する遺伝子産物として血管内皮細胞増殖因子

表1 ISUP Vancouver Classification of Renal Cell Neoplasia

|                                    |
|------------------------------------|
| 腎腫瘍                                |
| 乳頭状腺腫                              |
| オンコサイトーマ                           |
| 淡明細胞癌                              |
| 多嚢胞性腎細胞癌                           |
| 乳頭状腎細胞癌                            |
| 嫌色素性腎細胞癌                           |
| Hybrid oncocytic chromophobe tumor |
| 集合管癌 (Belini 管癌)                   |
| 腎髄質癌                               |
| Mit 家族性転座腎細胞癌                      |
| Xp11.2 転座型腎細胞癌                     |
| t(6;11) 腎細胞癌                       |
| 神経芽腫随伴腎細胞癌                         |
| 腎粘液管状紡錘細胞癌                         |
| 管状嚢胞腎細胞癌                           |
| 後天性腎嚢胞関連腎細胞癌                       |
| 淡明細胞(腺管)乳頭状腎細胞癌                    |
| 遺伝性平滑筋腺症-腎細胞癌症候群                   |
| 腎細胞癌分類不能                           |

\*<sup>1</sup> 帝京大学医学部付属病院泌尿器科

\*<sup>2</sup> 順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学

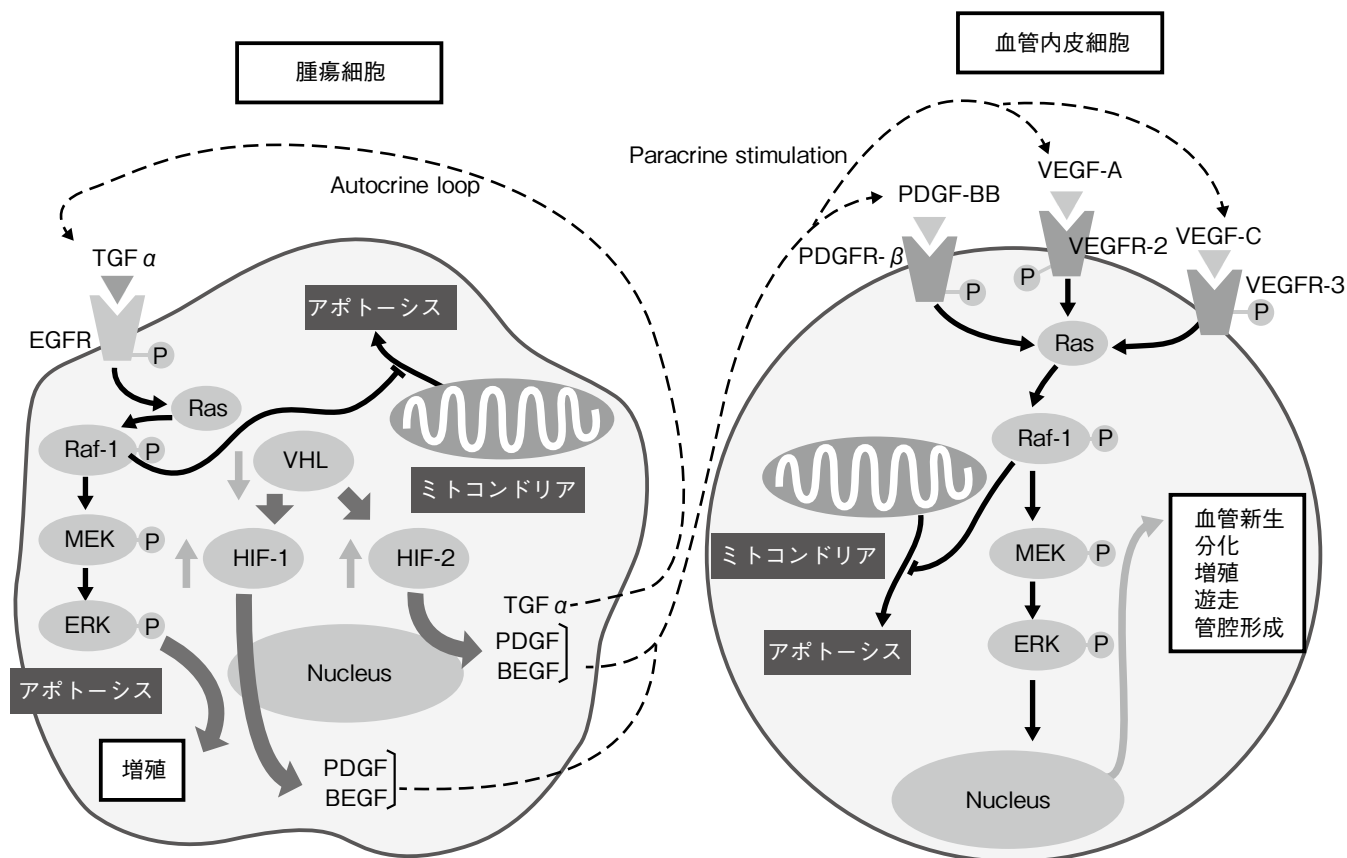


図1 腎癌における血管新生、腫瘍増殖メカニズム  
(文献6より引用, 改変)

(vascular endothelial growth factor : VEGF)がある。腎癌細胞では VEGF-R を介して MAP キナーゼのシグナル伝達が活性化され、血管新生や細胞増殖が亢進している<sup>6)</sup>。VHL のほかにも、3 番染色体短腕上にある *PBRM1*, *SETD2*, *BAP1* の3つの癌抑制遺伝子の遺伝子異常が多くの割合で認められている(表2)<sup>7)</sup>。

**乳頭状腎細胞癌(papillary RCC : pRCC)**

腎悪性腫瘍のうち2番目に多く約10%を占める。発生母地は近位尿細管上皮細胞で、病理学的には大部分を乳頭状組織構築が占める RCC と定義されている。CT 画像的には境界明瞭な乏血管性腫瘍である。腫瘍細胞の異形性により type 1, type 2 に分類され、核異形度の強い type 2 のほうが予後不良とされている<sup>3)</sup>。

**嫌色素性腎細胞癌(chromophobe RCC : chRCC)**

腎悪性腫瘍の約5%を占める。発生母地は集合管介在細胞とされており、組織学的には、大型多角形腫瘍細胞の敷石上あるいは腺管上構築から成る。画像所見としては ccRCC のほか、良性腫瘍であるオンコサイトーマが鑑別診

断となる。

**分子標的薬による転移性腎癌の治療**

転移性腎癌の治療は分子標的薬の登場により大きく進歩し、生存率は大きく延長した。以前はインターフェロンα(IFNα)、インターロイキン2(IL2)による免疫療法が唯一効果のある治療であったが、奏効率は20%に満たない状態であった。腎細胞癌は、腫瘍の増殖や進展、血管新生のメカニズムに、VEGFとその受容体(VEGF-R)、HIFsとAktの活性化がかかわっていることが明らかとなり、そのシグナル伝達を阻害することにより腫瘍の増殖や進展を抑制する分子標的薬治療が行われるようになった。わが国では2008年にソラフェニブが登場して以来、図2に示すように2014年までに6剤が適応となっている。これらの薬剤はそれぞれの臨床試験に基づき、その適応が国内外のガイドラインに記載されている。

表2 次世代シーケンサーによる検索で腎細胞癌における遺伝子異常とその頻度

| Study                    | n   |   |
|--------------------------|-----|---|
| ccRCC                    |     |   |
| TCGA (2013)              | 417 | <i>VHL</i> (52.3), <i>PBRM1</i> (32.9), <i>SETD2</i> (11.5), <i>KDM5C*</i> (6.7), <i>PTEN</i> (4.3), <i>BAP1</i> (10.1), <i>MTOR</i> <sup>‡</sup> (6.0), <i>PI3CA</i> <sup>‡</sup> (2.9), <i>ARID1A</i> (2.9), <i>TP53</i> (2.2), <i>SLITRK6</i> (1.7), <i>MST1</i> (1.4), <i>NFE2L2</i> (1.4), <i>ZNF800</i> (1.4), <i>NPNT</i> (1.4), <i>BTNL3</i> (1.2), <i>TXNIP</i> (1.2), <i>CCNB2</i> (1.2), <i>RHEB</i> (1.0), <i>TCEB1</i> (0.7) |
| Dalgiljesh et al. (2010) | 342 | <i>VHL</i> (51.5), <i>KMT2D</i> <sup>§</sup> (3.8), <i>SETD2</i> (4.4), <i>KDM6A</i> <sup>  </sup> (3.2), <i>KDM5C*</i> (3.5), <i>ZUBR1</i> (2.6), <i>CSMD3</i> (2.1), <i>ITPR2</i> (1.5), <i>USP24</i> (1.5), <i>NF2</i> (1.5), <i>ADAMTS18</i> (1.5), <i>COL14A1</i> (1.2), <i>ATM</i> (1.2), <i>HIF1A</i> (0.9), <i>DDX23</i> (0.9), <i>PTPRJ</i> (0.9), <i>RNF123</i> (0.9), <i>RECQL5</i> (0.9)                                      |
| Arai et al. (2014)       | 67  | <i>VHL</i> (53.7), <i>PBRM1</i> (32.8), <i>TTN</i> (17.9), <i>KDM5C*</i> (11.9), <i>MUC16</i> (9.0), <i>CUBN</i> (9.0), <i>SETD2</i> (9.0), <i>ABCA13</i> (7.5), <i>BIRC6</i> (7.5), <i>GCN1L1</i> (7.5), <i>HERC2</i> (7.5), <i>BAP1</i> (6.0), <i>KIAA010</i> (6.0), <i>MTOR</i> <sup>‡</sup> (6.0), <i>SPTBN1</i> (6.0), <i>SPTA1</i> (6.0), <i>CADM2</i> (6.0), <i>ERC2</i> (6.0), <i>ADAM23</i> (4.5), <i>AKAP9</i> (4.5)            |
| pRCC                     |     |   |
| Durinck et al. (2014)    | 67  | <i>MET</i> <sup>‡</sup> (17.4), <i>SLC5A3</i> (8.7), <i>NF2</i> (4.3), <i>PNKD</i> (4.3), <i>CPQ</i> (6.5), <i>LRP2</i> (13.0), <i>CHD3</i> (4.3), <i>SLC9A3</i> (4.3), <i>SETD2</i> (6.5), <i>CRTC1</i> (4.3), <i>ABHD8</i> (4.3), <i>SPAG9</i> (6.5), <i>TSHZ2</i> (4.3), <i>GSK3A</i> (4.3), <i>ARID1A</i> (4.3)   |
| chRCC                    |     |   |
| Durinck et al. (2014)    | 49  | <i>TP53</i> (21.3), <i>PTEN</i> (6.4), <i>FAAH2</i> (4.3), <i>PDHB</i> (4.3), <i>PDXDC1</i> (4.3), <i>ZNF765</i> (4.3), <i>SMYD4</i> (4.3), <i>PRKAG2</i> (4.3), <i>KIAA1731</i> (6.4), <i>ARID1A</i> (4.3), <i>ABHD3</i> (4.3)   |

\**KDM5C* is also known as *JARID1C*. † Small molecule inhibitor for gene product approved or available in oncologic clinical trials. § *KMT2D* is also known as *MLL2*. || *KDM6A* is also known as *UTX*.

Abbreviations : ccRCC : clear-cell renal cell carcinoma, chRCC : chromophobe renal cell carcinoma, pRCC : papillary renal cell carcinoma, TCGA : The Cancer Genome Atlas (文献7より引用)

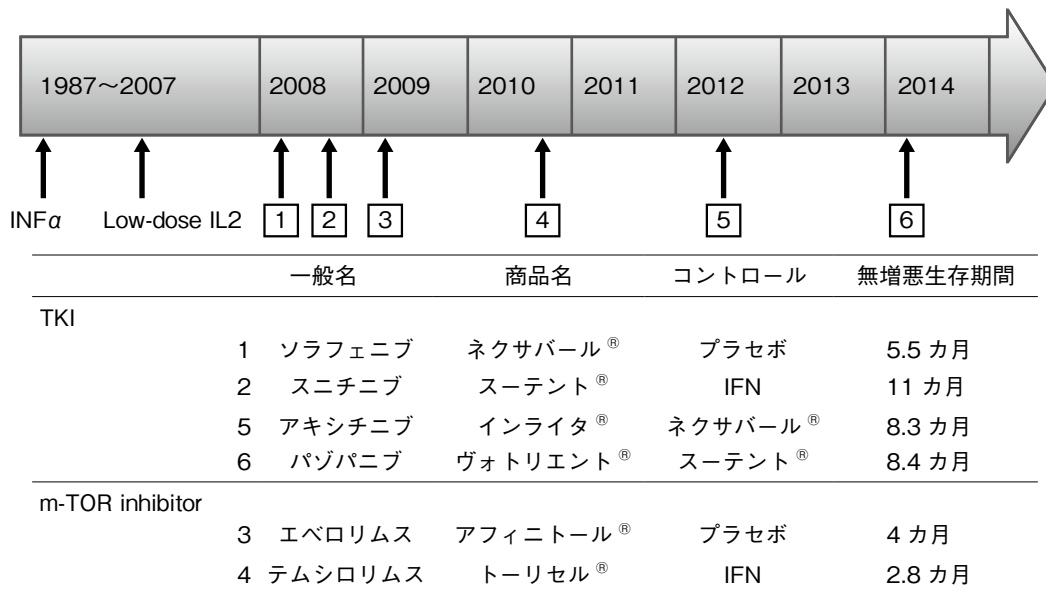


図2 腎細胞癌に対する分子標的薬の歴史

### ソラフェニブ (sorafenib)

わが国において初めて腎細胞癌に適応となった分子標的薬である。腫瘍増殖および血管新生のマルチキナーゼ阻害薬であり、VEGFや血小板由来成長因子(platelet-derived growth factor : PDGF)受容体などをターゲットとする薬剤

である。第Ⅲ相無作為二重盲検プラセボ対照試験において、overall survival(OS)をエンドポイントとして実施されたTARGET試験にて、プラセボの無増悪生存期間(progression free survival : PFS)の中央値が2.8カ月であったのに対して、ソラフェニブは5.5カ月と有意に延長した<sup>8)</sup>。有害事象とし

では、下痢、発疹、倦怠感、手足症候群などの頻度が高い。長期間の治療により肝疾患やネフローゼ症候群も認める。

### スニチニブ (sunitinib)

VEGF 受容体, PDGF 受容体などをターゲットとしたマルチキナーゼ阻害薬である。海外第Ⅲ相臨床試験<sup>9)</sup>で従来の治療薬である IFN $\alpha$  との比較が行われた。IFN $\alpha$  群の PFS 中央値は 5 カ月に対して、スニチニブ群は 11 カ月であった。また、OS については IFN $\alpha$  群が 21.8 カ月に対してスニチニブ群は 26.4 カ月と OS の有意な延長も認められた。有害事象については、高血圧、疲労、下痢、骨髄抑制の頻度が高い。

### アキシチニブ (axitinib)

VEGF 受容体を選択的に阻害する薬剤である。第Ⅲ相の AXIS 試験によりスニチニブまたはサイトカインによる前治療を行った後のセカンドラインとして、アキシチニブ群とソラフェニブ群を比較した。アキシチニブ群の PFS は 6.7 カ月とソラフェニブ群の 4.7 カ月に対して有意に良好な結果が得られているが、OS は 2 群間で有意差は認められなかった<sup>10)</sup>。有害事象としては、高血圧や蛋白尿の頻度が高い。

### パゾパニブ (pazopanib)

スニチニブ同様マルチキナーゼ血管新生阻害薬である。第Ⅲ相試験 COMPARZ でスニチニブとの head to head のデザインで PFS を主要評価項目としてスニチニブに対して非劣勢が示された。また OS に有意差は認められなかった。有害事象に関しては、スニチニブよりも疲労、手足症候群、血小板減少症が有意に少なく、QOL の評価では 14 項目中 11 項目でスニチニブ群よりも良好な結果であった。一方、ALT 上昇や毛髪色の変化がスニチニブに比較して多く認められた<sup>11)</sup>。

### エベロリムス (everolimus)

細胞が増殖因子などで刺激を受けると活性化するリン酸化酵素である PI3 キナーゼ (phosphoinositide 3-kinase : PI3K) の細胞内情報伝達の下流にある m-TOR を標的とする薬剤である。m-TOR は細胞分裂や細胞死、血管新生やエネルギー産生に作用し、癌細胞の増殖を促進する。スニチニブ、またはソラフェニブ投与後のセカンドラインとして第Ⅲ相試験が行われ、PFS の中央値がエベロリムス群 4.0 カ月、プラセボ群 1.9 カ月であった。有害事象としては間質性肺疾患が代表的である<sup>12)</sup>。

### テムシロリムス (temsirolimus)

エベロリムス同様 m-TOR をターゲットとする薬剤であるが、点滴による投与を必要とする。転移性腎癌の予後分

類で Poor risk (LDH 上昇, 貧血, 血清カルシウム高値, 診断からの時間が短い, パフォーマンスステータスが悪い, の 5 項目のうち 3 項目以上) と判定された患者を対象に IFN $\alpha$  を対照薬として第Ⅲ相試験が行われた。OS の中央値はテムシロリムス群は 10.9 カ月と IFN $\alpha$  の 7.3 カ月と比較して有意に延長した。有害事象としてはエベロリムスと同じく間質性肺炎などがある<sup>13)</sup>。

これらの分子標的薬の登場により、転移性腎細胞癌患者の予後は大きく改善された。しかし、分子標的薬では転移が消失する complete response (CR) を得られることは非常に稀である。また、どの順序で薬剤を処方するか、いわゆる逐次療法についても、臨床試験のデザインに基づくガイドラインに準拠しており、個々の腫瘍の代謝特性に則した治療 (precision medicine), 例えば乳癌における (anti-human epidermal growth factor receptor 2 : anti-HER2) 陽性患者に対する治療や、大腸癌における KRAS wild-type に対する anti-EGFR 治療など、遺伝子検査により分子標的薬の治療薬剤を選択することはされていない。その一つの理由に、腎細胞癌では同じ腫瘍の内部においても遺伝子的多様性 (heterogeneity) があることがあげられる<sup>14)</sup>。したがって、分子標的薬がある病巣では効果があっても、別の病巣が増大したり、新規に転移が出現することがよくある。

今後は genomics, transcriptomics, metabolomics などの 'omics' プラットフォームを用いた大規模解析によってキーとなる driver gene と最も変化している経路を同定すること、患者個人の、薬剤の代謝、免疫の微小環境、遺伝子多型などの要素を合わせて考えることにより、それぞれの個人にあった precision medicine が行われるようになっていくことが期待される<sup>7)</sup>。このためには、転移癌であれば転移巣あるいは血液中の循環腫瘍細胞の解析も今後行われてくると思われる。細胞内情報伝達を阻害する分子標的薬以外に、免疫チェックポイント阻害薬である抗 PD-1 抗体、抗 PD-L1 抗体や抗 CTLA-4 抗体などが転移性腎細胞癌に対して適応となることが期待されている<sup>15~17)</sup>。

利益相反自己申告：ノバルティスファーマ(講演料), ファイザー製薬(講演料, 研究費・助成金)

## 文 献

1. 鷲尾昌一, 森 満, 日本人の腎細胞癌の危険因子. 臨牀と研究 2010 ; 87(11) : 1614-1618.
2. Delahunt B, Srigley JR. The evolving classification of renal cell

- neoplasia. *Semin Diagn Pathol* 2015 ; 32(2) : 90-102.
3. Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *BMJ* 2014 ; 349 : g4797.
  4. Nagashima Y, et al. Von Hippel-Lindau tumour suppressor gene. Localization of expression by *in situ* hybridization. *J Pathol* 1996 ; 180(3) : 271-274.
  5. Kondo K, et al. Comprehensive mutational analysis of the VHL gene in sporadic renal cell carcinoma : relationship to clinicopathological parameters. *Genes Chromosomes Cancer* 2002 ; 34(1) : 58-68.
  6. Wilhelm SM, et al. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther* 2008 ; 7(10) : 3129-3140.
  7. Haddad AQ, Margulis V. Tumour and patient factors in renal cell carcinoma—towards personalized therapy. *Nat Rev Urol* 2015 ; 12(5) : 253-162.
  8. Escudier B, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 ; 356(2) : 125-134.
  9. Motzer RJ, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 ; 356(2) : 115-124.
  10. Rini BI, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS) : a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011 ; 378(9807) : 1931-1939.
  11. Motzer RJ, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013 ; 369(8) : 722-731.
  12. Motzer RJ, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma : a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008 ; 372(9637) : 449-456.
  13. Hudes G, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 ; 356(22) : 2271-2281.
  14. Gerlinger M, et al. Genomic architecture and evolution of clear cell renal cell carcinomas defined by multiregion sequencing. *Nat Genet* 2014 ; 46(3) : 225-233.
  15. Topalian SL, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012 ; 366(26) : 2443-2454.
  16. Brahmer JR, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012 ; 366(26) : 2455-2465.
  17. Motzer RJ, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015 ; 373(19) : 1803-1813.