ホルモンを基盤とした前立腺がん治療薬研究開発 ～ Kisspeptin と生殖機能との関係を中心に～

松井 久典

要約：近年のがん治療薬の主流である「分子標的薬」を「がん細胞の生存や増殖、転移と密接に関連する細胞内分子を狙い撃ちにする薬剤」とであると定義するならば、ホルモン依存性がんにとってのホルモン療法は、いち早くその有効性が明らかにされた分子標的薬と言えるのかもしれない。たとえば前立腺がんは男性ステロイドホルモンであるアンドロゲン（テストステロンやジヒドロテストステロン：DHT など）が前立腺がん細胞内のアンドロゲン受容体（androgen receptor：AR）を介して増殖を促進することから、現在、前立腺がん、とりわけ転移性または局所進行性前立腺がんに対しては性腺刺激ホルモン放出ホルモン（gonadotropin releasing hormone：GnRH）誘導体を用いたアンドロゲン低下療法（androgen deprivation therapy：ADT、薬物的去勢療法とも呼ばれる）が主流である。歴史をさかのぼれば去勢療法は1941年にHugginsらによって提唱され、その有用性が後世に認められた結果Hugginsは1966年にノーベル医学生理学賞を受賞している。それから70年以上ホルモン療法は前立腺がん治療の中心となり続けているが、その間に生体内におけるホルモン分泌、生合成、分子機能に関する理解は驚くほど進んできた。ヒトの場合、男性における性ホルモン合成は大別して①視床下部・下垂体・性腺系（Hypothalamic-Pituitary-Gonadal axis：HPG-axis）、②視床下部・下垂体・副腎系（Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis：HPA-axis）によって合成され、全身のアンドロゲンのうち95%はHPG-axisによって、残りの5%がHPA-axisによって産生されると言われている。①に由来する創薬ターゲットとしては上述したGnRHの他に、最近我々を含めた複数の研究者によってGnRHの上流で作用すること

が見出された神経ペプチド、kisspeptinを挙げることができる。主に②に関係する創薬ターゲットとしては副腎におけるアンドロゲン（デヒドロエピアンドロステロン：DHEA）合成の鍵酵素である17,20-リアーゼ阻害薬が挙げられる。また、①、②それぞれの経路で産生されるアンドロゲンが作用するアンドロゲン受容体（AR）も重要な創薬ターゲットの一つである。これから新しい創薬ターゲットのうち、本稿では主にHPG-axisとkisspeptinとの関係を中心に、ホルモンを基軸とした創薬研究について歴史を紐解きながら概説する。

1. 神経内分泌と視床下部・下垂体・性腺系

1) 神経内分泌学の歴史：GnRHの発見を中心に

神経内分泌学は1940年代にイギリスのHarrisが最初に提唱したと言われている。それ以前の研究で成長や性周期・排卵といった現象が下垂体や視床下部によって制御されていることは明らかにされていたが、視床下部がいかんして下垂体を制御しているのかは不明であった。もっとも単純な仕組みは視床下部の神経が下垂体に直接投射あるいは終末することであるが、そのような構造は下垂体後葉（オキシトシンとバソプレシンが分泌される）にしか存在しない。Harrisらは視床下部と下垂体をつなぐ門脈が重要であることを明らかにし、視床下部による下垂体制御を可能とする構造が解明された(1)。実際に下垂体からのゴナドトロピン（卵胞刺激ホルモン：FSHと黄体形成ホルモン：LH）分泌を制御する分子であるGnRH（LH放出ホルモン：LHRHとも呼ばれる）が発見されたのは1971年から1972年にかけてであり、二人の研究者SchallyとGuilleminが壮絶な研究競争を繰り広げたことは有名な話である。Schallyは最初ブタにおけるGnRHを

同定し, Guillemin はヒツジにおける GnRH を同定したが, その後ヒトを含めた哺乳動物における GnRH の配列が次々と明らかになり, 非常に相同性が高いことが証明された(2). Schally と Guillemin は, 後にノーベル医学生理学賞を受賞することとなる。

2) ステロイドホルモンのフィードバック機構

ラットやマウスでは, GnRH 神経体は主に視索前野 (preoptic area : POA) に存在し, そこから弓状核 (arcuate nucleus : ARC) 近傍の正中隆起 (median eminence : ME) に投射して下垂体門脈中に GnRH を分泌している (図 1A)。HPG-axis を理解する上で重要なのは GnRH の分泌様式である。Belchetz らは 1978 年に内因性の GnRH 分泌を抑制したサルを用い, 間欠

的な GnRH 投与が下垂体からのゴナドトロピン放出に重要であることを証明した(3)。実際の GnRH 分泌パターンの確認にはヒツジやヤギといった大動物が用いられ, 下垂体門脈への外科的アプローチにより門脈血中の GnRH を経時的に測定したところ, 門脈血中の GnRH 濃度がパルス状に変動することが確認された。また下垂体から放出される血中 LH 濃度もパルス状に変動するが, この LH パルスは GnRH パルスと完全に呼応する(4)。さらに, 視床下部の基底部付近に電極を埋め込み神経活動を記録することで多ニューロン発射活動 (multiple unit activity : MUA volley) と呼ばれる電位変化が観察されるが, LH のパルス状分泌はこの MUA volley に呼応することも確認された(5)。つま

図1 ステロイドホルモンのフィードバック機構と kisspeptin との関係

(A) ラットにおける視床下部・下垂体・性腺系 (HPG-axis) の模式図。GnRH 神経体の大部分は POA に存在し, そこから ME に投射して下垂体門脈中に GnRH を分泌する。雌雄共通で観察される GnRH パルス状分泌はステロイドホルモン (テストステロン, エストラジオールなど) の負のフィードバックを受けており, その受け手は AVPV 付近に存在すると考えられていた。GnRH サージ状分泌はエストロゲンの正のフィードバックを受けており, その受け手は ARC に存在すると考えられていた。(B) ラットでは kisspeptin 神経体に二つのポピュレーションが存在し, 一つは ARC に, もうひとつは AVPV に局在する。このうち前者が負のフィードバックを受けるパルスジェネレーター, 後者が正のフィードバックを受けるサージジェネレーターであると考えられている。

り GnRH パルス状分泌はパルス状の神経活動に由来することとなる。一方、上記サルの実験では、GnRH を持続的に投与するとゴナドトロピン分泌が抑制されることも示されている(3)。この現象は持続的 GnRH 刺激に対する下垂体の「脱感作」と呼ばれ、酢酸リュープロレリンなど GnRH 誘導体による性腺機能抑制作用は下垂体脱感作作用を臨床応用したものである。

GnRH 放出様式には、このパルス状分泌に加えてサーージ状分泌が存在する。これは雌特有の現象で、排卵前に血中 LH 濃度が急激に上昇し (LH サージ) 成熟した卵胞から排卵を誘発する。この時 GnRH 神経体の多くに神経活動マーカーである c-Fos が発現することから、GnRH 神経が強く活性化されていることが示唆される。

これら GnRH のパルス状分泌、サーージ状分泌は、共にステロイドホルモンによる制御を受けている (フィードバック機構)。GnRH パルスは雌雄共通の現象であり、血中アンドロゲンあるいはエストロゲン濃度が上昇するとパルス状分泌が抑制される「負のフィードバック機構」で制御されている。実験的には動物から性腺 (精巣または卵巣) を摘出すると GnRH/LH のパルス状分泌が活性化され、ここにステロイドホルモンを補充すると GnRH/LH パルスが減弱することを確認できる。一方サーージ機構はステロイドホルモンの「正のフィードバック機構」によって制御されている。卵胞成熟に伴い血中エストロゲン濃度が上昇するが、卵胞が排卵可能なまでに十分成熟し一定レベル以上の高い血中エストロゲン濃度になると、排卵のための GnRH/LH サージ状分泌が引き起こされる仕組みである。これもたとえば雌性動物から卵巣を摘出し、高濃度のエストロゲンを補充するとサーージ様の血中 LH 上昇を確認できる。これらフィードバック機構は、HPG-axis による性腺機能調節が一定の恒常性を保つために必要な機序である。

ステロイドホルモンのフィードバック機構はヒトを含め哺乳動物に幅広く存在するが、ステロイドホルモンがいかにして GnRH 神経活動を制御しているのか、その機構は長年謎であった。というのも、GnRH 神経にはたとえば雌性動物のステロイド作用で鍵となるエストロゲン受容体 α (ER α) が発現しないことが知られており、GnRH 神経はステロイドホルモンによって直接制御され得ないからである。従ってステロイドホルモン受容体を発現し、かつ GnRH 分泌を直接制御する神経の存在が強く示唆されていた(6)。GnRH パルスを制御するパルスジェネレーターや GnRH サージを制御するサージジェネレーターという概念自身は古

くから提唱されており、その存在部位を示唆するデータも得られていた。たとえば GnRH パルスジェネレーターの活動電位であると考えられる MUA volley (上述) は GnRH 神経体の大部分が存在する POA ではなく視床下部基底部付近で観察されている。また、雌性ラットにおけるステロイドホルモンの正のフィードバック機構の受け手は前腹側室周囲核 (anteroventral periventricular nucleus : AVPV) 付近に存在すること、負のフィードバック機構の受け手は ARC 付近に存在することも脳内への局所的エストロゲン投与や神経線維切断実験などにより知られていた (図 1A)。パルスジェネレーター・サージジェネレーターの本体は何なのか、この疑問の解明に多くの研究者が取り組んできたが、ようやく最近になって、パルスジェネレーターやサージジェネレーター本体ではないかと考えられる神経が明らかになりつつある。Kisspeptin 神経である。

3) HPG-axis と kisspeptin

Kisspeptin (metastin) は、ヒトでは 54 アミノ酸から成るペプチドであり、大瀧らによって G タンパク質共役型受容体の一つである GPR54 に対する内因性リガンドとして 1999 年に胎盤抽出液から同定された(7)。Kisspeptin はすでに転移抑制遺伝子として知られていた *KiSS-1* 遺伝子にコードされていたことから metastin と呼ばれ GPR54 を強制発現させたマウスメラノーマ細胞を中心に kisspeptin の転移抑制作用が研究された。一方でヒト胎盤における発現も高く、実際妊婦では血漿中 kisspeptin 濃度が非妊娠女性の数万倍に上昇することが確認されている(8)。Kisspeptin はホルモンとしての生理機能を有しているのかもしれない。そこで筆者らを中心にさらなる生理機能探索を行った結果、卵胞成熟を誘導した離乳直後の雌ラットに kisspeptin を皮下投与すると陽性対照である hCG (human chorionic gonadotropin) に匹敵する排卵誘発作用を示すことが分かった(9)。排卵機序としては卵巣直接作用、下垂体への作用、視床下部への作用が考えられたが、ラットを用いた検討により、①下垂体を摘出すると排卵が誘発されないこと、② kisspeptin 皮下投与が強烈な FSH/LH 放出を促すこと、③下垂体初代培養系に kisspeptin を処理しても顕著な FSH/LH 放出に対する作用を認めないこと、④ kisspeptin による FSH/LH 放出は GnRH 受容体アンタゴニスト (Cetrorelix) により抑制されること、⑤ kisspeptin による FSH/LH 放出は雄性ラットにおいても認められること (すなわち、kisspeptin の作用は雌雄共通であること)、⑥ kisspeptin により視床下部 GnRH 神経体の多くに c-Fos 発現が誘導されること、を見出し

kisspeptin が GnRH 神経の活性化を介して視床下部からの GnRH 放出、ひいては下垂体からの FSH/LH 放出を促すことを解明した。筆者らがこれら kisspeptin の GnRH 神経に対する作用を見出したのと同じころ、de Roux や Seminara らのグループから①孤発性低ゴナドトロピン性腺機能低下症 (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: IHH) 患者に *GPR54* 変異が存在すること、② *Gpr54* 欠損マウスでは雌雄共に思春期発動不全を呈すること、が報告され(10, 11), kisspeptin の HPG-axis における重要性が世界的にも一気に注目を集めるようになった。

上述の通り GnRH 分泌はステロイドホルモンによる正負のフィードバック制御を受けており、ラットでは正のフィードバックの受け手 (サージジェネレーター) は AVPV に、負のフィードバックの受け手 (パルスジェネレーター) は ARC に存在することが知られていた。Kisspeptin による FSH/LH 放出作用は極めて強力であり、かつ雌雄共に同様の作用を示すことから、kisspeptin は HPG-axis において重要な役割を示すことが示唆された。その後マウスやラットを用いた *Kiss-1* mRNA の発現部位解析が行われ、大変興味深いことに、*Kiss-1* mRNA の発現分布には大別して二つのポピュレーションがあることが分かった。一つは ARC における発現であり、ここでの *Kiss-1* mRNA 発現量は性腺摘出により上昇しステロイドホルモン補充によって低下する。もうひとつは AVPV における発現であり、ここでの *Kiss-1* mRNA 発現量は性腺摘出により低下し、ステロイドホルモン補充によって上昇する(12-14)。また *in situ* hybridization や免疫組織染色により kisspeptin 神経の分布を調べたところ、ARC の kisspeptin 神経分布に雌雄差はほとんど存在しないのに対し、AVPV の kisspeptin 神経には雌特異的な分布が認められ、さらには GnRH/LH サージの時期に AVPV の kisspeptin 神経に c-Fos が発現することなどが分かった。これらの知見は、AVPV の kisspeptin 神経がステロイドホルモンの正のフィードバック機構を担うサージジェネレーターであり、ARC の kisspeptin 神経が負のフィードバック機構を担うパルスジェネレーターであると考ええると辻褄が合う (図 1B)。Kisspeptin 神経には ER α や AR が発現することが確認されており、kisspeptin 神経がステロイドホルモンフィードバックの直接の受け手である可能性が高まりつつある(15)。実際 GnRH パルスとの関連では、前述した MUA volley が観察される部位は ARC の kisspeptin 神経が存在する部位と極めてよく一致することや(16)、サルは視床下部 ME 領域からのマイクロダイアリシス

解析により、GnRH パルス状分泌によく一致した kisspeptin パルス状分泌が確認されたこと等が報告されている(17)。GnRH サージとの関連では、既述の通り GnRH/LH サージの時期に AVPV の kisspeptin 神経に c-Fos が発現するが、この時 GnRH 神経体が存在する POA に kisspeptin 中和抗体を投与すると LH サージが抑制されることがラットで確認されている(14, 18)。Kisspeptin 神経生理や kisspeptin 分泌様式のさらなる理解が進めば、フィードバック機構の理解も進むものと期待される。

4) 創薬ターゲットとしての kisspeptin

Kisspeptin の創薬ターゲットとしての応用を考えた場合、kisspeptin が GnRH 神経制御の鍵因子であることを考慮すると、①性腺機能を活性化させる使い方 (たとえば性腺機能低下症の改善など)、②性腺機能を抑制する使い方 (たとえば前立腺がん治療など) が考えられた。このうち以下では②性腺機能抑制作用について焦点を絞った創薬研究の流れをさらに紹介する。

Kisspeptin の臨床応用を考慮した場合、克服すべきであった課題の一つは生物学的に安定なペプチド誘導体を合成することであった。Kisspeptin 自体はヒトでは 54 アミノ酸から構成されるが、GPR54 に対するアゴニスト活性発揮に重要なのは C 末端側 10 アミノ酸 (kisspeptin-10 または Kp-10 と呼ばれる) である(7)。ところが Kp-10 は極めて生物学的安定性が低く、たとえばマウス血漿中では数分で分解されてしまう。この分解産物を HPLC で解析したところ、45-46 位の Tyr-Asn および 53-54 位の Arg-Phe における切断をもっとも受けやすいことが分かった。Protease による切断を回避する上で D 体のアミノ酸で置換することが一つの候補として考えられたが、実際 Tyr-Asn 結合に対しては Tyr を D 体の Tyr に置換することでアゴニスト活性を維持しつつ安定性を向上させることができた(19)。Arg-Phe 結合に対しては、このような Arg が trypsin 型 protease の基質になる一方でアミノ酸置換に対する許容度が低いことから、Arg を Arg 類縁アミノ酸である Arg(Me) に置換することで、活性の維持と安定性の向上を達成した(20)。その他、他の配列に対しても種々検討を行った結果、臨床候補化合物として TAK-448 と TAK-683 に辿りつくことができた (図 2)。

5) Kisspeptin 誘導体持続投与による性腺機能抑制作用

Kisspeptin 誘導体による性腺機能抑制作用を検討し、ADT 標準薬である GnRH 誘導体との作用の違いを明らかにするために、我々は TAK-448 あるいは TAK-683 を雄性ラット、イヌ、またはサルに皮下持続投与し、性腺機能抑制作用に与える効果を酢酸リユープロ

図2 Kisspeptin 誘導体の化学構造

レリンと比較した。その結果、kisspeptin 誘導体持続投与の特徴として①酢酸リュープロレリン持続投与時と同様に投与初期にテストステロンの一過的な上昇(フレア)を認めるものの、投与開始3日目にはテストステロンが低下し、低下時期が早いこと(GnRH 誘導体ではテストステロンの低下までに通常2~3週間を要するとされている)、②kisspeptin 誘導体は酢酸リュープロレリンに比べてより確実にテストステロンを低下させること、が分かった。またSDラットにおいてアンドロゲンやゴナドトロピン依存臓器である前立腺、精囊、および精巣重量を評価したところ、酢酸リュープロレリン投与でも有意な臓器重量低下を認めたものの、kisspeptin 誘導体持続投与ではさらに強い臓器重量低下を認め、その効果は外科的去勢と同等であった(21)。また、アンドロゲン依存的前立腺がん腫瘍株であるJDCaP 担がんラットモデルでの抗腫瘍試験では、TAK-683投与は酢酸リュープロレリン投与群よりも素早い血清中PSA(prostate specific antigen: 前立腺がんマーカー)濃度低下を示した(22)。このように、前立腺がん治療を目的とした前臨床薬効・薬理試験ではkisspeptin 誘導体はGnRH 誘導体よりも優れた治療効果を示す可能性が示唆された。また、ラットを用いた作用機序検討試験の結果では、kisspeptin 誘導体持続投与後の下垂体はGnRH反応性を保持していること、一方でパルス状GnRHによって発現が制御されている下垂体FSH、LHの遺伝子発現が強く抑制されていることから、kisspeptin 誘導体持続投与による性腺機能抑制作用は、視床下部GnRH神経からのパルス状GnRH分泌を阻害した結果であると考えている(23)。これらkisspeptin 誘導体を用いた健常人男性での臨床第I相試験では、前臨床試験と同様に持続投与開始直後のLHやテストステロン上昇と、それに続く素早いテストステロン低下を認めることができ、また持続投与終了に伴ってテストステロンレベルは回復したことから、kisspeptin 誘導体の持続投与は男性において素早くかつ可逆的なテストステロン抑制作用を示すこと

が証明された(24)。Kisspeptin 誘導体の臨床における有用性を理解するためには、臨床におけるさらなる検討が必要であると考えられる。

2. 前立腺がん治療薬の新たな展開

冒頭でも述べたように、転移性もしくは局所進行性前立腺がんに対してはGnRH 誘導体を用いたADTが標準療法であるが、この治療法の起源は今から70年以上前、1941年のHugginらの発見にまで遡る(25)。その後、1970年代のGnRH発見に続いて酢酸リュープロレリンを含むGnRH 誘導体が数多く研究され、GnRH 誘導体を用いたADTが標準療法として確立した。AR拮抗薬であるビカルタミドもADTに併用される場合がある(maximum androgen blockade: MABやcombined androgen blockade: CABと呼ばれる)。ADTにより腫瘍縮退やPSA低下を示す前立腺がんのことはアンドロゲン依存性前立腺がん(androgen dependent prostate cancer: ADPC)と呼ばれる。ADTの登場は前立腺がんの治療成績を大きく向上させたが、前立腺がんの多くはADT後に抵抗性を獲得し再び病状が悪化することが知られている。このようなADT抵抗性前立腺がんは、かつてはアンドロゲン非依存性前立腺がん(androgen-independent prostate cancer: AIPC)と呼ばれたこともあり、従ってADT抵抗性前立腺がんに対する標準的治療はドセタキセルなどの化学療法剤が中心であった。ところが、その後ADT抵抗性に関する分子レベルでの研究が進み、アンドロゲン非依存性だと考えられていたADT抵抗性前立腺がんの多くは、なおもARシグナル依存的に増殖していることが明らかになってきた。たとえば原らは、MDA-PCa-2bというアンドロゲン依存性前立腺がん細胞株をアンドロゲン除去条件下で継続培養し、抵抗性を獲得した細胞株MDA-PCa-2b-hrを取得して親株と比較したところ、hr株ではARの発現量が著しく上昇していること、ARをノックダウンすると増殖が抑制されること、またhr株は副腎由来の弱いアンドロゲンであるDHEAによって増殖が促進されることを示している(26, 27)。ヒトでは全身のアンドロゲンのうち95%は精巣に、残りの5%は副腎に由来すると言われており、ADTは精巣由来アンドロゲンを低下させることが主目的であるため、ADT下でも副腎由来アンドロゲンは微量ながら体内に残存することになる。他にも分子レベルでの理解が進み、前立腺がんは①AR発現量の上昇(ゲノムレベルでの増幅が主)によるアンドロゲン感受性向上、②AR変異によるアンドロゲン以外のステロイドホルモン利用、③前立腺がん腫瘍内

への DHEA 取り込みおよびテストステロン・DHT への変換, ④前立腺がん腫瘍内におけるコレステロールからの *de novo* アンドロゲン合成, などによって ADT 下での増殖能を再獲得しているものと考えられている (28). 従って, 今日では ADT 抵抗性前立腺がんのことを AIPC とは呼ばず, 去勢抵抗性前立腺がん (castration resistant prostate cancer : CRPC) と呼ぶことが主流となっている。

図 3 は HPG-axis および HPA-axis と前立腺がんとの関係を示した模式図である。一昔前までは, このうち前立腺がん治療に用いられていたのは酢酸リュープロレリンなどの GnRH 誘導体と, ビカルタミドなどの AR 拮抗薬のみであった。ところが今日の創薬ターゲットには, 今回紹介したような kisspeptin 誘導体以外にも, GnRH 受容体のペプチド性アンタゴニスト (デガレリクス) や低分子アンタゴニスト (TAK-385) を挙げることができる。これらは精巣由来アンドロゲンを従来の GnRH 誘導体とは異なるアプローチで抑制しようとするものである。一方, 上述した CRPC に関連する①から④の課題のうち, ①の克服を主に念頭に置いた例として, AR 高発現条件下でも AR 拮抗作用を示す化合物として選択された次世代 AR 拮抗薬, エンザルタミド (MDV-3100) を挙げることができる。エンザルタミドはまた, ビカルタミドがアゴニストとして作用する AR 変異 (W741C 変異) に対しても拮抗作用を有し, ②の課題も同時に克服している (29)。エンザルタミドを用い, ドセタキセル抵抗性 CRPC 患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験 (AFFIRM study) では, 中間解析の結果, 全生存期間や死亡リスクに有意なベネフィットが認められ, 昨年化学療法後の CRPC 治療薬として米国 FDA に承認された (30)。一方③, ④を念頭に置いたものとして, アンドロゲン産生の鍵酵素であ

る 17,20-リアーゼ阻害薬, アビラテロンや TAK-700 (Orteronel) を挙げることができる。たとえば TAK-700 を用いた臨床第Ⅰ相試験では実際に半数以上の CRPC 患者において 50% 以上の PSA 低下が認められた (28)。TAK-700 は現在ドセタキセル治療前における CRPC 患者を対象とした臨床第Ⅲ相試験が進行中であり, 今後の結果が期待される。

3. 終わりに

去勢というホルモン療法発見から 70 年以上経過した今, アンドロゲン制御を可能とする創薬ターゲットが数多く増え, 前立腺がん治療に大きな前進を与えていることは, 新しい創薬ターゲットは, 比較的馴染み深い領域を徹底的に深く理解することで見出される場合があることを示している。また, これらホルモンを基軸とした創薬ターゲットは, 前立腺がん以外でも応用できる可能性を秘めており, 今後のさらなる研究・開発結果に期待したい。

著者の利益相反: 松井久典 (武田薬品工業株式会社)。

文 献

- 1) Charlton H, J Neuroendocrinol. 2008;20:641-646.
- 2) Schally AV. Peptides. 1999;20:1247-1262.
- 3) Belchetz PE, et al. Science. 1978;202:631-633.
- 4) Tanaka T, et al. J Reprod Dev. 1997;43:101.
- 5) Mori Y, et al. Neuroendocrinology. 1991;53:392-395.
- 6) Nishihara M, et al. Rev Reprod. 1999;4:110-116.
- 7) Ohtaki T, et al. Nature. 2001;411:613-617.
- 8) Horikoshi Y, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:914-919.
- 9) Matsui H, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2004;320:383-388.
- 10) de Roux N, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:10972-10976.
- 11) Seminara SB, et al. N Engl J Med. 2003;349:1614-1627.
- 12) Smith JT, et al. Endocrinology. 2005;146:3686-3692.
- 13) Smith JT, et al. Endocrinology. 2005;146:2976-2984.
- 14) Adachi S, et al. J Reprod Dev. 2007;53:367-378.
- 15) Oakley AE, et al. Endocr Rev. 2009;30:713-743.
- 16) Ohkura S, et al. J Neuroendocrinol. 2009;21:813-821.
- 17) Keen KL, et al. Endocrinology. 2008;149:4151-4157.
- 18) Kinoshita M, et al. Endocrinology. 2005;146:4431-4436.
- 19) Asami T, et al. Bioorg Med Chem Lett. 2012;22:6391-6396.
- 20) Asami T, et al. Bioorg Med Chem Lett. 2012;22:6328-6332.
- 21) Matsui H, et al. Eur J Cancer. 2010;8 Suppl:5.
- 22) Matsui H, et al. Eur J Cancer. 2010;8 Suppl:7.
- 23) Matsui H, et al. Endocrinology. 2012;153:5297-5308.
- 24) MacLean D, et al. ENDO2013. 2013;Abstract SAT-323.
- 25) Huggins C, et al. Cancer Res. 1941;1:293-297.
- 26) Hara T, et al. Cancer Res. 2008;68:1128-1135.
- 27) Hara T, et al. Cancer Res. 2003;63:5622-5628.
- 28) Yamaoka M, et al. Clin Cancer Res. 2010;16:4319-4324.
- 29) Tran C, et al. Science. 2009;324:787-790.
- 30) Scher HI, et al. N Engl J Med. 2012;367:1187-1197.

図 3 HPG-axis, HPA-axis, 前立腺がんと創薬ターゲットとの関係