

総 説

アポトーシス誘導を中心とした化学療法

—— 肺癌を中心に ——

垣 花 昌 俊 大 平 達 夫	名 和 公 敏 坪 井 正 博 加 藤 治 文	坂 田 義 詞 平 野 隆
--------------------	-------------------------------	------------------

東京医科大学外科学第一講座

【要旨】 腫瘍は多段階にわたる過程を経て正常細胞から悪性細胞に変化を遂げるとされている。その過程において腫瘍は成長抑制因子を凌駕する能力のみならず成長促進因子のシグナルを更新させている。重要なことはアポトーシスからの回避ということが癌の特徴のひとつであるということである。アポトーシスとは形態学的な変化を示す言葉であり、その生化学的変化としてカスパーゼを中心とした分子が蛋白を分解する経路が知られている。多種多様な薬剤がアポトーシスを誘導することにより腫瘍細胞を死滅させることに成功している。本稿において述べるが如く、遺伝子の転座、突然変異などが化学療法や放射線照射療法の感受性を高めている。合理的な治療法の開発には、抗癌剤がなぜ腫瘍細胞に効くのか、理解を深めることが必要であり、患者一人一人のための個別治療を図る際の重要な鍵となる。大規模臨床試験が治療経過とともに先行している。いくつかの新規分子標的治療薬による化学療法のデータは有効性が期待でき、かつ利点があると目される。現在の化学療法のレジメンとこれら分子標的治療薬および選択的治療薬の融合は進行期非小細胞肺癌症例に対する次世代の治療方法の主要なステップとなろう。抗体、蛋白リン酸化阻害剤、血管新生阻害剤などが新規の分子標的治療薬として登場し、現存の化学療法と組み合わせることにより局所進行性肺癌、および遠隔転移性肺癌に対する治療成績が向上すると期待されている。本稿では、アポトーシスとその周辺に関するシグナル伝達経路および、肺癌を中心に固形悪性腫瘍や血液悪性疾患に認められるアポトーシス回避機構を示し、アポトーシス誘導に基づいた治療法を紹介し、さらに分子標的治療薬との組み合わせの可能性について論じたい。

はじめに

非小細胞性肺癌非手術症例に対するシスプラチンを含む二剤併用が第三相臨床試験において best supportive care (BSC) と比較して生存に有意差を持つことが示されて以来¹⁻³⁾、多剤併用化学療法は進行期非小細胞肺癌症例の生存期間の延長と QOL の改善

をもたらした。20年近くの間白金製剤を軸とした化学療法が、血液毒性、嘔気、嘔吐、長時間にわたる点滴時間など短所が多いにもかかわらず、第一選択して用いられている⁴⁾。白金製剤に対する組み合わせとして、Gemcitabine、docetaxel、paclitaxel、vinorelbine といった細胞障害性の治療薬が候補に挙げられ、現在広く使われている⁵⁾。より新しい悪性細胞の発育障害剤の開

2007年9月20日受付、2007年11月8日受理

キーワード：アポトーシス、化学療法、分子標的治療、シグナル伝達経路、転写調節因子

(別冊請求先：〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1 東京医科大学外科学第一講座 垣花 昌俊)

発は治療方法の選択を広げる一方、予後を有意に改善する薬剤の出現が認められないことから、これら発育傷害剤を用いた進行期非小細胞肺癌症例における化学療法の有効性は平衡状態に達したようである。化学療法剤の反応性を予測する戦略は、薬理ゲノミクスまたは腫瘍の分子プロフィールに基づくこと、すなわち患者個々の遺伝的特徴の差異を把握することにより、その遺伝子の特徴に最適な治療薬選択を可能にすることを目標として追求されている。正常細胞に対しては毒性を示さず、悪性細胞に対して選択的に作用する治療方法を開発するために癌細胞のみに発現している分子を同定することが永年に渡って検討されてきた。いくつかの新規分子標的治療薬は化学療法剤として有効性が期待でき、かつ利点があると目される。現在の化学療法のレジメンとこれら分子標的治療薬および選択的治療薬の融合は進行期非小細胞肺癌症例に対する次世代の治療方法の開発につながると期待されている。

正常細胞が多段階発癌過程を経て、悪性腫瘍たる性質を獲得する過程は、鍵となる遺伝子が突然変異を来すと共に、増殖シグナルの自己充足を獲得し、自己免疫調節や増殖抑制シグナルへの不応答となり、秩序を逸した自己増殖をとる様になることである。また自己増殖、複製を繰り返すために酸素供給の維持、栄養補給を独立して行うために持続的な血管新生を繰り返す。大切なプロセスとしてプログラム細胞死(アポトーシス)の回避、無制限な複製、組織への浸潤と転移といった性質を挙げることができる⁶⁾。さらに細胞周期、老化や壊死、オートファジーといった幾つかの細胞死に関するシグナル伝達経路を活性化することにより化学療法あるいは放射線照射は殺腫瘍細胞効果を示す。しかし、悪性腫瘍ではこれらの細胞死シグナル伝達経路に欠損が認められ、化学療法、放射線治療に対して抵抗性を示すことが多い。逆説的に捕らえると、これらの因子を分子レベルにおいて制御しうるならば、悪性腫瘍を制圧することが可能であるという仮説が成り立つ。正常細胞における増殖、生存シグナルは増殖因子受容体から供給されるだけでなく、細胞同士の接着および細胞と細胞外マトリックスとの相互作用からも供給されている。正常上皮、内皮細胞の生存には細胞外基質への接着が必須であり、基質から遊離するとアポトーシスを起こす。この現象は anoikis と呼ばれ、本来の場所以外で生存、生着、増殖することを防ぐ重要な機構と考えられている⁷⁾。従って悪

性細胞自体にアポトーシスを誘導することや、anoikis 感受性を誘導しアポトーシスを誘導することが抗悪性腫瘍治療の手段となりうるであろう。増殖因子を介するシグナル伝達経路として知られている Ras/Raf/MEK/ERK カスケードが新規抗癌剤の標的として注目されているのにはこういった理論背景に基づいている。モノクローナル抗体、蛋白リン酸化阻害剤、血管新生阻害剤などが悪性腫瘍に対する新規分子標的治療薬として登場し、既存の化学療法と組み合わせることにより局所進行性肺癌、および遠隔転移性肺癌に対する治療成績が向上することが期待されている⁸⁻¹⁰⁾。本稿では、アポトーシスとその周辺に関するシグナル伝達経路と、肺癌を中心に固形悪性腫瘍、血液悪性疾患に観察されるアポトーシス回避機構を示し、アポトーシスを基盤とした治療法、さらに分子標的治療薬との組み合わせの可能性について論じたい。

アポトーシスについて

全ての細胞には寿命があり、死滅する 때가決まっている。その死滅の代表的な方法には二通りある。損傷を受け死滅するネクロシス (necrosis)、あるいは自滅を誘発させられ死滅するアポトーシス (apoptosis) は多細胞生物の体を構成する細胞の死滅方法の一種で、個体の恒常性を保つために積極的に引き起こされる。この自滅による細胞死は秩序立って行われるため、管理・調節された細胞死と定義される¹¹⁾。アポトーシスは二つの代表的な経路を経て蛋白質分解酵素のカパーゼ (caspase) が活性化されることにより誘導される。ひとつは外因性 (あるいは細胞質性) 経路、二つ目は内因性 (あるいはミトコンドリア性) 経路と呼ばれている (Fig. 1)。外因性経路は death receptors (DRs) と呼ばれる細胞表面受容体 (Fas-receptor; Fas-R) にリガンドが結合することにより活性化される。代表的なリガンドとして Fas ligand (CD95-L/Fas-L)、tumor necrosis factor (TNF: 腫瘍壊死因子)、TNF alpha-Related Apoptosis Inducing Ligand (TRAIL) や TNF-related activation-induced cytokine (TRANCE) などが知られている¹²⁾。内因性経路はストレスなどで細胞にダメージが生じたときにミトコンドリアから death signal (デスシグナル) が引き起こされる経路である¹³⁾。どちらの経路にも共通していることはタンパク質分解酵素のカパーゼが活性化され、核内の DNase が活性化されることによって DNA が分解され、アポトーシスが完了するというこ

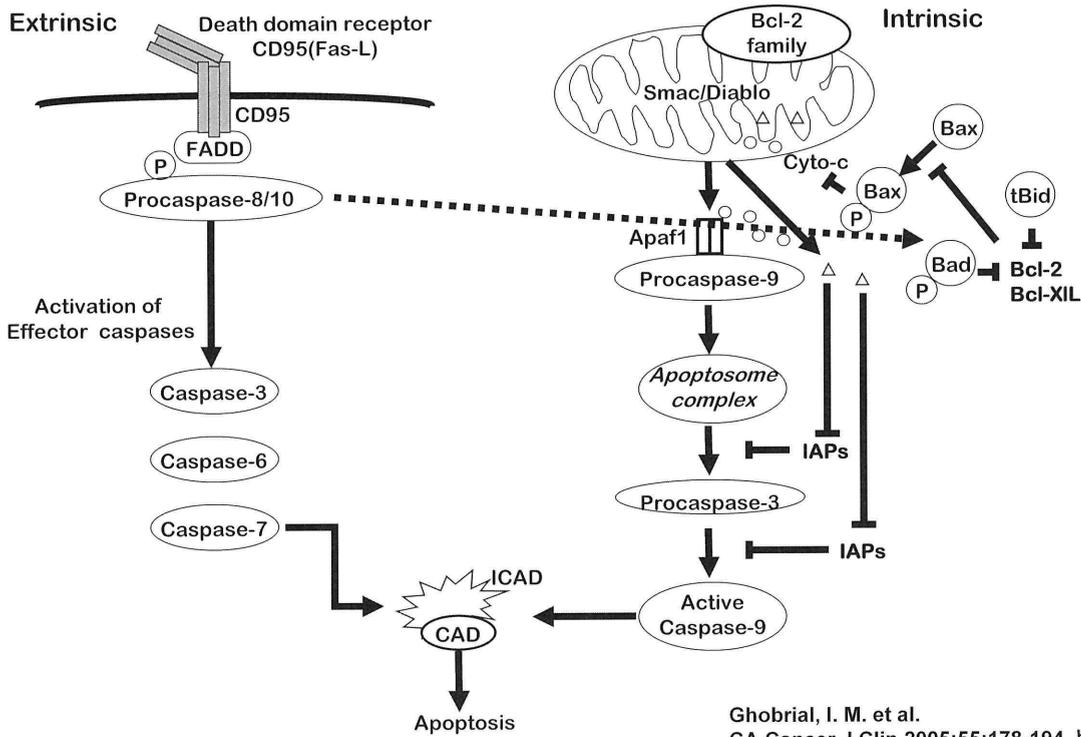


Fig. 1 アポトーシスは二つの主たる経路により誘導される。外因性経路は細胞死ドメインを持った受容体を介して開始される。内因性経路はミトコンドリアからチトクロムc等の小分子が細胞質へ放出されることにより開始する。どちらの経路も最終共通経路としてカスパーゼの活性化よりアポトーシスに至る

とである (Table 1)。

外因性経路について

外因性経路を構成する分子として、Fas 複合体、CD95-L (Fas-L)、Death receptors (DRs)、カスパーゼ-8、-10などが存在している。TRAIL receptor (DR4/TRAIL R1、DR5/TRAIL R2)、TNF receptor (TNF R1)、DR3/Apo2、DR6等がTNF受容体スーパーファミリーを構成している¹⁴⁾。CD95-LとFas-Rの会合によるCD95-Lによる三量体化が外因性経路の引き金となり、Fas-associated death domain (FADD)と呼ばれる分子のdeath domain (DD)がFasの細胞内領域のDDと共に複合体を形成する。FADDはDDとDeath effector Domain (DED)を持つアダプター分子で、やはりDEDを有するカスパーゼ-8と会合し、death-inducing signaling complex (DISC)が形成される。カスパーゼ-8はDISC内で自己触媒的な反応により活性化型カスパーゼ-8となり、カスケード反応によりカスパーゼ-3、-7、-6、-10を活性化させる (Fig. 1)。カスパーゼ-8はカスパーゼ-3を活性化させると、核内でエンドヌクラーゼである

caspase-activated DNase (CAD)がinhibitor of Caspase-activated DNase (ICAD/DFF45)から遊離し、CADがDNAを断片化する。つまりCADはインヒビターであるICADとの複合体として存在しているが、カスパーゼ-3の作用でICADが分解されるとCADが活性化し、DNAの断片化を引き起こすことが明らかにされている¹⁵⁾。CD95-LとCD95がいったん結合すると、タンパク合成を止めてもアポトーシスは起こってしまう。すなわち、CD95-Lのシグナルは受容体直下でカスパーゼの活性化が起こるので、Bcl-2ファミリーの制御を受けず、カスパーゼ-8活性化のみで細胞死を引き起こす。一方、この直接的なカスパーゼの活性化がアポトーシスを誘導するに十分なレベルに達しないときは、カスパーゼ-8活性化と内因性経路のアポトーシス前駆体でアポトーシス促進性Bcl-2ファミリーであるBid蛋白の切断によりBidのアポトーシス誘導能を高め、チトクロムcの放出を引き起こす経路も知られている¹⁶⁾。

内因性経路について

内因性経路は、細胞内ストレスなどによりミトコン

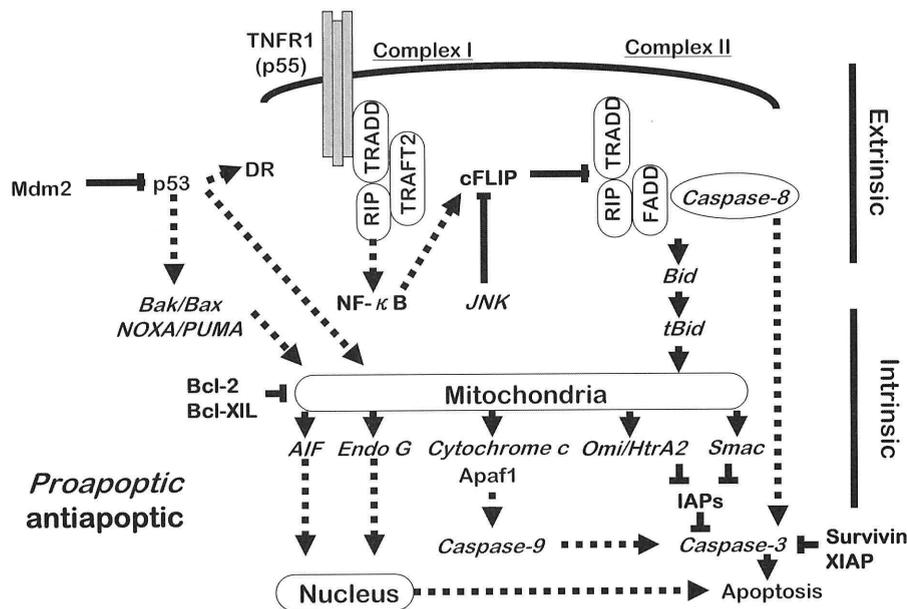
Table 1 アポトーシス実行因子、制御因子、腫瘍新生、アポトーシスそして薬剤抵抗性物質の一覧
(Summary of the Roles of Apoptotic Initiators, Regulators or Executioners in Tumorigenesis, Apoptosis, and Drug Resistance)

Protein	Role in tumorigenesis, apoptosis and drug resistance
<i>Tumor Suppressor</i>	
p53	多くの腫瘍細胞では変異や欠損をおこしている。内因性経路を賦活しアポトーシスを誘導する。p53 -/- 細胞は薬剤耐性を示す
p19ARF	多くの腫瘍細胞では変異や欠損をおこしている。MDM2 の機能を阻害し、薬剤によるアポトーシス誘導を促進する。
ATM	毛細管拡張性運動障害症候群において変異が認められる。二本鎖センス DNA は p53 を安定化させる。欠損は血液悪性疾患や乳癌の発症の危険性が増す。
Chk2	Li-Fraumeni 症候群において変異が認められる。変異のない場合は p53 をリン酸化、安定化させる。
Rb	悪性腫瘍にしばしば変異を認め、多くの場合機能が阻害されている。本来は E2F による転写反応を抑制するが、変異による Rb 機能の消失は p53 由来のアポトーシスを引き起こす。
Bax	悪性腫瘍にしばしば変異を認める。ミトコンドリアの機能を調整する。薬剤によるアポトーシス誘導を促進するが、その存在が不可欠ではない。
Bak	悪性腫瘍にしばしば変異を認める。ミトコンドリアの機能を調整する。薬剤によるアポトーシス誘導を促進するが、その存在が不可欠ではない。
PTEN	悪性腫瘍にしばしば変異を認める。Akt の活性を調節し、二次的に Bad のリン酸化を誘導する。PTEN 機能の消失は様々なアポトーシス刺激に対して抵抗性を示す。
Apaf-1	黒色腫や白血病において変異を認め、転写を抑制されている。チトクロム c 放出に続くカスパーゼ-9 の活性化に不可欠である。Apaf-1 -/- 細胞は薬剤耐性を示す。
CD-95/Fas	悪性腫瘍にしばしば変異を認める。外因性誘導経路を活性化させる。機能消失は薬剤耐性を示す。
TRAIL-R1/R2	転移性乳癌症例において変異を認める。外因性誘導経路を活性化させる。変異はデスレセプターによるアポトーシス誘導を抑制する。
Caspase-8	神経芽腫において活性が抑制されている。内因性、および外因性のアポトーシス誘導経路を活性化する。機能抑制は薬剤耐性を示す。
<i>Oncogene</i>	
Bcl-2	多くの悪性腫瘍で過剰発現を認める。Bax や Bak の機能に拮抗し、ミトコンドリアの膜透過性を抑制する。薬剤によるアポトーシス誘導を阻害する。
MDM2	悪性腫瘍のうち過剰発現を認めるものもある。P53 の負の調節因子で、薬剤による p53 の活性化を阻害する。
IAPs	多くの悪性腫瘍で過剰発現を認める。化学療法抵抗性の腫瘍での XIAP によるアポトーシス誘導の負の調節を行う。
NF-kappa B (NF-κB)	多くの悪性腫瘍で機能の抑制を認める。Bcl-2 や IAP ファミリーの転写反応を促進し、これらの活性化を促す。内因性および外因性の両者の経路を抑制し、薬剤耐性を引き起こす。
Myc	多くの悪性腫瘍で機能の抑制を認める。Bcl-2 などの生存因子の存在下に分細胞増殖能を亢進する。生存因子を欠く場合はアポトーシスを誘導する。薬剤によるアポトーシス誘導に鋭敏である。
Akt	多くの悪性腫瘍で過剰発現を認める。Bad をリン酸化する。高活性を示す場合は薬剤によるアポトーシス誘導を阻害する。
PI3K	悪性腫瘍のうち過剰発現を認める場合と機能を示さない場合とがある。Responsible for activation of Akt 活性を担い、Bad リン酸化の下流に位置する。Inhibition of PI3K の阻害は薬剤誘導によるアポトーシスを亢進する。
Ras	多くの腫瘍細胞では変異をおこしており、活性が低下している。Activates PI3K 活性とその下流の経路の活性を高める。細胞増殖能を亢進し、薬剤および c-myc によるアポトーシス誘導を抑制する。
FLIP	悪性腫瘍で過剰発現を認める場合がある。カスパーゼ-8 の活性化と薬剤によるアポトーシス誘導を抑制する。

R. Johnstone ら ApoptosisA Link between Cancer Genetics and Chemotherapy. Cell 2002; 108: 153-164 を一部改変

ドリアからチトクロムc等の小分子物質が遊離することにより活性化される¹³⁾。チトクロムcは apoptosis protease active factor-1 (Apaf-1) と結合し、apoptosome を形成し、この apoptosome がカスパーゼ-9を活性化し、アポトーシスの実行に関っている分子を活性化化する。このカスパーゼ活性化の経路には inhibitor of apoptosis (IAPs) や Bcl-2 ファミリーといったアポトーシス抑制蛋白に対して拮抗する Smac/Diablo や Omi/HtrA2 等の活性化が必要である。bcl-2 遺伝子はヒト濾胞性 B 細胞リンパ腫付随の t(14; 18)(q32; q21) 転座点の解析から単離されたがん遺伝子である。bcl-2 分子は分子量 26 kD で、核外膜、小胞体膜、ミトコンドリア膜など多くの膜コンパートメントに存在し、アポトーシス抑制作用を示す。Bcl-2 ファミリー分子は内因性経路において重要な役割を果たしている。多くの悪性腫瘍において Bcl-2 分子は上述の転座を起こしていても過剰発現しており、化学療法や放射線療法に抵抗性を示す一方、Bcl-2 遺伝子の

発現が減少すると化学療法によるアポトーシスに感受性になる。Bcl-2 蛋白は小細胞肺癌において 75-95%、非小細胞肺癌では 10-35% に過剰発現が認められる¹⁷⁾。Bcl-2 ファミリー分子は大別して三種類のグループに分けられ、ひとつは、アポトーシス抵抗性物質因子グループで、Bcl-2、Bcl-XL、Bcl-W、Bfl-1、Mcl-1 などで、多くは Bcl-2-homology domain (BH) ドメインとよばれる特徴的なアミノ酸配列を 4 つ (BH1~4) を全て持つ。二つ目は Bax サブファミリーとも呼ばれる。Bax、Bak、Bcl-Xs、Bik、Hrk 等のアポトーシスを促進するグループで BH4 を除く三つの BH ドメインを有している。最後は BH3-only サブファミリー因子と呼ばれる BH3 ドメインのみを有するアポトーシスを促進するグループで Bid、Bad、Bim、Bik、Noxa、Puma 等が該当する。抗アポトーシス因子 Bcl-2、Bcl-XL はミトコンドリアの外膜に存在し、チトクロムcの放出を阻害することでアポトーシスを抑制する。アポトーシスにおけるミトコンドリアの透過率



J Clin Invest 2007; 117: 2692-2701.
Cancer Res 2004; 64: 3022-3029.を改変

Fig. 2 アポトーシス前駆体および抗アポトーシス蛋白の内因系、外因系の細胞死経路における役割
矢印は蛋白質レベルでのシグナル亢進およびアポトーシス促進を意味する。アポトーシス前駆体は斜文字で、抗アポトーシス蛋白は太文字で示している。

略語 TNF-induced signaling involves the formation of 2 sequential signaling complexes, complex I and complex II. Complex I binds to the TNF receptor superfamily, member 1 (TNFR1) and contains TNFR1-associated death domain (TRADD), TNFR-interacting serine-threonine kinase (RIP), and TNFR-associated factor 2 (TRAF2). Complex II is located in the cytosol and contains TRADD, RIP1, Fas-associated death domain (FADD), and caspase-8. AIF, apoptosis-inducing factor; Endo G, endonuclease G; Apaf, apoptotic protease-activating factor; XIAP, X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis; IAP, inhibitor of apoptosis protein; TNFR1, TNF receptor superfamily, member 1, TRADD; TNFR1-associated death domain, TRAF2; TNFR-associated death domain.

とチトクロム c の放出を調節するメカニズムは、完全に解明されているわけではないが、Bcl-xL、Bcl-2 および Bax は、voltage-dependent anion channel (電位依存のアニオンチャンネル、VDAC) に影響を与え、チトクロム c の放出を抑制している可能性があり、この抑制効果は Bcl-2 と Bax のバランスで決まる。アポトーシス誘導の Bcl-2 タンパク質の Bad、Bid、Bax および Bim は細胞質に存在するが、デスシグナルの後にミトコンドリアに移行し、そこでチトクロム c の放出を促進する。Bad は、ミトコンドリアに移行し、Bcl-xL とアポトーシス誘導の複合体を形成する。この転位は、Bad のリン酸化を誘導する生存因子によって阻害される。細胞質の Bid は、CD95 を経由するシグナルの後のカスパーゼ-8 によって切断され、活性化断片 (tBid) は、ミトコンドリアに移行する。Bax と Bim は、生存因子の除去などのデスシグナルに反応し、ミトコンドリアに転位する。DNA の損傷で活性化される p53 は、Bax、Noxa および PUMA の転写を誘導する。細胞死促進因子である Bax と Bak の立体構造変化することでミトコンドリア膜が浸透可能になり、チトクロム c の放出とカスパーゼの活性化へとつながると考えられている (Fig. 2)。IAPs はその構造から class1 から 3 までの 3 サブタイプに分類され、XIAP、NAIP、SURVIVIN、BRUCE をはじめとして計 8 種類の蛋白が同定されている¹⁸⁾。これらは caspase-inhibitor (カスパーゼ阻害因子) と呼ばれ、カスパーゼ-3、-7、-9 に選択的に結合しカスパーゼの働きを阻害する。IAPs を細胞質内で阻害する内因性因子として second mitochondrial activator of caspases (Smac/DIABLO)、Omi/HtrA2、ARTS、XAF1、Nrdp1、NRAGE の 6 種類が知られている。内因性、外因性の二つの経路はそれぞれ連鎖しており、内因性経路の Bcl-2 の過剰発現は外因性経路のアポトーシスを抑制するし、Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α ; 腫瘍壊死因子) は NF-kappa B (NF- κ B) 活性化を介して Bcl-2 蛋白の発現を増加させる。カスパーゼは不活性型のプロエンザイムとして産生され、自己消化あるいは他のカスパーゼなどにより切断されることにより活性化される。カスパーゼ-2、-8、-10 も不活性型で存在し、DISC に取り込まれると自己消化により活性化されると考えられる。活性型のカスパーゼ-8 や-10 はカスパーゼ-3、-6、-7 などの下流カスパーゼを活性化する。さらに下流カスパーゼは様々な細胞内蛋白を切断することにより活性化あるいは不活性化し、アポトーシスに特徴

的な変化を引き起こし、最終的に細胞死を誘導すると考えられている。

アポトーシス制御機構

内因系、外因系のどちらにおいても、p53、NF- κ B、ubiquitin/proteasome (ユビキチン/プロテアソーム) 分解系、PI-3K などの分子が存在しアポトーシス誘導を調節している (Table 1)。これらの制御因子を標的にした治療戦略が精力的に検討されている。

p53

癌抑制遺伝子 p53 は低酸素状態、DNA 損傷などゲノムに損傷を与えるようなストレスにตอบสนองしてその損傷を修復する司令塔となり、修復不能の場合にはその損傷ゲノムをもった細胞にアポトーシスを誘導し、あるいは不可逆的に細胞増殖を停止させる senescence (老化) を誘導し、損傷 DNA を持った細胞の複製を防ぐ機能を持つ。ストレスや毒性物質による細胞障害では、p44/42 mitogen-activated protein kinase (MAP キナーゼ) 分子に属する c-Jun N-terminal kinase (JNK) や p38 MAP キナーゼが活性化され、ミトコンドリア膜電位の低下に続きアポトーシスが誘導される経路が知られている。ミトコンドリアでは、膜電位の低下により、膜表面のチャンネルが開くことによりチトクロム c の細胞質への放出、Apaf-1 のリクルートを介したカスパーゼ-9 の活性化、カスパーゼ-3 の活性化が認められる。また、AIF 分子が核へ移行しアポトーシスが誘導される経路も知られている (Fig. 2)。p53 の発現調節は転写調節によるものも存在するが、主にタンパク質レベルで行われている。p53 の活性化程度が弱い場合には cyclin-dependent kinase N1A (CDKN1A) などの誘導による G1 期停止、GADD45、p53R2 などの誘導による損傷 DNA の修復を惹起する。修復不可能な場合には、アポトーシス促進性 Bcl-2 ファミリー分子 (BAX、Bak、NOXA、PUMA) を活性化し、抗アポトーシス性 Bcl-2 ファミリー分子 (Bcl-2、Bcl-XL) と IAPs (Survivin など) を抑制する。さらに p53 AIPI、PTEN、PERP、Apaf-1 などに代表されるアポトーシス誘導分子の発現を誘導し、ミトコンドリアにおける Reactive Oxygen Species (ROS) 産生量を増大させ、損傷 DNA を持っている細胞の存続を阻止すると考えられている。p53 はさらに CD95、TRAIL receptor 2 (TRAIL-R2/DR5) を活性化し外因性経路のアポトーシスをも刺激する。p53 による転写翻訳調節は Bcl-2 ファミリー分子の活性化を

Table 2 内因性、外因性および共通経路のアポトーシス関連分子に対する薬剤一覧
(Agents Active on Apoptotic Proteins in the Extrinsic, Intrinsic, and Common Pathways)

アポトーシス誘導経路	薬剤	標的分子	臨床応用状況
外因性経路			
	TRAIL	DR4 and DR5	Preclinical
	Monoclonal antibodies agonist to Dr4 and Dr5	DR4 and DR5	Phase II/III
	ATRA	PML-RAR alpha	Clinical use
内因性経路			
	Arsenic trioxide	PML-RAR alpha Direct effect on the mitochondria	Clinical use
	G3139 (アンチセンス DNA)	Bcl-2	Phase II/III
	Antisense Bcl-XL	BCI-XL	Clinical trials
	Bax, BCL-Xs	Bax, BCL-Xs	Preclinical
内外共通経路			
	Caspases activators	Caspases	Preclinical and clinical trials
	Apoptin		
	Survivin		
アポトーシス制御因子			
p53	ONY-015	p53	Suspended
	INGN201		Phase II/III
Nuclear Factor	PS1145 (I κ B kinase inhibitor)	IKK β	Preclinical
	Bortezomib	20S proteasome	Clinical use
PI3K/Akt pathway	CCI779, RAD-001	mTOR	Phase II
略語			
TRAIL, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand			
ATRA, all trans retinoic acid.			
mTOR, mammalian target of rapamycin.			

Irene M ら。Targeting Apoptosis Pathways in Cancer Therapy. CA Cancer J Clin 2005; 55: 178-194 を一部改変

そのリン酸化により制御している。Bcl-2ファミリー分子はMAP-キナーゼにより直接リン酸化され、PP2Aにより脱リン酸化される。p53の作用は調節タンパク質Mdm2によって常に監視されている。正常な状態では、Mdm2はユビキチン依存性経路によるp53のタンパク分解を制御している。しかし、p53が活性化されるとMdm2は不活化され、その結果として、細胞周期停止およびアポトーシスを制御する遺伝子の転写が促進され、同時にMdm2自身の転写のネガティブフィードバックループ形成も促進される。

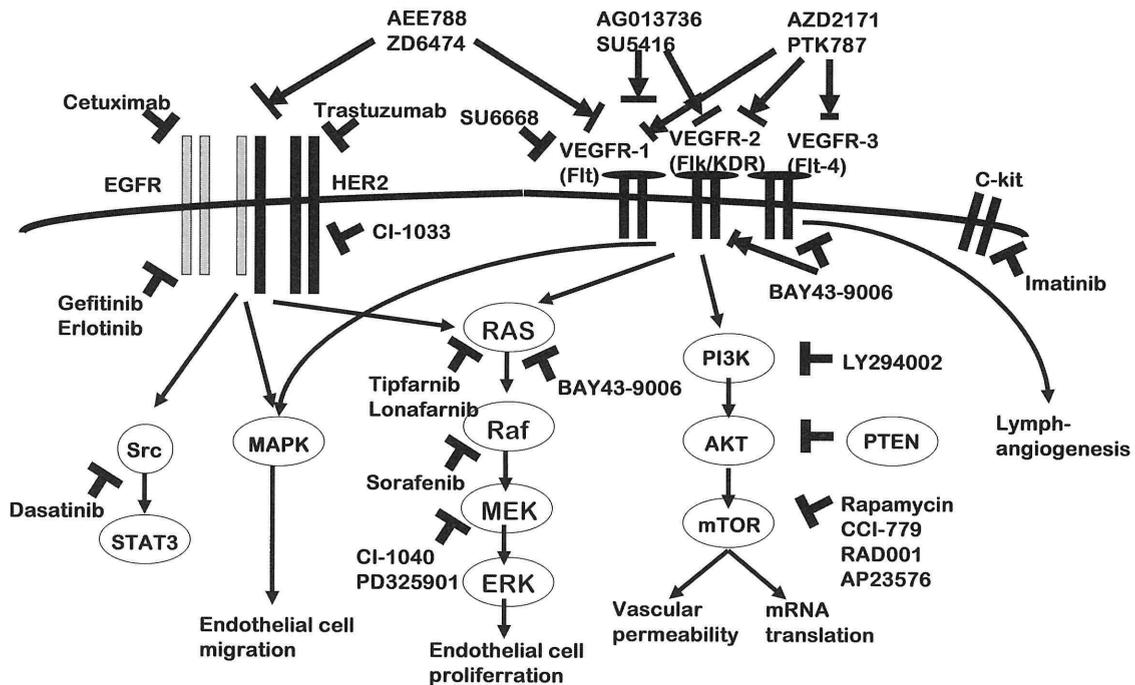
NF- κ B

NF- κ Bは核内転写因子と作用し、アポトーシス経路の活性化の指令の他に、ウイルス感染の修復、炎症反応など幅広い役目を背負っている。ほとんどの細胞において無刺激時にはNF- κ Bは細胞質内においてそのDNA結合能や核移行を抑制するI κ Bという不活化因子と結合して存在しているため活性を示さないが、I κ Bがリン酸化され、それに続いてユビキチン化

を受けプロテアソーム (proteasome) により分解されるとNF- κ Bは核内に移行し、そこで標的遺伝子の転写を活性化する。NF- κ BはIAPファミリーを含む種々の蛋白質と複合体を形成してアポトーシスを抑制するが多いが、INF regulated factor-1 (IRF-1)、c-myc、p53、カスパーゼ-1といったアポトーシス前駆体蛋白質の発現が亢進するとNF- κ Bはアポトーシス促進系となる場合もある。I κ Bリン酸化抑制剤[PS1145]はI κ Bの調節因子IKK β を特異的に阻害することによってNF- κ B活性化を抑制する。

Ubiquitin/proteasome 系

ユビキチン (ubiquitin) は76アミノ酸からなる、真核生物によく保存されたポリペプチドで、標的蛋白質に結合すると26Sプロテアソームへの分解シグナルとなって標的蛋白質が迅速に分解される。26Sプロテアソームは触媒ユニットである20Sプロテアソームの両端に調節ユニットであるPA700が会合した分子量2.5 MDの巨大な分子集合体である。このユビキチン/



Journal of Thoracic Oncology 2007; 2: 327-343.
Oncologist : 2006; 11: 753-764.を改変

Fig. 3 肺癌における主な成長因子 (VEGF と EGF) の拮抗薬とその下流のシグナル伝達経路の標的薬剤 Sorafenib (BAY 43-9006) は VEGF 受容体 (VEGFR) のみならず Ras および Raf リン酸化酵素をも阻害する。ZD6474 と AEE788 は EGFR と VEGFR の二つを阻害する。
略語: ERK, extracellular signal-regulated kinase; EGFR, epidermal growth factor receptor; MAPK, mitogen-activated protein kinase; MEK, MAPK/ERK kinase; PI-3K, phosphatidylinositol 3' kinase; PKB, protein kinase B; VEGF, vascular endothelial growth factor.

プロテアソームシステムによる選択的なタンパク質分解は、生物のさまざまな高次機能の制御 (細胞周期、アポトーシス、代謝調節、シグナル伝達、転写制御、免疫応答など) や環境ストレスにตอบสนองした恒常性の維持 (ストレス応答、タンパク質の品質管理) に必須な役割を担っている。Bid や Bax といった Bcl-2 ファミリータンパク質や細胞周期調節因子や転写因子である p53 や NF- κ B、cyclin、cyclin-dependent kinase (cdk) など、種々のアポトーシス制御分子はユビキチン化されプロテアソームの基質となっている。プロテアソーム阻害剤は多くの細胞でアポトーシスを引き起こし、p53、p27、Bad、Bax の蓄積を生じ、チトクロム c の放出と内因系のアポトーシスを誘導する¹⁹⁻²¹⁾。

PI-3K

PI-3K は細胞増殖、分化、細胞の走化性、血管新生などに関与しているシグナル伝達経路で中心的な役割を果たしている酵素である。ホスホイノシチドは細胞膜内膜をはじめ、ゴルジ体、小胞体や核膜などの膜の構成成分として全ての真核生物細胞に存在している。

増殖因子やホルモン刺激にตอบสนองして特異的な PI-キナーゼが活性化されるとホスホイノシチドを構成するイノシトール環がリン酸化され、phosphatidylinositol phosphate が 2 リン酸になり、さらにリン酸化されると 3 リン酸になる。これらのなかでも、phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate [PI(3,4,5)P3] は代表的なリン酸化物質である。これらリン酸化物質はそのリン酸化された位置によってそれぞれ特異的なエフェクター分子と結合しさまざまなシグナルを伝達することが知られている。インスリンや epidermal growth factor (EGF; 上皮増殖因子) などの刺激を受けると PI-3K が活性化され [PI(3,4,5)P3] その値が上昇する。[PI(3,4,5)P3] はセリンスレオニンキナーゼである Akt と結合してその活性化を促進する。Akt は細胞増殖やアポトーシス制御に関与している。Akt の下流経路に存在する mammalian target of rapamycin (m-TOR) はマクロライド系抗生物質のラパマイシン (rapamycin) の標的蛋白質として同定され、p70S6K と 4E-BP1 をリン酸化するセリンスレオニンキナーゼである。Akt の下流経路に存在する m-TOR を標的とした化学療

法はこの二つの蛋白のリン酸化を阻害し、シグナル伝達経路を遮断することにより効果を発揮する。多くの腫瘍細胞において cyclinD、p53、pRB、p16、p27 の異常や、PI-3K の活性化の亢進が観察されるので、m-TOR 阻害剤は有効な抗腫瘍薬剤として期待できる。

腫瘍による内因性経路の負の調節

p53 は癌抑制遺伝子であるが、しばしば変異を来しており、その機能は低下している。野生型 p53 の存在はその活性経路が正常であることのために必ずしも必要ではない。Bcl-2 蛋白の上流にあたる蛋白の変異や表現型変化は癌化と密接な関係にある。Bad リン酸化経路の Akt の過剰発現や、Akt を抑制する蛋白 PTEN の突然変異はしばしば固形腫瘍にみとめられる。内因系に比べ外因系を阻害する腫瘍形成経路の頻度は少ない。しかしながら CD95、TRAIL 受容体の変異、death receptor によるアポトーシス誘導への抵抗がしばしば見受けられる。

蛋白酵素の調節

Fas シグナル伝達経路は免疫能、形質転換などにおいても重要な役割を果たしており、このシグナル伝達経路の欠損と自己免疫疾患や悪性腫瘍の発生に深く

関連性が認められている。転写因子 NF- κ B、activating protein 1 (AP-1) などは CD95 を介するシグナル伝達を不活性化する。また、FADD like interleukin-1beta-converting enzyme-like inhibitory protein (FLIP) が、カスパーゼ-8 の活性化に干渉することで Fas シグナル伝達系に影響を及ぼしている。XIAP が過剰発現している肺癌は化学療法、放射線療法に耐性であることから、IAP を標的とした治療法が有効であろう。例えば、XIAP を siRNA あるいは、アンチセンスオリゴヌクレオチドによってノックダウンすると、化学療法に対して感受性が高まることが報告されている²²⁻²⁴。XIAP の mRNA の発現レベルと蛋白質レベルとは相関しないことから、その発現量は転写後制御が関与していると推察される²⁵。XIAP の機能を Smac のような内因性蛋白質で拮抗させると、カスパーゼの活性が増大する。しかしながら、肺癌細胞株では Smac の mRNA レベル及び蛋白質レベルは低く、このことが抗癌剤によるアポトーシス誘導に対して抵抗性を示し、予後悪化につながるとされている。

治療薬

上述してきた如く、内因性外因性二つの経路にさまざまなシグナル伝達経路が介在し、アポトーシス誘導

Table 3 アポトーシスに直接関与はしないが間接的に影響を及ぼす薬剤一覧
(Example of Agents That Are Not Primarily Targeting Apoptosis but Indirectly Modulate Apoptosis)

標的分子	薬 剤	本剤が影響を およぼす経路	臨床応用状況 (文献)
Ras	Farnesyl transferase inhibitors (R115777, SCH66336, BMS214662)	PI3K/Akt	Phase II/III clinical trials ²⁷
BCR-ABL	Imatinib-mesylate	PI3K/Akt	Clinical use ²⁸
Hsp90	17-AAG	PI3K/Akt、 内因性経路	Phase I clinical trials ²⁹
Histone deacetylase	SAHA	内因性経路	Phase II clinical trials ³⁰
EGFR	ZD1839 (EGFR inhibitors)	PI3K/Akt	Clinical use ³¹
MEK	PD 032590 (EGFR inhibitors)	外因性および 内因性経路	Phase I clinical trials ³²
RAF	BAY43-9006 (RAF inhibitors)	内因性経路	Phase II clinical trials ³³
PKC	UCN01, PKC412, Bryostatin, ISIS3521, LY3335311 (PKC inhibitors)	外因性および 内因性経路	Phase I/II clinical trials ³⁴

略語

SAHA, suberoyl-3-aminopyridineamide hydroxamic acid.

EGFR, epidermal growth factor receptor.

MEK, mitogen activated protein kinase.

PKC, protein kinase C.

Irene M ら. Targeting Apoptosis Pathways in Cancer Therapy. CA Cancer J Clin 2005; 55: 178-194 を一部改変

に關与している蛋白が多く機能を重複して担っているため、選択的シグナル伝達阻害薬だけでは完全にアポトーシスを誘導できない。上皮成長因子チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) など直接アポトーシスを誘導するわけではないがアポトーシスへ至る経路を遮断することで間接的にアポトーシスをコントロールする薬剤や MAP-キナーゼ阻害剤のように内因性アポトーシス経路の蛋白リン酸化シグナルを活性化することで間接的にアポトーシスを誘導する薬剤²⁶⁾が開発されている²⁷⁻³⁴⁾ (Table 3)。以下においては臨床にて使用されている薬剤、臨床試験中あるいは研究中の薬剤のうちアポトーシスの経路、アポトーシス制御因子を標的にした薬剤を紹介する。

外因性経路阻害薬

TRAIL

CD95 および, death receptor ligand である TNF、CD95-L は *in vitro* において抗腫瘍効果を示し、*in vivo* においてもその治療効果が期待されたが、TNF 受容体が正常細胞にも存在するため動物モデルにおいて虚血性変化や出血巣の拡大を来し敗血症性ショック、肝不全を続発してしまった³⁵⁾。一方で、TRAIL/Apo2L は DR を介して癌細胞にアポトーシスを誘導するが、特に TRAIL/Apo2L は正常細胞には影響を及ぼさないため、副作用のない癌治療製剤として注目されつつある³⁶⁾。前立腺癌の *in vitro* モデルではドキソルビシンとの併用によって著明な腫瘍発育抑制効果が認められ臨床試験への応用が期待されている³⁷⁾。

モノクローナル抗体

抗原を特異的に認識するモノクローナル抗体を腫瘍免疫療法として臨床応用し、生存期間の延長が認められたものに、癌遺伝子 Her2 の過剰発現と転移を有する乳癌症例に対するトラスツマブ (trastuzumab)³⁷⁾、大腸癌に対する抗 VEGF 抗体ベバシツマブ (bevacizumab)³⁸⁾がある。抗体療法の主な作用機序として、抗体依存性細胞介在性細胞障害活性 (antibody-dependent cell mediated cytotoxicity: ADCC)³⁹⁾あるいは補体依存性細胞障害活性 (complement dependent cytotoxicity: CDC) が重要な役割を果たしている⁴⁰⁾とされているが、この免疫学的な機序よりも、細胞増殖抑制やアポトーシス誘導作用が重要である可能性も指摘されている。TRAIL-R1 (DR4)、TRAIL-R2 (DR5/killer) に対するモノクローナル抗体 (HGS-

ETR1、HGS-ETR2、HGS-TR2J) は癌細胞にアポトーシスを誘導するが⁴¹⁾、カスパーゼを活性化することで腫瘍成長抑制を示すことが大腸癌移植モデルにおいて示された⁴²⁾。

内因性経路標的薬剤

ミトコンドリア内膜に直接作用して Bcl-2 ファミリーのうち、IAP や Bcl-2 などのアポトーシス抑制分子に拮抗し、Bid や Bax といったアポトーシスを促進する分子、あるいはアポトーシス実行分子であるカスパーゼを活性化することが、アポトーシス促進剤としての薬剤の役目である。悪性腫瘍における Bcl-2 の過剰発現は化学療法、ホルモン療法、放射線療法に抵抗性を示す一因であり、アンチセンスオリゴヌクレオタイドを用いた抗 Bcl-2 療法が臨床応用前の開発段階にある。

Oblimersen Sodium ; Genasense (G3139)

mRNA を標的とした遺伝子抑制技術は、核酸の配列情報のみから特定の遺伝子をノックダウンすることを可能にする非常に有用な技術である。ある標的 mRNA に対する 12~25 塩基程度の短いアンチセンス DNA を導入することによって、遺伝子の発現を抑制し治療に結び付けるという方法がアンチセンス法である。protein kinase C alpha を標的とした [Affinitak] と bcl-2 を標的とした [Oblimersen Sodium ; Genasense (G3139)] が癌治療を目的としたアンチセンス薬の代表である。mRNA 動物実験モデルでは、標準的化学療法に Genasense を加えることで治療効果を増強しえた⁴³⁾。しかしながら、いくつかの第 III 相臨床試験は [Genasense (G3139)] は有意な生存期間の延長を見出せず、アンチセンス DNA による癌への臨床応用は大きく後退したといえる。今後、第二世代以降のアンチセンス DNA の動向が注目される。

内外共通経路阻害薬

[Apoptin] はアポトーシス経路の下流におけるカスパーゼ活性を上昇させるものであり、chicken anemia virus から得られた蛋白で、この蛋白を発現する vector は正常細胞に影響することなく腫瘍細胞にアポトーシスを誘導する⁴⁴⁾ (Fig. 4)。この選択性は腫瘍細胞では [apoptin] が標的とする蛋白は核内に存在し、正常細胞では細胞質内に存在するための局在の違いと考えられている⁴⁵⁾。カスパーゼ活性を阻害する IAP ファミ

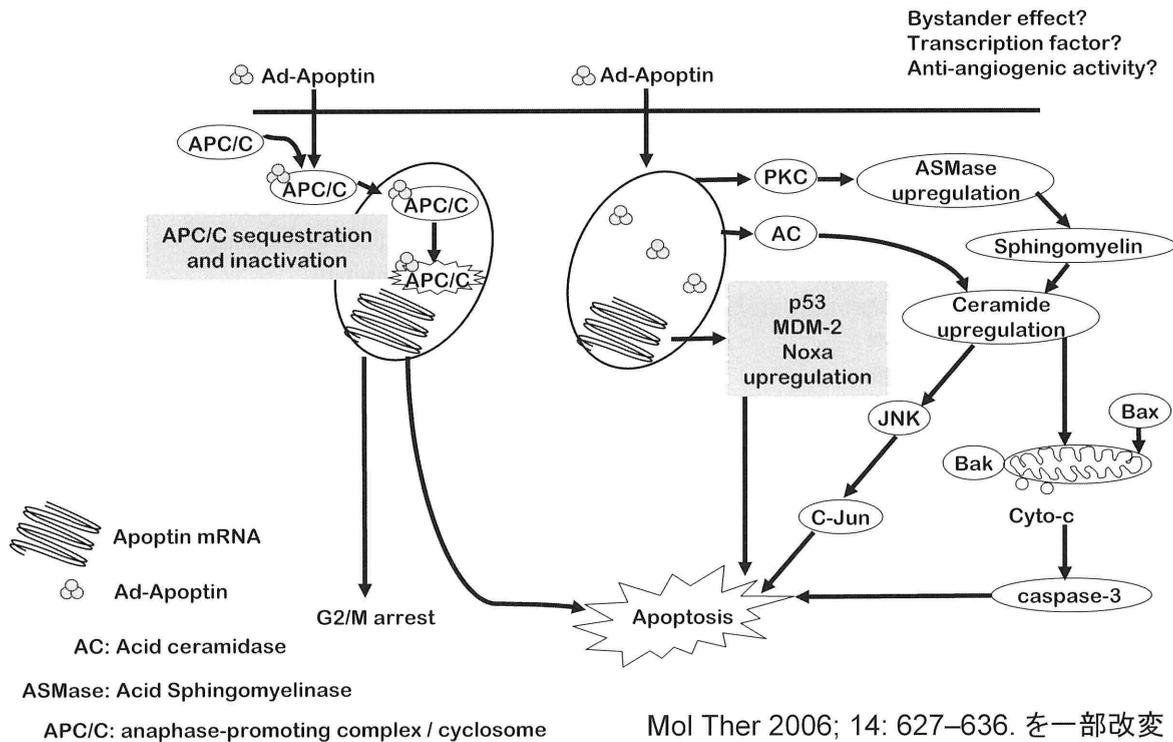


Fig. 4 apoptin に関する lipidomics (脂質メタボローム解析) と腫瘍抑制効果の知見
 AdGFP-apoptin による腫瘍抑制効果の過程を図で示す。apoptin による抑制効果は抗血管新生効果によるもの、翻訳調節によるもの、バースタナダー効果 (巻き添え効果; apoptin が導入されていない細胞もアポトーシスを誘導されてしまうという効果) なのかははまだ判明していない。

リー中、Survivin をターゲットにした治療薬が期待されている⁴⁶⁾。第 II 相臨床試験で切除不能の悪性黒色腫 (メラノーマ) 症例の 27% に Survivin 阻害薬 YM155 の投与が有効であったと報告されている⁴⁷⁾。白金製剤で大腸癌治療に用いられているオキサリプラチン (oxaliplatin) にも Survivin 阻害作用が期待されている⁴⁸⁾。

アポトーシス制御因子標的治療薬 (Table 4)

アポトーシスシグナルの増強が化学療法、放射線療法の効果の向上に繋がるであろう⁴⁹⁾。内因性、外因性アポトーシス経路における調節蛋白、例えば p53、NF- κ B、PI-3K などに変異が認められる悪性腫瘍細胞ではアポトーシスが誘導されず腫瘍細胞は生存可能となる。これらを制御する薬剤として m-TOR 阻害薬、p53 阻害薬、プロテアソーム阻害薬が上げられる。

p53 は細胞周期停止や DNA 修復、アポトーシス等を中心に重要な機能を果たしており、多くの腫瘍細胞では突然変異をおこしており、p53 の機能低下が認められている⁵⁰⁾。肺癌においては小細胞癌の 90% と非小細胞癌の 50% に突然変異が認められ⁵¹⁾、その原因として、喫煙との関係が指摘されている⁵²⁾。変異型 p53 を持っている肺癌細胞株に野生型 p53 を発現させると、

細胞はアポトーシスに至る⁵³⁾。この事実は臨床においても正常の p53 遺伝子を発現させることが治療法になりうることを示唆している。実際、非小細胞性肺癌症例に対するレトロウイルス p53 ベクター導入を試みた臨床試験では、安全かつ抗腫瘍効果が期待できたという報告もある⁵⁴⁾。アデノウイルス p53 ベクターである NGN201 (Ad5CMV-p53, Advexin) は、肺癌を含む種々の癌に対し有効であり、著しい副作用も報告はされていない⁵⁵⁾。ウイルスを使用する場合、ウイルスそのものの毒性を考慮に入れることが必要であるが、p53 遺伝子療法の無作為臨床試験が行われていないのが現況である。

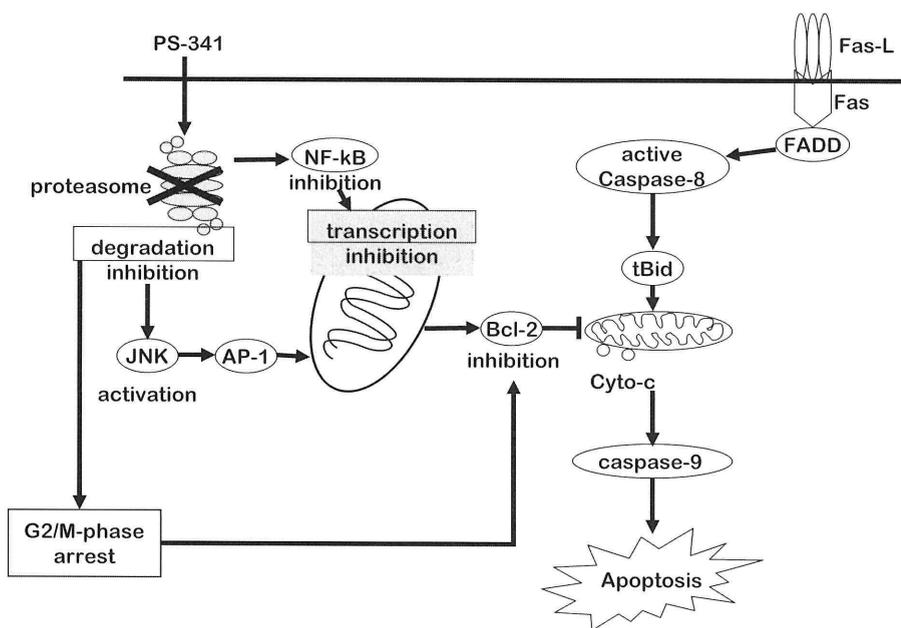
プロテアソーム阻害薬

すでに [アポトーシス制御機構] で述べた通り、ユビキチン/プロテアソーム系による蛋白分解は細胞の分化、アポトーシスといった細胞の生命調節を維持するための重要な役割を果たしている⁵⁶⁾。多数のユビキチン分子が目標となる蛋白質に付加されると、26S-プロテアソームにより分解される。細胞周期調節因子や NF- κ B などの転写因子はこのユビキチン/プロテアソーム系による蛋白分解によって調節を受けている

Table 4 肺癌における遺伝子異常とこれら変異に対する治療のターゲット
(Genetic Alterations Found in Lung Cancer and Drugs or Therapeutics Targeting These Alterations)

遺伝子名	変異の種類	治療薬名あるいは治療方法
<i>EGFR</i>	変異と活性の増幅	Tyrosine kinase inhibitors (gefitinib, elrotinib)
<i>HER2</i>	変異と活性の増幅	Chimeric IgG monoclonal antibody (cetuximab)
	変異と活性の増幅	Pan-ERBB tyrosine kinase inhibitor (CI-1033)
<i>c-KIT</i>	過剰発現	Humanized monoclonal antibody (trastuzumab)
<i>SRC</i>	継続的な活性化状態	Tyrosine kinase inhibitor (imatinib)
<i>BRAF</i>	変異	Src inhibitor (dasatinib)
<i>RAS</i>	変異	Raf kinase inhibitor (sorafenib)
<i>MEK</i>	継続的な活性化状態	Farnesyl transferase inhibitors (tipifarnib, lonafarnib)
<i>PI3K/AKT/mTOR</i>	継続的な活性化状態	Inhibitors of MEK (CI-1040, PD325901)
		PI3K inhibitor (LY294002)
		mTOR inhibitor (rapamycin) and its derivatives (CCI-779, RAD001, AP23576)
<i>BCL2</i>	過剰発現	Antisense oligonucleotide (oblimersen sodium)
		Inhibitor of BCL2 (ABT-737)
<i>p53</i>	変異と欠損	p53 adenoviral vector (Advxin)
<i>FUS1</i>	蛋白質非生成	FUS1 nanoparticles (DOTAP: Chol-FUS1)
<i>VEGF</i>	過剰発現	Humanized monoclonal antibody (bevacizumab)
		VEGFR-2 and EGFR inhibitor (ZD6474)
<i>Telomerase</i>	過剰発現	Telomerase template antagonist (GRN163L)

EGFR, epidermal growth factor receptor ; VEGF, vascular endothelial growth factor.
Sato et al. Journal of Thoracic Oncology. 2007 ; 2 : 327-343 を一部改変



Proc Natl Acad Sci 2002; 99: 14374-14379を一部改変

Fig. 5 PS-341 によるアポトーシス誘導経路

PS-341 は複数の経路によりアポトーシスを誘導する

PS-341 がプロテアソームを阻害すると、I-κB は分解されず NF-κB と結合したままの状態となり、NF-κB は活性化されない。その結果、アポトーシス抑制因子である Bcl-2 が活性化されず腫瘍細胞はアポトーシス(細胞死)へと導かれる

PS341 により細胞周期は G2/M 期に停止する。さらに PS341 はミトコンドリアからのチトクロム c の放出を促すことで以下に続くカスパーゼ-9 の経路の活性化を導く。

(Fig. 5)¹⁹⁾²⁰⁾。プロテアソーム阻害薬によるユビキチン/プロテアソーム系蛋白分解の阻害によって p53、p27、Bad、Bax の蓄積につながり、その蓄積がチトクロム c の放出と内因性アポトーシスの活性につながる²¹⁾。ユビキチン/プロテアソーム阻害薬は化学療法剤抵抗性の細胞株に対しても強力にアポトーシスを誘導することが *in vitro* の実験系で示されている。またこれらは *in vivo* で同時に血管新生や転移能を同時に阻害する²¹⁾。

NF- κ B スイッチは、阻害タンパク質 I- κ B と結合し、その機能はオフの状態になっている。しかし、骨髄腫細胞では、NF- κ B スイッチは、ストローマ細胞による IL-6 および TNF- α (TNF- α) の刺激によって“オン”の状態になる。

Bortezomib (PS-341)

PS-341 はポリン酸阻害剤で、選択的に腫瘍のスレオニン protease を阻害し、蛋白分解を制限することで抗腫瘍効果を発揮する。すなわち、PS-341 がプロテアソームを阻害すると、I- κ B は分解されず NF- κ B と結合し、スイッチは“オフ”のままになる。その結果、ストローマ細胞は TNF- α 、IL-6 の産生をストップし、腫瘍細胞はアポトーシス (細胞死) へと導かれる (Fig. 5)。更に、前臨床試験において PS-341 は単剤で腫瘍量を減少させただけでなく、デキサメタゾン等の他の治療薬と併用すると相加効果をもたらすことが示されている。また、p53 の欠損、Bcl-2 の過剰発現といった薬剤耐性の一因となるような異常をもった腫瘍に対しても抗腫瘍効果を発揮する²⁰⁾。

m-TOR 阻害薬 (CCI-779、RAD001)

PI-3K は細胞の生存、分化、運動、血管新生などに関わるシグナル伝達経路において中心的な役割を果たすリン酸化酵素である⁵⁷⁾⁵⁸⁾ (Fig. 3)。PI-3K は Akt を活性化し、活性化した Akt は細胞が生存するための複数の蛋白質をリン酸化する。Akt が I κ B をリン酸化することにより NF- κ B が活性化されると細胞は生存が促進される。Bad とカスパーゼ-9 が Akt によってリン酸化されるとアポトーシス誘導が阻害される。Akt は PI-3K を介して活性化した EGFR により活性化される。Bcl-2、Survivin などのアポトーシス抑制作用を持つ因子の作用が亢進すると腫瘍細胞は化学療法、放射線治療などに抵抗性となる。このようなサイバルメカニズムが癌細胞をアポトーシスから保護しているが、そのメカニズムとして多くの腫瘍細胞に観察されるものに PI-3K/Akt/m-TOR シグナルの亢

進がある⁵⁹⁾。多くの腫瘍では腫瘍抑制因子 PTEN、TSC1/2 の欠損や ras の活性化により PI-3K/Akt 経路が活性化されており、癌化、細胞増殖およびアポトーシス抵抗性が認められている⁶⁰⁾。従って、Akt 活性の抑制は癌化学療法の重要なターゲットとなる。既存の PI-3K 阻害薬は毒性が高く、臨床応用は困難である。そこで、Akt の下流に位置するラパマイシン標的分子 m-TOR (mammalian target of rapamycin) が注目されている。m-TOR は 4E-binding protein-1 (4E-BP1) のリン酸化を介して eIF4E による転写亢進と 40S ribosomal protein S6 kinase (p70S6) 蛋白の活性化による細胞増殖とアポトーシス抵抗性を示す。m-TOR をブロックすることによりその下流の p70S6 蛋白と 4E-BP1 蛋白の二つのシグナル伝達経路が阻害され、G1 期から S 期への移行を停止し、転写翻訳が阻害される。腫瘍細胞内の Cyclin D、p53、pRB、p16、p27 の異常は PI-3K の酵素活性を増大させ、m-TOR 阻害剤の薬理作用を阻害する⁶¹⁾。

[rapamycin] はマクロライド系抗生物質で今日では免疫抑制剤として使用されている。

rapamycin アナログである [CCI-779]、[RAD001] についても phase I から III まで各種の臨床試験が行われている。

HDAC inhibitor

蛋白質に機能的バリエーションを付与する方法としてタンパク質修飾を挙げることができる。そのひとつであるアセチル化はヒストンの修飾に多く用いられ、クロマチンの転写活性制御に使われている。一方、ヒストン脱アセチル化酵素 [histone deacetylase] はアセチル化されたヒストンを脱アシル化し、転写活性化を抑制する。急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia; APL) 細胞に発現する異常キメラ転写因子 PML-RARalpha は HDAC 複合体と結合し、標的遺伝子の発現を抑制するため白血病発症につながるとするモデルが提唱されて以来⁶²⁾、HDAC による転写機能調節機構の異常によると考えられる疾患がいくつか報告された。標的遺伝子の転写の脱抑制が HDAC の関わる異常な転写抑制に対する HDAC 阻害剤の作用機序である。HDAC 阻害によりいろいろな遺伝子発現が変化するため、その効果のメカニズムは一様ではない。メカニズムの一つとして、サイクリン依存性キナーゼの阻害分子である p21 発現増加を誘導し、その結果、細胞周期の停止やアポトーシスが引き起こされる経路が知られている。遺伝

子発現のパターンはエピジェネティック (epigenetic、後成的) な要因により時間的・空間的に調節を受けている。つまり、遺伝子の塩基配列だけで発現パターンが決まるわけではなく、HDAC 阻害というエピジェネティックな調節を介したがん治療という新しい方向性が注目されている。我々は4種類のHDAC 阻害剤を用いて、肺癌細胞株に対するアポトーシス誘導の程度を検討した。その結果、MS-275 は内因系経路を介してアポトーシスを誘導することが示唆された。興味深いことに、MS-275 の最小発育阻止濃度と Bcl-2 発現量との間に相関がなく、Bcl-2 強発現細胞株に対しても MS-275 は抗腫瘍効果を示した。

分子標的治療薬

バイオサイエンスの研究の進展に基づいて、ヒト細胞の機能を明確にし、疾患に関与する遺伝子および、遺伝子産物を標的として新規治療法を開発していきこうという方法が分子標的治療のコンセプトである。悪性細胞に対する分子標的治療の標的は、異常増殖の原因となる分子あるいはそのシグナル伝達経路であり、癌の増殖・分化の調節機構の根幹に近づいた部分を標的とするため副作用の少ない治療法として期待されている。増殖因子あるいは成長因子は微量で細胞の成長・増殖を促進する一群の分子であり、標的細胞の細胞膜にあるレセプターに結合することにより細胞内にシグナルが伝達される。多くのレセプターは細胞内にチロシンキナーゼドメインを持ち、その構造の特徴から上皮増殖因子受容体、インシュリン様増殖因子受容体、血小板由来増殖因子受容体、線維芽細胞増殖因子受容体などに分類されている。多くの悪性腫瘍では増殖因子受容体の過剰発現、突然変異が認められ、チロシンキナーゼが恒常的に活性化されている。これらの受容体に特異的な抗体やチロシンキナーゼの阻害剤が新しい抗悪性腫瘍薬として期待され、複数の分子標的治療薬の開発は実験室レベルのものから臨床試験が開始されている薬剤まで、様々な段階に現在ある。そのなかで、ひとつはマトリックスメタプロテアーゼ阻害薬、第二には血管新生阻害薬を含めた増殖因子受容体あるいは増殖因子の阻害剤、第三には各種抗体を用いた治療薬、第四としては特殊融合遺伝子の産物に対する分子標的薬などを挙げることができる。一例を挙げれば、上皮成長因子受容体 (EGFR) 阻害薬である小分子チロシンキナーゼ抑制剤の [gefitinib] は初回前治療が無効であった進行期非小細胞肺癌症

例に対して11%から18%の奏功率を示した⁶³⁾⁶⁴⁾。ただし、化学療法と [gefitinib] 併用の効果を比較した非小細胞肺癌症例に対する2つの大きい無作為化比較臨床試験、(Iressa. NSCLC Trial Assessing Combination Treatment 1 and 2 [INTACT 1 and 2]) では化学療法単独施行例に比べ有意な生存期間延長を示さなかった⁶⁵⁾⁶⁶⁾。この事実は進行期非小細胞肺癌のすべての患者に [gefitinib] が奏功を示す訳ではない、ということを示唆している。

血管新生抑制

腫瘍はその無秩序や細胞分裂の繰り返しによりその径を増大していくが、ある程度の大きさ (2 mm³) に達すると、腫瘍組織の維持が困難となり血管新生を刺激する、あるいは血管新生を抑制する分子を抑制することにより増殖を図ろうとする⁶⁷⁾。血管新生自体は悪性腫瘍を惹起しないが、血管新生が盛んな腫瘍では微小血管の密度が高く、転移や予後に大きく寄与すると考えられる。血管新生において主要な役割を果たしているのが VEGF であり、肺癌においてもしばしば過剰発現が認められる⁶⁸⁾。VEGF に対するモノクローナル抗体の Bevacizumab は VEGF の全てのアイソフォームに対して効果を示し、カルボプラチンとパクリタキセルの二剤による併用化学療法にこの Bevacizumab を加えることにより、化学療法群よりも予後延長が期待できることが示された⁶⁹⁾。ZD6474 は VEGFR と EGFR の二つの成長因子受容体のリン酸化を阻害する薬剤で、現在ドセタキセルとの併用療法の第 II 相臨床試験が行われている。これらの結果を基にして、肺癌に対する VEGF を標的とした治療法の重要性が再評価されるであろう⁷⁰⁾。

まとめ

分子生物学の発達により、各臓器および各種腫瘍における分子異常、すなわち腫瘍抑制遺伝子の欠損、細胞内シグナル伝達経路制御系、アポトーシス誘導または抑制系の異常など多くの情報が得られるようになり、これらの情報に基づいて化学療法剤を開発することが合理的であると考えられている。この理論を背景として、アポトーシスの内因系、外因系経路とその制御因子である p53、ユビキチン/プロテアソーム経路、NF- κ B、PI-3K/Akt 経路など多岐にわたるシグナル伝達経路を解析することによって代表的な新規抗癌剤が開発されてきた。これら新規抗癌剤の有用性を確

認するためには、新規臨床試験のデザインも重要である。肺癌においては遺伝子発現パターンが不均一であり、組織学的にみると同一形態でも症例毎にその臨床像も異なることから、個別化された治療法の開発が急務である。腫瘍の分子生物学的プロファイリングにより個別に標的とする分子を同定し、従来の方法の化学療法施行と分子標的治療を組み合わせることにより、最適の個別化医療を実現できると考えられる。

文 献

- 1) Rapp E, Pater JL, Willan A, Cormier Y, Murray N, Evans WK, Hodson DI, Clark DA, Feld R, Arnold AM: Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer: report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* **6**: 633-641, 1988
- 2) Marino P, Pampallona S, Preatoni A, Cantoni A, Invernizzi F: Chemotherapy versus best supportive care in advanced non-small cell lung cancer: results of a meta-analysis of the literature. *Chest* **106**: 861-865, 1994
- 3) Souquet PJ, Chauvin F, Boissel JP, Cellerino R, Cormier Y, Ganz PA, Kaasa S, Pater JL, Quoix E, Rapp E: Polychemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet* **342**: 19-21, 1993
- 4) Bunn PA, Kelly K: New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res* **4**: 1087-1100, 1998
- 5) Spira A, Ettinger DS: Multidisciplinary Management of Lung Cancer. *N Engl J Med* **350**: 379-392, 2004
- 6) Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell* **100**: 57-70, 2000
- 7) Frisch SM, Francis H: Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *J Cell Biol* **124**: 619-626, 1994
- 8) Yuen AR, Halsey J, Fisher GA, Holmlund JT, Geary RS, Kwok TJ, Dorr A, Sikic BI: Phase I/II trial of ISIS 3521, an antisense inhibitor of PKC- α , with carboplatin and paclitaxel in non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* **20**: 309a, 2001 (Abstr 1234).
- 9) Perez-Soler R, Chachoua A, Huberman M, Karp D, Rigas J, Hammond L, Rowinsky E, Preston G, Ferrante KJ, Allen LF, Nadler P, Bonomi P: A Phase II trial of the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor OSI-774, following platinum-based chemotherapy, in patients (pts) with advanced, EGFR-expressing, non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* **20**: 310a, 2001 (Abstr 1235).
- 10) Maione P, Gridelli C, Troiani T, Ciardiello F: Combining Targeted Therapies and Drugs with Multiple Targets in the Treatment of NSCLC. *Oncologist* **11**: 274-284, 2006
- 11) Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* **26**: 239-257, 1972
- 12) Wiley SR, Schooley K, Smolak PJ, Din WS, Huang CP, Nicholl JK, Sutherland GR, Smith TD, Rauch C, Smith CA, Goodwin RG: Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis. *Immunity* **3**: 673-682, 1995
- 13) Hockenbery D, Nuñez G, Millman C, Schreiber RD, Korsmeyer SJ: Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* **348**: 334-336, 1990
- 14) Suliman A, Lam A: Intracellular mechanisms of TRAIL: apoptosis through mitochondrial-dependent and -independent pathways. *Oncogene* **20**: 2122-2133, 2001
- 15) Enari M, Sakahira H, Yokoyama H, Okawa K, Iwamatsu A, Nagata S: A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. *Nature* **391**: 43-50, 1998
- 16) Wajant H: The Fas signaling pathway: more than a paradigm. *Science* **296**: 1635-1636, 2002
- 17) Sekido Y, Fong KM, Minna JD: Molecular genetics of lung cancer. *Annu Rev Med* **54**: 73-87, 2003
- 18) Verhagen AM, Coulson EJ, Vaux DL: Inhibitor of apoptosis proteins and their relatives: IAPs and other BIRPs. *Genome Biology* **2**: 1-10, 2001
- 19) Myung J, Kim KB, Crews CM: The ubiquitin-proteasome pathway and proteasome inhibitors. *Med Res Rev* **21**: 245-273, 2001
- 20) Adams J, Palombella VJ, Elliott PJ: proteasome inhibition: a new strategy in cancer treatment. *Invest New Drugs* **18**: 109-121, 2000
- 21) Adams J, Palombella VJ, Sausville EA, Johnson J, Destree A, Lazarus DD, Maas J, Pien CS, Prakash S, Elliott PJ: proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. *Cancer Res* **59**: 2615-2622, 1999
- 22) Sasaki H, Sheng Y, Kotsuji F, Tsang BK: Down-Regulation of X-linked Inhibitor of Apoptosis Protein Induces Apoptosis in Chemoresistant Human Ovarian Cancer Cells. *Cancer Res* **60**: 5659-5666, 2000
- 23) McManus DC, Lefebvre CA, Cherton-Horvat G, St-Jean M, Kandimalla ER, Agrawal S, Morris SJ, Durkin JP, Lacasse EC: Loss of XIAP protein expression by RNAi and antisense approaches sensitizes cancer cells to functionally diverse chemother-

- apeutics. *Oncogene* **23**: 6684-6692, 2004
- 24) Tong QS, Zheng LD, Wang L, Zeng FQ, Chen FM, Dong JH, Lu GC: Downregulation of XIAP expression induces apoptosis and enhances chemotherapeutic sensitivity in human gastric cancer cells. *Cancer Gene Therapy* **12**: 509-514, 2005
- 25) Tamm I, Kornblau SM, Segall H, Krajewski S, Welsh K, Kitada S, Scudiero DA, Tudor G, Qui YH, Monks A, Andreeff M, Reed JC: Expression and Prognostic Significance of IAP-Family Genes in Human Cancers and Myeloid Leukemias. *Clin Cancer Res* **6**: 1796-1803, 2000
- 26) Choi IJ, Kim JS, Kim JM, Jung HC, Song IS: Effect of inhibition of extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 pathway on apoptosis and bcl-2 expression in *Helicobacter pylori*-infected AGS cells. *Infect Immun* **71**: 830-837, 2003
- 27) Liesveld JL, Lancet JE, Rosell KE, Menon A, Lu C, McNair C, Abboud CN, Rosenblatt JD: Effects of the farnesyl transferase inhibitor R115777 on normal and leukemic hematopoiesis. *Leukemia* **17**: 1806-1812, 2004
- 28) Adachi S, Leoni LM, Carson DA, Nakahata T: Apoptosis induced by molecular targeting therapy in hematological malignancies. *Acta Haematol* **111**: 107-123, 2004
- 29) Ivy PS, Schoenfeldt M: Clinical trials referral resource. Current clinical trials of 17-AAG and 17-DMAG. *Oncology (Huntingt)* **18**: 610, 615, 619-620, 2004
- 30) Mei S, Ho AD, Mahlknecht U: Role of histone deacetylase inhibitors in the treatment of cancer. *Int J Oncol* **25**: 1509-1519, 2004
- 31) Campiglio M, Locatelli A, Olgiati C, Normanno N, Somenzi G, Vigano L, Fumagalli M, Menard S, Gianni L: Inhibition of proliferation and induction of apoptosis in breast cancer cells by the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor ZD1839 ('Iressa') is independent of EGFR expression level. *J Cell Physiol* **19**: 259-268, 2004
- 32) Rinehart J, Adjei AA, Lorusso PM, Waterhouse D, Hecht JR, Natale RB, Hamid O, Varterasian M, Asbury P, Kaldjian EP, Gulyas S, Mitchell DY, Herrera R, Sebolt-Leopold JS, Meyer MB: Multicenter phase II study of the oral MEK inhibitor, CI-1040, in patients with advanced non-small cell lung, breast, colon, and pancreatic cancer. *J Clin Oncol* **22**: 4456-4462, 2004
- 33) Troppmair J, Rapp UR: Raf and the road to cell survival: a tale of bad spells, ring bearers and detours. *Biochem Pharmacol* **66**: 1341-1345, 2003
- 34) Villalona-Calero MA, Ritch P, Figueroa JA, Otterson GA, Belt R, Dow E, George S, Leonardo J, McCachren S, Miller GL, Modiano M, Valdivieso M, Geary R, Oliver JW, Holmlund J: A phase I/II study of LY900003, an antisense inhibitor of protein kinase C-alpha, in combination with cisplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* **10**: 6086-6093, 2004
- 35) Ogasawara J, Watanabe-Fukunaga R, Adachi M, Matsuzawa A, Kasugai T, Kitamura Y, Itoh N, Suda T, Nagata S: Lethal effect of the anti-Fas antibody in mice [erratum appears in *Nature* 1993; 365; 568]. *Nature* **364**: 806-809, 1993
- 36) Kelley SK, Ashkenazi A: Targeting death receptors in cancer with Apo2L/TRAIL. *Curr Opin Pharmacol* **4**: 333-339, 2004
- 37) El-Zawahry A, McKillop J, Voelkel-Johnson C: Doxorubicin increases the effectiveness of Apo2L/TRAIL for tumor growth inhibition of prostate cancer xenografts. *BMC Cancer* **5**: 2, 2005
- 38) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* **344**: 783-792, 2001
- 39) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Engl J Med* **350**: 2335-2342, 2004
- 40) Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV: Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nature Med* **6**: 443-446, 2000
- 41) Perussia B: Signaling for cytotoxicity. *Nature Immunology* **1**: 372-374, 2000
- 42) Chuntharapai A, Dodge K, Grimmer K, Schroeder K, Marsters SA, Koeppen H, Ashkenazi A, Kim KJ: Isotype-dependent inhibition of tumor growth in vivo by monoclonal antibodies to death receptor 4. *J Immunol* **166**: 4891-4898, 2001
- 43) Tamm I, Dorken B, Hartmann G: Antisense therapy in oncology: new hope for an old idea? *Lancet* **358**: 489-497, 2001
- 44) Liu X, Zeidan YH, Elojeimy S, Holman DH, El-Zawahry AM, Guo GW, Bielawska A, Bielawski J, Szulc Z, Rubinchik S, Dong JY, Keane TE, Tavasoli M, Hannun YA, Norris JS: Involvement of sphingolipids in apoptin-induced cell killing. *Mol Ther* **14**: 627-636, 2006
- 45) van der Eb MM, Pietersen AM, Speetjens FM, Kuppen PJ, van de Velde CJ, Noteborn MH, Hoeben RC: Gene therapy with apoptin induces regression of xenografted human hepatomas. *Cancer Gene Ther* **9**: 53-61, 2002
- 46) Zaffaroni N, Daidone MG: Survivin expression

- and resistance to anticancer treatments: perspectives for new therapeutic interventions. *Drug Resist Updat* **5**: 65-72, 2002
- 47) Gonzalez R, Lewis K, Samlowski W, Cranmer L, Catlett J, Kirkwood J, Whitman E, Lawson D, Bartels, Drake T: A phase II study of YM155, a novel survivin suppressant, administered by 168 hour continuous infusion in patients with unresectable stage III or stage IV melanoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* **25**: 18s, 2007 (Abstr 8538)
- 48) Fujie Y, Yamamoto H, Ngan CY, Takagi A, Hayashi T, Suzuki R, Ezumi K, Takemasa I, Ikeda M, Sekimoto M, Matsuura N, Monden M: Oxaliplatin, a potent inhibitor of survivin, enhances paclitaxel-induced apoptosis and mitotic catastrophe in colon cancer cells. *Jpn J Clin Oncol* **35**: 453-463, 2005
- 49) Reed JC: Drug insight: cancer therapy strategies based on restoration of endogenous cell death mechanisms. *Nat Clin Pract* **3**: 388-398, 2006
- 50) Vousden KH, Lu X: Live or let die: the cell's response to p53. *Nat Rev Cancer* **2**: 594-604, 2002
- 51) Takahashi T, Nau MM, Chiba I, Birrer MJ, Rosenberg RK, Vinocour M, Levitt M, Pass H, Gazdar AF, Minna JD: p53: a frequent target for genetic abnormalities in lung cancer. *Science* **246**: 491-494, 1989
- 52) Hainaut P, Hernandez T, Robinson A, Rodriguez-Tome P, Flores T, Hollstein M, Harris CC, Montesano R: IARC database of p53 gene mutations in human tumors and cell lines: updated compilation, revised formats and new visualisation tools. *Nucleic Acids Res* **26**: 205-213, 1998
- 53) Takahashi T, Carbone D, Takahashi T, Nau MM, Hida T, Linnoila I, Ueda R, Minna JD: Wild-type but not mutant p53 suppresses the growth of human lung cancer cells bearing multiple genetic lesions. *Cancer Res* **52**: 2340-2343, 1992
- 54) Roth JA, Nguyen D, Lawrence DD, Kemp BL, Carrasco CH, Ferson DZ, Hong WK, Komaki R, Lee JJ, Nesbitt JC, Pisters KM, Putnam JB, Schea R, Shin DM, Walsh GL, Dolormente MM, Han CI, Martin FD, Yen N, Xu K, Stephens LC, McDonnell TJ, Mukhopadhyay T, Cai D: Retrovirus-mediated wild-type p53 gene transfer to tumors of patients with lung cancer. *Nat Med* **2**: 985-991, 1996
- 55) Gabrilovich DI: INGN 201 (Advexin): adenoviral p53 gene therapy for cancer. *Expert Opin Biol Ther* **6**: 823-832, 2006
- 56) Rajkumar SV, Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC: Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol* **23**: 630-639, 2005
- 57) Cantley LC: The phosphoinositide 3-kinase pathway. *Science* **296**: 1655-1657, 2002
- 58) Lin J, Adam RM, Santiestevan E, Freeman MR: The phosphatidylinositol 3'-kinase pathway is a dominant growth factor-activated cell survival pathway in LNCaP human prostate carcinoma cells. *Cancer Res* **59**: 2891-2897, 1999
- 59) Tsuruo T, Naito M, Tomida A, Fujita N, Mashima T, Sakamoto H, Haga N: Molecular targeting therapy of cancer: drug resistance, apoptosis and survival signal. *Cancer Sci* **94**: 15-21, 2003
- 60) Nicholson KM, Anderson NG: The protein kinase B/Akt signalling pathway in human malignancy. *Cell Signal* **14**: 381-95, 2002
- 61) Hidalgo M, Rowinsky EK: The rapamycin-sensitive signal transduction pathway as a target for cancer therapy. *Oncogene* **19**: 6680-6686, 2000
- 62) Lin RJ, Nagy L, Inoue S, Shao W, Miller WH Jr, Evans RM: Role of the histone deacetylase complex in acute promyelocytic leukaemia. *Nature* **391**: 811-814, 1998
- 63) Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ, Prager D, Belani CP, Schiller JH, Kelly K, Spiridonidis C, Kathy S Albain, Brahmer JR, Sandler A, Crawford J, Lutzker SG, Lilenbaum R, Helms L, Wolf M, Averbuch S, Ochs J, Kay A: A phase II trial of ZD1839 ('Iressa') in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who had failed platinum- and Taxotere-based regimens (IDEAL 2). *Proc Am Soc Clin Oncol* **21**: 292a, 2002 (abstract 1166).
- 64) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, Nishiwaki Y, Vansteenkiste J, Kudoh S, Rischin D, Eek R, Horai T, Noda K, Takata I, Smit E, Averbuch S, Macleod A, Feyereislova A, Dong RP, Baselga J: Final results from a phase II trial of ZD1839 (Iressa) for patients with advanced non-small cell lung cancer (IDEAL1). *Proc Am Assoc Cancer Res* **21**: 326a, 2002
- 65) Giaccone G, Herbst RS, Manegold C. Phase III clinical trial of gefitinib, an epidermal growth factor receptor inhibitor, in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: INTACT 1. *J Clin Oncol* **22**: 777-784, 2004
- 66) Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, Natale RB, Miller V, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Oliff I, Reeves JA, Wolf MK, Krebs AD, Averbuch SD, Ochs JS, Grous J, Fandi A, Johnson DH: Gefitinib in Combination With Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase III Trial-INTACT 2. *J Clin Oncol* **22**: 785-794, 2004
- 67) Folkman J: What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* **82**: 4-6, 1990
- 68) Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Squartini F, Angeletti CA: Relation of neovascularisation to metastasis of non-small-cell lung cancer. *Lancet* **340**: 145-146, 1992

- 69) Sandler AB, Gray R, Brahmer J, Dowlati A, Schiller JH, Perry MC, Johnson DH: Randomized phase II/III trial of paclitaxel (P) plus carboplatin (C) with or without bevacizumab (NSC # 704865) in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC): an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial—E4599. *Proc Am Soc Clin Oncol* **23**: 16S (abstract 14), 2005
- 70) Heymach JV, Johnson BE, Rowbottom JA, Fidias P, Lu C, Prager D, Roubec J, Csada E, Dimery I, Herbst RS: A randomized, placebo-controlled phase II trial of ZD6474 plus docetaxel, in patients with NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* **23**: 16S (abstract 3023), 2005

Apoptosis ; Treatment Strategies in Malignant Tumors and Lung Cancer

Masatoshi KAKIHANA, Kimitoshi NAWA, Yoshinori SAKATA
Tatsuo OHIRA, Masahiro TSUBOI, Takashi HIRANO
Harubumi KATO

First Department of Surgery, Tokyo Medical University Faculty of Medicine

Abstract

Tumor progression is a multistep process involving the progressive transformation of normal human cells into highly malignant derivatives. Tumor cells not only acquired capabilities that overcome growth-inhibitory signals and host immune responses, but also develop growth-stimulating signals. Importantly, the ability of cells to evade apoptosis is also an essential “hallmark of cancer”. Apoptosis is defined by distinct morphological and biochemical changes mediated by a family of caspases, which are expressed as inactive zymogens and are proteolytically processed to an active state following an apoptotic stimulus. We now know many of the molecular events necessary for activation, amplification and execution of the apoptotic process, and it is evident that diverse drugs can kill tumor cells by activating common apoptotic pathways. As described in this paper, altered expression or mutation of genes encoding key apoptotic proteins can provide cancer cells with both an intrinsic survival advantage and inherent resistance to chemotherapeutic agents. Understandings of how anticancer agents induce cell death and how defects in death pathways promote resistance will revolutionize more rational strategy which may be tailored to each cancer patient. Large-scale molecular genetic studies have led to the discovery of several potential molecular targets for therapeutic design. The promise of these drugs lies in the fact that are specific for particular molecules that are altered in cancer cells but not in normal cells. Some of the agents, such as the monoclonal anti-VEGF antibody bevacizumab have shown a significant impact on patient survival. Since most cancer drugs were identified using empirical screening, the molecular events responsible for their anti tumor effect were poorly understood. Over the last decade, our understanding of cellular damage responses and physiological cell death mechanisms has improved, leading in turn to new insights into drug-induced cell death. It is now believed that apoptotic pathways contribute to the cytotoxic action of most chemotherapeutic drugs. Many pathways and proteins control the apoptosis machinery. Examples include p53, the nuclear factor kappa B, the phosphatidylinositol 3 kinase pathway, and the ubiquitin/proteasome pathway. These can be targeted by specific modulators such as bortezomib, and mammalian target of rapamycin-inhibitors such as CCI-779 and RAD 001. Based on the present knowledge, the use of these ‘biological drugs’ in synergistic association with the traditional cytotoxic drugs, might represent an important goal in the treatment of malignant cells

〈**Keywords**〉 Apoptosis, Chemotherapy, Molecular Targeting Therapy, Signal Transduction therapy, Translation Initiation Factor
