

mTOR を標的とした前立腺癌化学療法の可能性

町田清隆

細胞の生存シグナル伝達経路である PI3K-Akt 経路の異常な活性化は、腫瘍の増殖に有利に働く。活性化型 Akt を前立腺特異的に発現するトランスジェニックマウスは、高頻度に前立腺腫瘍を発症する。

現在、数種類の癌の治療について、プロテインキナーゼ mTOR(mammalian target of rapamycin)阻害剤であるラパマイシン誘導体の臨床試験が実施されているが、ラパマイシンが腫瘍増殖を阻害する機序は明らかではなかった。

今回、Akt 活性化に起因する前立腺腫瘍の形成が、TOR 依存的に起こることが明らかにされた。また、ラパマイシン誘導体は2つの独立した経路(ミトコンドリア経路のアポトーシス誘導と転写因子 HIF-1 のダウンレギュレーション)を介して腫瘍の増殖阻害を引き起こすことが示された。

紹介論文

mTOR inhibition reverses Akt-dependent prostate intraepithelial neoplasia through regulation of apoptotic and HIF-1-dependent pathways

Majumder, P.K., et al. (Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, and Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA.) Nat. Med., 10, 594-601(2004)

要旨

前立腺にヒト AKT1 を発現したトランスジェニックマウスにラパマイシン誘導体を投与して TOR 活性を阻害すると、前立腺上皮の管腔内組織の細胞にアポトーシスが誘導された。前立腺に Bcl-2 を共発現させるとアポトーシスは抑制された。これは、mTOR 阻害によるアポトーシス誘導にミトコンドリア経路が必要であることを示唆する。また、転写因子 HIF-1 の標的遺伝子群 (特に解糖系関連酵素) が、AKT の活性化に伴い発現量が増加していることが判った。ラパマイシン誘導体を投与すると HIF-1 標的遺伝子群の発現は減少した。AKT 活性化による腫瘍増殖には、mTOR に依存した HIF-1 シグナルの活性化が必要であることが示唆された。この研究結果は、Bcl-2 が過剰発現しているか、mTOR に依存せずに HIF-1 シグナルが活性化している前立腺腫瘍は、mTOR を標的とした化学療法に耐性を示す可能性を示唆している。

参考論文

1. **Upstream and downstream of mTOR.** Hay, N. and Sonenberg, N. (Univ. of Illinois at Chicago, IL and McGill Cancer Center, Montreal) Genes & Dev., 18, 1926-1945(2004)
2. **TORward AKTually useful mouse models.** Mellinghoff IK, Sawyers CL. (Howard Hughes Medical Institute, LA) Nat. Med. News and Views 10, 579-580 (2004)