

# 〔婦人科癌と最近のトピックス〕

## 腫瘍と血管新生

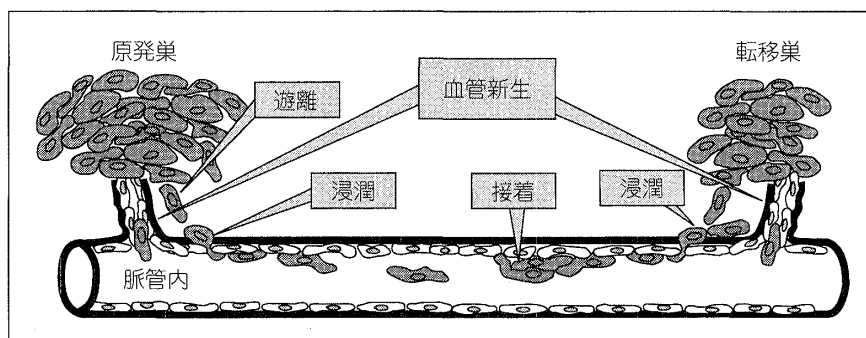
浜松医科大学  
産婦人科講師  
小林 浩

### はじめに

癌細胞が原発巣から遊離し、浸潤、転移巣を形成する機序としてまず初めに癌細胞が原発巣から遊離すること、周囲の細胞外マトリックスや基底膜に接着すること、次にこれらのバリエーを酵素学的に破壊すること、癌細胞が血管内やリンパ管内を移動すること、目的の転移部位の脈管に接着すること、転移部位周囲の細胞外マトリックスや基底膜を酵素学的に破壊すること、最後に血管新生 tumor angiogenesis を誘導して転移巣を形成し増殖することが必要である（図1）<sup>1)2)</sup>。本稿では最後の血管新生に着目して最新のデータをレビューするとともに腫瘍血管新生を抑制することによる将来の癌治療への展望について概説する。

### 癌細胞の浸潤、転移のメカニズム

癌細胞が浸潤、転移するためには細胞外マトリックスや基底膜の酵素学的破壊を必要とする。癌細胞はそのために主に次の2種類の蛋白分解酵素を産生する。すなわち、ウロキナーゼとコラゲナーゼである。後者はマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)と呼ばれる一群の蛋白分解酵素である。ウロキナーゼは単に細胞外マトリックスや基底膜を酵素学的に破壊するだけではなく、癌細胞の運動や周囲の血管内皮細胞に対して血管新生作用を有することが知られている。したがって、ウロキナーゼ活性を抑制すれば、癌細胞の浸潤が抑制されるだけではなく血管新生をも抑制するため、癌細胞への栄養補給が絶たれることにより転移巣の形成が抑制される。このように腫瘍といえども数 mm 以上の大きさに成長した場合には、腫瘍細胞の増殖に必要な栄養や酸素の供給には血管新生が必要であることを意味する。このことから腫瘍血管新生の制御が癌治療成績の向上をもたらすと期待される。血管新生を抑制、阻害するこの治療戦略は、生体宿主からすべての腫瘍細胞を根絶することができなくとも、長年にわたって腫瘍が増殖することから制御する、すなわち tumor dormancy の維持に寄与し得る可能性があり、新しい癌治療の視点である<sup>3)~5)</sup>。



(図1) 癌転移のメカニズム

## 腫瘍血管新生の過程

腫瘍血管新生が起こる過程には、1) 腫瘍あるいは宿主細胞（マクロファージや線維芽細胞など）から産生された血管新生因子の血管内皮細胞への作用、2) 活性化された血管内皮細胞から産生、分泌された蛋白分解酵素によるマトリックスおよび基底膜の分解、3) 血管内皮細胞の遊走と細胞の増殖、4) 血管内皮細胞による管腔形成、毛細血管網の成立、などの段階を経て完成される。したがって、血管新生は転移巣のみで作用しうるものではなく、原発巣が増殖していく過程でも必須のものである。この過程のいずれかを阻害することにより tumor dormancy をもたらすものである。現在開発されている抗血管新生物質には以下のものがある。

## 腫瘍の血管新生阻害剤（表1）

### 1. 基底膜分解酵素を阻害する物質

癌細胞や血管内皮細胞に発現したウロキナーゼが宿主のマトリックス中に多量に存在するプラスミノゲンをプラスミンに変換しこのプラスミンが直接に、あるいは MMP を活性化することにより間接的に基底膜の構成成分であるコラーゲンを消化、分解し血管内皮細胞の遊走を促進する。したがって、ウロキナーゼや MMP の阻害剤は血管新生を抑制するのみならず、浸潤、転移も抑制する。

・ Marimastat（マリマスタット）：経口可能な MMP 阻害剤である。欧米ではすでに第Ⅲ層まで実施されている癌種もあり、生存期間の延長や腫瘍マーカーの正常化が報じられている。（副作用）関節痛、筋肉痛、関節炎が報告されている。

### 2. 血管内皮細胞の増殖阻害物質

・ TNP-140 : *Aspergillus fumigatus* が分泌する fumagillin 誘導体に強力な血管新生阻害

（表 1） 欧米において臨床試験中の血管新生阻害剤（文献 3 より転載）

| 薬品名                      | 臨床試験段階    | 対象疾患   |
|--------------------------|-----------|--|
| TNP-470/AGM-1470         | 第Ⅲ相       | カポジ肉腫、頸部癌、前立腺癌                               |
| Suramin                  | 第Ⅱ相 / Ⅲ相  | 前立腺癌、大腸癌、腎細胞癌                                |
| Thalidomide              | 第Ⅱ相       | 脳腫瘍、カポジ肉腫、前立腺癌、乳癌                            |
| Tecogalan/DS-4152        | 第Ⅰ相       | 大腸癌、カポジ肉腫、肉腫、乳癌                              |
| Linomide                 | 第Ⅱ相       | 腎細胞癌   |
| CM 101/GBS toxin         | 第Ⅰ相 / Ⅱ相  | 大腸癌、胆道癌、十二指腸癌、食道癌、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、卵巣腫瘍、前立腺癌、腎細胞癌 |
| Interferon- $\alpha$     | 第Ⅱ相<br>承認 | 肺癌<br>カポジ肉腫                                  |
|                          | 第Ⅲ相       | 小児血管腫症、小児グリオーマ                               |
| Platelet factor-4        | 第Ⅰ相 / Ⅱ相  | カポジ肉腫、腎癌、胃癌、大腸癌、悪性黒色腫                        |
| Interleukin-12           | 第Ⅰ相 / Ⅱ相  | さまざまな癌（1995 年 5 月より中断）                       |
| Carboxyamidotriazole/CA1 | 第Ⅰ相 / Ⅱ相  | 胃癌、肺癌、卵巣癌、非小細胞癌、悪性黒色腫                        |
| Batimastat/BB-94         | 第Ⅱ相 / Ⅲ相  | 卵巣癌（1995 年より中断）                              |
| Marimastat/BB-2516       | 第Ⅱ相 / Ⅲ相  | 大腸癌、前立腺癌、卵巣癌、肺癌、頭頸部腫瘍                        |
| SU 101                   | 第Ⅲ相       | 卵巣癌  |
| CT-2584                  | 第Ⅰ相       | 固形腫瘍   |
| CI-994/PD130636          | 第Ⅰ相       | 固形腫瘍   |
| Tin ethy stropurpurin    | 第Ⅱ相 / Ⅲ相  | 乳癌、カポジ肉腫                                     |

作用が認められ、国内からも多くの基礎研究が報告されている。前立腺癌、腎癌等で有効性が報告されている。

- ・ Angiostatin (アンギオスタチン) : 実地臨床でも、原発巣を切除すると転移巣が急速に増大することが経験される。この物質は Lewis 肺癌を接種したマウスで皮下の原発転移巣を切除すると、肺転移が増大する坦癌マウスの血中、尿中より精製した物質であり、plasminogen の内部構造と高い相同性を有する。これから臨床試験がすすめられようとしている。副作用がなく、薬剤耐性も出現しない可能性が高い。

- ・ Endostatin (エンドスタチン) : Angiostatin と同様な作用をする物質で、collagen XVIII の C 末端の一部であることが確認された。Angiostatin と同様、副作用がなく、薬剤耐性も出現しない。

### 3. 血管新生因子の産生を抑制する物質

- ・ インターフェロン (IFN $\alpha$ -2a) : 小児の血管腫症や巨大血管腫の治療に有効性が報告されている。Retinoid と併用して子宮癌、皮膚癌および肺癌に有効である。(副作用) 発熱、筋肉痛、感冒様症状がみられる。

- ・ IL-12 : T 細胞, NK 細胞を活性化して IFN $\gamma$  の産生を誘導する。この IFN $\gamma$  が血管新生抑制作用を有する。癌、カポジ肉腫患者で臨床試験中である。

### 4. 血管新生因子の作用を阻害する物質

- ・ 抗 VEGF 抗体 : VEGF は vascular endothelial growth factor の名が示す通り血管内皮細胞に直接作用するサイトカインであり、これに対する中和抗体投与により、腎癌等で有効性が確認された。また、VEGF は別名 vascular permeability factor (VPF) ともいわれるように非常に強力な血管透過性促進物質であり、癌性腹膜炎による腹水産生にも関与しており、卵巣癌の癌性腹膜炎治療のみならず卵巣過剰刺激症候群での胸水、腹水産生抑制にも有効であると思われる。

- ・ ヘパリン結合物質

血管新生物質である VEGF や fibroblast growth factor (FGF) はその受容体への結合にはヘパリンが重要な役割を演じている。したがって、各種のヘパリンアナログが血管新生阻害作用を有している。

5. その他に血管内皮細胞の遊走と接着の阻害物質としてある種の integrin (主に  $\alpha\beta_3$ ) に対する抗体がある。血管内皮細胞は、細胞膜に局在する integrin と細胞外マトリックス成分との結合により遊走し、増殖する。Integrin は  $\alpha, \beta$  の 2 つのサブユニットからなり、14種類の  $\alpha$  サブユニット、8種類の  $\beta$  サブユニットの組み合わせからなるが、 $\alpha\beta_3$  はその中心的な作用をする。

## 血管新生阻害療法の特徴および将来像

1. 従来の抗癌剤とは異なり、殺細胞というよりは静細胞的に癌細胞をコントロールする。

2. 薬剤使用期間は年単位の長期に及ぶため、副作用の少ないものが理想である。実際、抗血管新生療法剤は毒性が少なく、薬剤耐性が獲得されにくいという特徴を有するものが多い。

3. 従来の抗癌剤効果判定基準のように腫瘍が縮小あるいは消失しなければ「効果なし」という判定では評価できない。あくまでも tumor dormancy を目指す。

4. 抗血管新生療法剤の適応は、術後の再発のリスクの高い症例に adjuvant therapy として行うべきである。また、進行・再発癌でも化学療法、放射線療法により腫瘍縮小が

得られた後の維持療法あるいは補助療法に対して使用すべきであろう。

5. 遺伝性癌家系に対する発癌予防として使用することも可能となる。

6. 実際の抗血管新生療法剤の臨床応用法としては、従来の癌治療を先行し、極力癌細胞数を減少させた後にこの抗血管新生療法剤を併用し、tumor dormancy に導き、この間に患者の免疫能、体力を改善しつつさらに癌化学療法を行うことを繰り返す、ということが将来の癌治療として有望視されるであろう。

《参考文献》

- 1) Schmitt M, Kobayashi H. Biological and clinical relevance of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) in breast cancer. Biomed Biochem Acta 1991 ; 50 : 731—741
- 2) Kobayashi H, Graeff H. Cathepsin B efficiently activates the soluble and the tumor cell receptor-bound form of the proenzyme urokinase-type plasminogen activator (pro-uPA). J Biol Chem 1991 ; 266 : 5147—5152
- 3) 漆崎一郎. 癌の抗血管新生療法剤. Cancer Therapy and Host 1999 ; 11 : 63—72
- 4) 青沼正志, 田中紀子. 血管新生阻害剤の研究開発. 細胞工学 1997 ; 16 : 992—997
- 5) 漆崎一郎. Tumor dormancy からみた抗血管新生療法. Pharma Medica 1998 ; 16 : 159—167