

血管新生阻害剤の臨床開発

つくば研究所 バイオサイエンス研究部 浅野 誠、鈴木 日出夫

1 はじめに

日本人の死因のトップに癌が躍り出て久しく、その不動の地位は年を追うごとに強まり、現在では全死亡者の約30%（年間30万人弱）が癌により死亡している（図1）早期診断法の改良とともに外科療法・放射線療法・化学療法などを組み合わせた各種癌治療法（集学的治療）が開発され、癌患者の治癒率が向上し50%に達したと言われるまでになった。しかし、このことは、とりもなおさず、残り50%の患者が治療できず死に至っていることを示している。

癌とは、正常細胞が変異により異常増殖能を獲得する疾患であり、その由来が自己の細胞であることから、異生物侵入により引き起こされる感染症などに比べ薬物治療における選択毒性を見出すことが困難である。現在使用されている抗癌剤の多くがこの癌細胞の異常増殖性を選択毒性としているため、生体内で増殖の盛んな骨髄細胞・粘膜細胞などの正常細胞も障害を受け骨髄抑制（免疫低下）・消化管障害（下痢等の胃腸症状）などの重篤な副作用を伴うことが問題となっている。そこで、新たな作用メカニズムを持った抗癌剤が切望されている。

近年、癌の増大が血管新生に依存しているという新しい概念が提唱され、この血管新生（腫瘍血管新生）を標的とした抗癌剤の探索および開発が非常に盛んになってきた。一部については米国を中心に臨床試験中である。ここでは、血管新生阻害物質による癌治療を中心に概説するとともに、さらには現在最も注目されている血管新生因子である血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor；VEGF）に対する阻害物質について、われわれの行った中和モノクローナル抗体（MV833）による癌治療モデル実験の研究結果も合わせて紹介する。

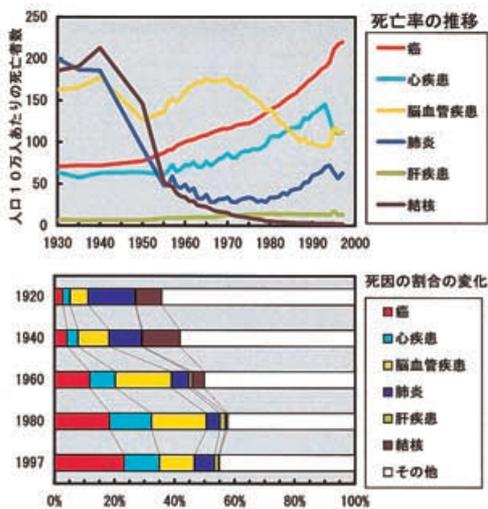


図1 疾患別死亡率の推移

国立がんセンターのホームページ収載のデータより作成

2 血管新生阻害による癌治療

癌は、ほとんどの場合、放射線や化学物質により正常細胞が変異を受けることで生体内に癌細胞が生じ、秩序を失った異常な増殖を繰り返していくことによって形成される。この癌の増殖において、栄養分および酸素の供給路として血管が必須であり、この血管新生が行われないと癌は2~3mm³以上には増殖できないとされている¹⁾。そのために癌細胞は、血管新生を誘導する因子「血管新生因子」を分泌し、自らの周囲に血管新生を誘導していると考えられている²⁾（図2）ひとたび新生血管を獲得すると癌は爆発的な増殖を開始する。また、癌細胞は、この血管を介して遠隔臓器への「転移」も引き起こす。このように癌の増殖・悪性化と血管新生は密接な関係にあると言える。そのようなことから、血管新生阻害剤による治療は、癌に対する栄養分・酸素の供給路としての血管の新生を阻害し、いわば癌を「兵糧攻め」により攻撃するという新しい治療法として注目されている^{3)~5)}。

血管新生阻害物質によって癌治療を行った場合、その作用の特徴として以下のようなことが考えられる。

- 1)由来臓器の違いに関わらず全ての癌（固形癌）が血管新生を必要とすることから血管新生阻害剤は広い抗腫瘍スペクトルを示すことが期待できる。
 - 2)多くの抗癌剤治療の場合に併発する骨髄毒性などの重篤な副作用は起こらないものと考えられる。
 - 3)遺伝子変化が起こりにくいと考えられる血管内皮細胞を標的とするため、癌細胞を標的とした今までの抗癌剤のような獲得薬剤耐性という問題は無いと考えられる。
 - 4)腫瘍血管は、癌の血行性転移にも関与しており、血管新生阻害は、転移阻害にも有効であると考えられる。
- このように血管新生阻害剤は、既存抗癌剤と比べて利点が多く、世界的に激しい開発競争が展開されている。

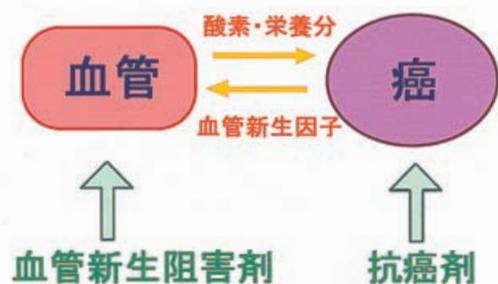


図2 癌と血管の関係

3 腫瘍血管新生阻害剤

腫瘍血管新生と一言と言っても、複雑な生物反応のダイナミックなカスケード反応により成立する。

癌細胞が産生する血管新生因子の既存血管内皮細胞表面のレセプターに対する結合および細胞刺激
刺激を受けた血管内皮細胞から蛋白質分解酵素の産生および基底膜の分解
血管内皮細胞の遊走
血管内皮細胞の増殖
管腔形成

以上のような過程を経て新生血管が形成されると考えられている(図3)。現在は、分子生物学の飛躍的な進歩により各過程に關与する因子が次々と明らかになっており、血管新生阻害の標的となる因子は多岐にわたっている。理論的には、どの過程を阻害しても腫瘍血管新生が抑制でき、癌の増殖が抑制できると考えられている。

今日までに多くの血管新生阻害物質が見出され、癌の治療を目的とした臨床試験が米国を中心に行われている(表1)⁶⁾。これら血管新生阻害剤を作用機構で大別すると、血管新生因子に直接作用して、そのレセプターへの結合を阻害する物質(抗VEGF抗体など)、蛋白質分解酵素による基底膜分解活性を阻害する物質(マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)阻害剤など)、血管内皮細胞と基底膜との接着に關わる細胞接着因子を阻害する物質(Vitaxinなど)、血管内皮細胞における血管新生因子のシグナル伝達を阻害する物質

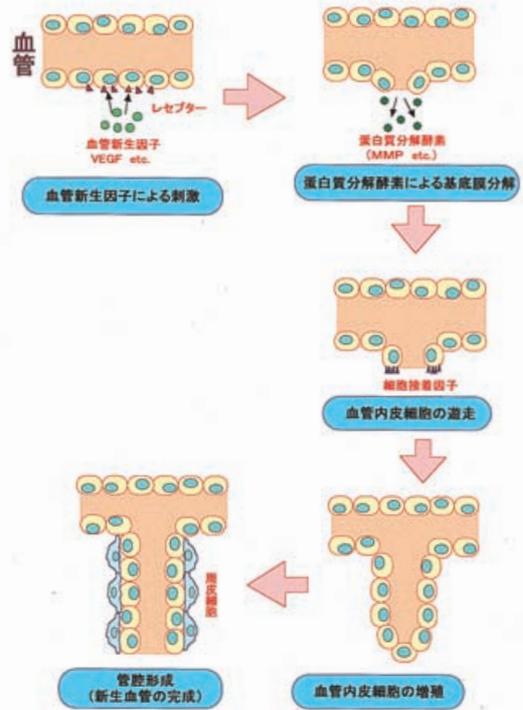


図3 血管新生の模式図

(SU5416など) 血管内皮細胞の増殖を特異的に阻害する物質(TNP-470など)などになる。この中には、天然物・合成化学物質や中和抗体などの他に、いくつかの生体成分由来物質も含まれており、これらについては生理的条件における血管新生を制御している可能性が示唆されている。表1には、現時点では作用機構が必ずしも明らかでない物質もあるが、今後、血管新生機構がより明らかになるにつれて、その血管新生阻害機序も明らかになるであろう。そして、それを標的とした新たな研究の展開が期待される。

表1 臨床試験中の血管新生阻害薬

薬物名	開発企業	臨床段階	適応 ^{注)}	作用機構
Marimastat(BB-2516)	British Biotech	III	Me,Pr,Lu,Ov,Gl,Br,食道癌	MMP活性阻害
Prinomastat(AG3340)	Agouron Pharm.	II	Pr,Lu	MMP活性阻害
MMI270(CGS 27023A)	Novartis	I / II	Br,Co,Gl,Pr,Lu,Ov	MMP活性阻害
COL-3	CollaGenex Pharm./NCI	I	So	MMP活性阻害
Neovastat(AE-941)	Aeterna Lab.	I / II / III	Lu,Pr,Br,乾癬,加齢黄斑変性症	MMP活性阻害
Metastat	CollaGenex Pharm.	I	So	MMP活性阻害
BMS-275291	Bristol-Myers Squibb(BMS)	II	So	MMP活性阻害
TNP-470	TAP Pharm.	II	So,Ka,リウマチ,乾癬,眼血管新生病	血管内皮細胞特異的な増殖阻害
Thalidomide	EntreMed/BMS	II / III	Pr,Me,Br,Ka,加齢黄斑変性症	作用機構不明
Squalamine	Magainin Pharm.	I	So	Na ⁺ /H ⁺ チャンネル(NHE3)阻害
CombretastatinA-4	OXiGENE	I / II	So	血管内皮細胞のアポトーシス誘導
Endostatin	EntreMed	I	So	血管内皮細胞特異的な増殖阻害
ZD0101	AstraZeneca	II	So	血管内皮細胞に結合し炎症反応惹起
ANGIOZYME	Ribozyme Pharm.	I	So	VEGFレセプターに対するリボザイム
NX1838	NeXstar Pharm.	I	加齢黄斑変性症	VEGFアプタマー
抗VEGF抗体(HuMV833)	東亜合成/PDL	I	So	VEGFに対するヒト化中和抗体
抗VEGF抗体(rhuMAb VEGF)	Genentech	II / III	So	VEGFに対するヒト化中和抗体
SU5416	SUGEN	I / II / III	Lu,Co,Br,Pr	VEGFシグナル阻害
SU6668	SUGEN	I	So	VEGF/FGF/EGFシグナル阻害
PTK787	Novartis	I / II	VHL病	VEGFシグナル阻害
ZD4190	AstraZeneca	I	So	VEGFシグナル阻害
Interferon α	市販薬	II / III	Ka,血管腫	VEGF/bFGF産生阻害
Vitaxin	Ixsys/MedImmune	II	Lu,Co,Br,Ov	インテグリン αvβ3に対するヒト化抗体
EMD121974	Merck KGaA	I / II	Ka,Br	インテグリン阻害
CAI	National Cancer Inst.(NCI)	II / III	Re,Ov,Me,Co	Ca ²⁺ 流入阻害によるシグナル伝達阻害
Interleukin 12	Roche/Genetics Inst.	I / II	So,Ka	Interferon γおよびIP-10産生上昇
IM862	Cytran	III	Ka	作用機構不明

注) Lu:肺癌, Br:乳癌, Ov:卵巣癌, Re:腎臓癌, Co:大腸癌, Gl:脳腫瘍, Pr:前立腺癌, Ka:カポシ肉腫, Me:悪性黒色腫, So:固形癌

4 VEGF活性を標的とした血管新生阻害剤

近年、最も注目されている血管新生因子に血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor ; VEGF) がある⁷⁾⁸⁾。VEGFは、癌組織で高発現していること、およびVEGFの発現量の多い癌で腫瘍血管密度も高いことが知られており、VEGFが腫瘍血管新生因子の最有力候補であると考えられている⁹⁾¹⁰⁾。そして、VEGFの活性を阻害することで腫瘍血管新生を抑制し、癌の増殖を抑制できると考えられる。

VEGFが血管新生阻害による癌治療の標的として注目されていることは、表1に示した臨床試験中の薬物の中にVEGFを標的とした化合物が多く見受けられることから理解できる¹¹⁾¹²⁾。ここではVEGFの活性を特異的に阻害する物質について述べてみたい。

癌細胞によって産生されたVEGFは、血管内皮細胞表面に発現しているVEGFレセプター (Flt-1, Flk-1 / KDR) に結合して増殖のシグナルを伝達する¹³⁾。したがって、VEGFの活性を阻害するためには、VEGFそのものの産生を抑制することは勿論、VEGFレセプターへの結合、シグナル伝達系のいずれのステップを阻害することでも可能である。図4にその概略を示した。

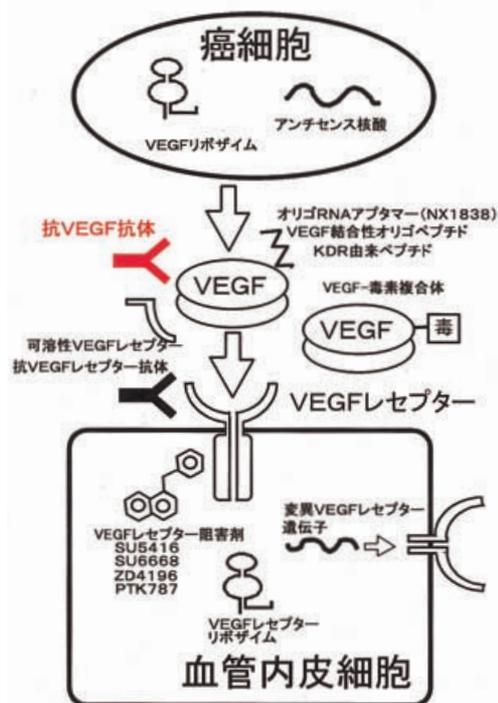


図4 VEGF活性阻害物質

VEGFの産生を抑制するためには、VEGFアンチセンスオリゴ核酸 (Hybridon社¹⁴⁾) を用いることは実用可能であると思われる。VEGFのレセプターに対する結合を阻害する物質としては、抗VEGF抗体 (東亜合成¹⁵⁾、Genentech社¹⁶⁾¹⁷⁾、抗VEGFレセプター抗体 (ImClone社¹⁸⁾) などの中和抗体をはじめ、オリゴRNAアプタマー (NX1838 ; NeXstar Pharm.社¹⁹⁾)、可溶性VEGFレセプター²⁰⁾や各種ペプチド^{21)~23)}などの報告がある。また、VEGFレセプターは、チロシンキナーゼという蛋白リン酸

化酵素の一種であり、この酵素活性を阻害する物質として数種の低分子化合物が見いだされている (SU5416・SU6668 (SUGEN社²⁴⁾²⁵⁾)、PTK787 (Novartis社²⁶⁾)、ZD4190 (AstraZeneca社²⁷⁾)、VEGFに毒素を結合させたキメラ蛋白分子²⁸⁾による治療は、血管内皮細胞に対して特異的に傷害活性を示すことからターゲット療法となるであろう。さらに、アンチセンスVEGF遺伝子²⁹⁾・変異VEGFレセプター遺伝子³⁰⁾・VEGFリボザイム (ANGIOZYME ; Ribozyme Pharm.社³¹⁾)などは、VEGF阻害を目的とした遺伝子治療の可能性を示唆している。これらのなかで、抗VEGF抗体、NX1838、ANGIOZYME、SU5416、SU6668、PTK787、ZD4190などが現在臨床試験中である (表1)

5 抗VEGF抗体による癌治療の実験例

われわれは、癌の増殖におけるVEGFの役割を明らかにするとともに、中和抗体によりVEGF活性を阻害すると強い抗腫瘍活性が得られることを見出した¹⁵⁾³²⁾。そして、臨床開発候補として「MV833」と名付けた抗VEGF中和抗体を得ている³³⁾。本誌第2号 (1999年発行) にも記したように、抗VEGF中和モノクローナル抗体 (MV833) の癌治療における有用性をヌードマウスを用いたモデル実験で検討した結果、以下のような実験結果を得ている。

1) MV833は、由来臓器・VEGF産生量の異なる全ての癌 (約30種類) の増殖を強く抑制し、広い抗腫瘍スペクトルが観察された³⁴⁾。

2) MV833と既存の抗癌剤と併用することで、いっそう強い抗腫瘍活性が得られた。

3) MV833は、癌の「転移」や「腹水貯留」に対しても顕著な抑制効果を示すと同時に延命効果も観察された³⁵⁾。

ヌードマウスを用いた数多くの実験結果から、MV833は、多種の癌に対し強い抗腫瘍活性を示しているものの、MV833単独投与によっては、癌体積の退縮は認められなかった。これは、血管新生阻害を主作用とする薬剤の多くに観察される現象であり、癌細胞を直接のターゲットとする既存の抗癌剤と大きく異なっている。後述するように現在の抗癌剤の臨床試験ガイドラインでは、癌の体積の縮小が要求されている。したがって現行ガイドラインによると血管新生阻害剤は、単独処方では「抗癌剤」として承認されることは困難である。そのような背景より血管新生阻害剤の臨床試験に合った新しいガイドラインの構築が望まれており、欧米の癌臨床医グループが検討を開始したとの報告もある。しかし、新ガイドラインがないなかでは、既存抗癌剤との併用による臨床試験を行っているのが現状である。そこで、MV833についても抗癌剤との併用処方について精力的にモデル実験を行ってきた。今回、このMV833の抗腫瘍活性について興味深い実験結果が得られたので紹介する。

ヒト乳癌株、MX-1をヌードマウスの皮下に移植し、癌の大きさが200mm³以上になった時点（癌移植から20日後（day20））からMV833と現在注目されている抗癌剤のひとつであるタキソールの併用投与を開始し、各単独投与と比較した（図5）

その結果、MV833単独投与では癌の増殖を強く抑制できたものの癌は小さくならなかった。また、タキソール単独投与ではすべての癌は薬剤投与開始4日後（day24）より明らかに縮小していき14日後（day34）には6匹中3匹で癌が完全に消失したようにみえた。しかし、25日後（day45）には全てのマウスにおいて癌が再発した（図6 a）一方、MV833とタキソールの併用投与では、タキソール単独投与群と同様に投与4日後より癌の縮小が観察され、14日後には全ての癌が消失した。その後、投与開始25日に6匹中1匹で癌の再発が観察されたが、残りの5匹はMV833の投与を止めてから114日経過しても癌の再発は観察されず「完全治癒」と判断された（図6 b）癌を移植してから63日後（MV833の投与を止めて27日後）のヌードマウスの腹側部の癌の増殖具合を見ると、この差が明らかである（写真1）また、今回の投与条件ではタキソール単独処方と比べMV833併用処方では副作用（体重減少）が増悪されるような傾向はまったく観察されなかった（データ省略）

この結果は、MV833単独では癌の縮小は困難であるが抗癌

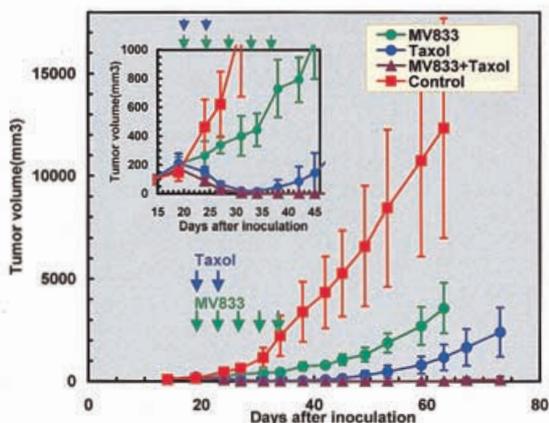


図5 MX-1（ヒト乳癌）に対するMV833とタキソールの併用処方による治療

MX-1腫瘍は、ヌードマウス(BALB/c nu/nu,)の皮下にて移植・継代されたものを使用した。実験に際して、腫瘍は、2mm角に切り出し別のヌードマウス腹側部皮下に移植針を用いて移植した（day0）タキソール（paclitaxel：シグマ）は、エタノールとCremophor EL（シグマ）の等量混合溶液に溶解した後、投与直前に生理食塩水で10倍に希釈して使用した。タキソールは、20mg/kgをday20およびday24に静脈内投与した。MV833は、マウスあたり100μg（約5mg/kg）をday20, 24, 28, 32および36に静脈内投与した。併用処方群には各単独処方の投与量および投与スケジュールを組み合わせて行った。経時的にノギスにて腫瘍の長径および短径を測定し、 $(短径)^2 \times (長径) / 2$ の式に代入して腫瘍体積を算出した。各群あたり6匹のマウスを使用した。挿入図は、薬物投与前後の腫瘍体積の変化を拡大して記した。

剤と併用することで、それが可能になること、そして、抗癌剤単独では癌の治癒ができないような条件でもMV833と併用することで治癒が可能となるということを示している。特に投与を止めても癌が再発しない、すなわち「完全治癒」ということは、MV833の臨床における有用性を強く示唆している。併用効果の作用機構については現時点では不明である。

タキソールは、現在、乳癌・卵巣癌および肺癌の治療に使用されている抗癌剤であるが、臨床においては、他の抗癌剤同

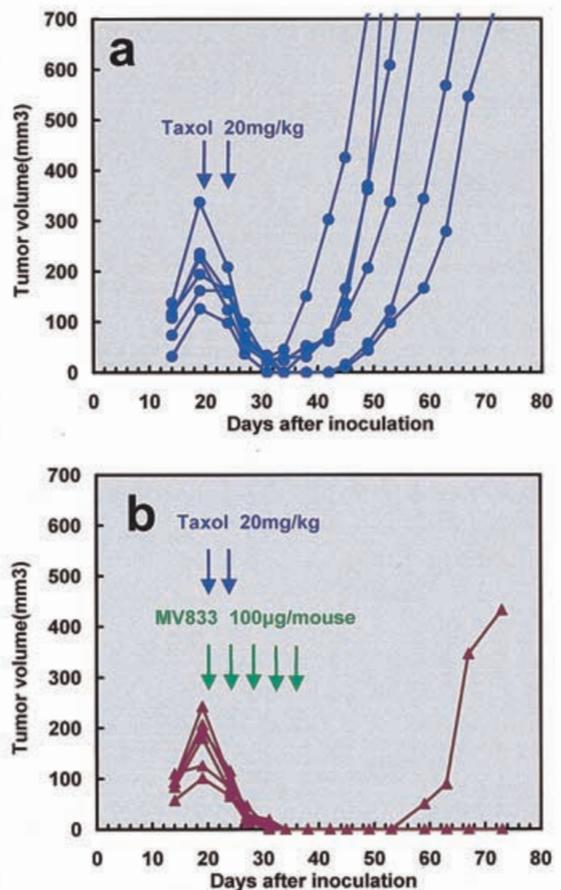


図6 マウスの個別別腫瘍体積変化

図5の実験においてタキソール単独処方群（a）およびMV833とタキソールの併用処方群（b）の各マウスの腫瘍体積変化を記した。

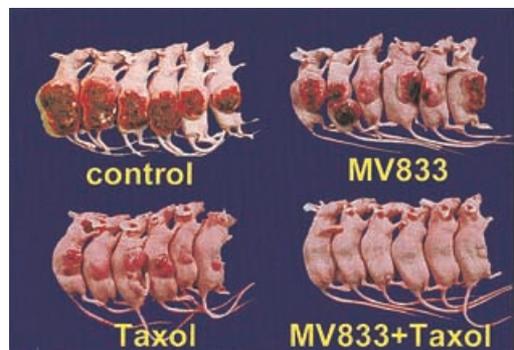


写真1 MX-1（ヒト乳癌）に対するMV833とタキソールの併用処方による治療
図5の実験で、癌移植63日後（MV833最終投与27日後）のマウスを麻酔して写真撮影をした。

様に重篤な副作用が用量制限因子 (dose-limiting factor ; DLF) となっている。しかし、われわれの研究からタキソールの処方にMV833を併用することで副作用を増悪することなく奏効率の向上が期待できると思われる。

われわれは、MV833について数多くの動物実験を行ってきた。このものが腫瘍血管新生阻害という新しい活性を有する抗癌剤となりうることを示してきた。しかし、MV833自身は、マウスによって作られた抗体であり、ヒトに投与すると異物として認識されてしまう。その結果、免疫を介した副作用が生じること、および異物ゆえ生体内での消失速度が速くなることが懸念された。そのため、マウス抗体を「ヒト化」する必要がある(図7) MV833のヒト化抗体への変換は、米国プロテイン・デザイン・ラブズ (PDL) 社によって行なわれヒト化MV833 (HuMV833) を得ることができた。HuMV833は、現在当社とPDL社と共同で欧州にて癌患者に対し臨床試験中である。

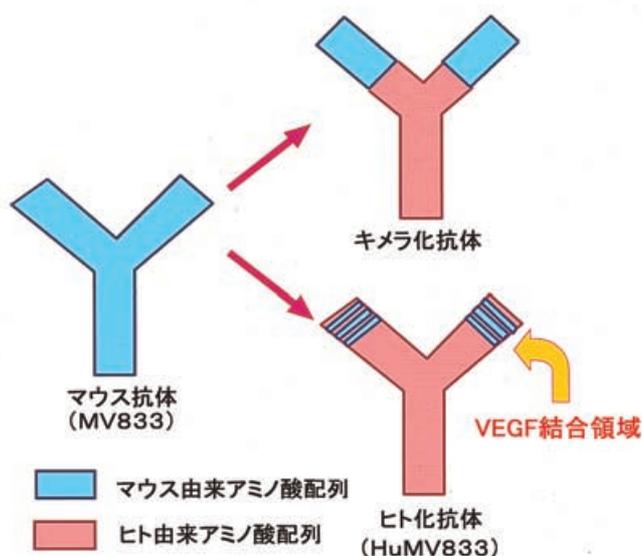


図7 抗体のヒト化

6 血管新生阻害剤の臨床試験における問題点

血管新生阻害による癌治療は、今までにない新しい治療概念である。したがって今までの抗癌剤の評価法では、十分にその活性を評価できないことが危惧される。そこで癌治療を目的とした血管新生阻害剤の臨床試験では、新しい評価基準(ガイドライン)の導入が必要となる^{36) - 39)}。

抗癌剤と血管新生阻害剤の特徴を表2にまとめた。抗癌剤が癌に直接的(殺細胞的: cytotoxic)に作用するのに対し、血管新生阻害剤は、「兵糧攻め」による間接的(静細胞的: cytostatic)な作用である点が大きく異なっている(図2)。そのため血管新生阻害剤は、既存抗癌剤のように癌を退縮・消失させることが困難である。したがって、血管新生阻害剤による癌治療においては、癌の退縮を期待するのではなく、癌の増殖を抑え休眠(dormancy)の状態に保つことを期待する治療法

として特徴付けられよう。

抗癌剤の臨床第1相試験の目的は、最大耐用量(maximum tolerance dose ; MTD)とDLFを検討し、第2相試験の推奨投与量(recommended dose ; RD)を決定し、かつ薬物動態(pharmacokinetics ; PK)も調べることにある。しかし、血管新生阻害剤は同じ手法が適応できない可能性がある。一般的に血管新生阻害剤は毒性が低いと言われていることと長期投与が要求されることから、臨床第1相試験でのMTD設定においても短期の副作用調査のみで結論づけられない場合がある。また、単独投与時のみならず、抗癌剤と併用した際のPK・副作用の変化も調べる必要があるだろう。また、RDとMTDの差が大きい点も特徴である。このことは、一般的に毒性の少ないと言われている血管新生阻害剤のMTDを求めることが、はたして患者の利益につながるかという問題をはらんでいる。

臨床第2相試験は、薬剤の効果を調べることが目的である。そのため第2相試験以降の臨床開発には時間と膨大な経費がかかる。ここでのRD設定を慎重に行わないと有効性が見いだせない危険性がある。そこで基礎データとして薬物の生体内における血中濃度変化や代謝の指標となるPKデータと薬効の指標となる薬力学(pharmacodynamics ; PD)データをきちんと取り、PK/PDプロフィールより臨床でのRDを示唆するPK/PD値に外挿できることを検討しておく必要がある。

現行ガイドライン下で抗癌剤の薬効判定は、癌の縮小を指標とした奏効率(完全寛解(complete response ; CR) + 部分寛解(partial response ; PR)の割合)をエンドポイントとしているのに対し、血管新生阻害剤の単独処方では、この奏効率をエンドポイントとすることが困難であり、「延命」等がエンドポイントとなると考えられる。そのため、臨床試験に更に膨大な時間が必要になってくる。そこで、血管新生阻害剤を単独で使用する場合には、「延命」以外の新たなエンドポイントの設定も必要となってくるであろう。仮に、腫瘍体積を指標とする場合でも、全奏効率(overall response rate ; ORR)にCR + PRのみならず、癌の大きさがそれ以上に大きくならない、すなわち不変(no change ; NC)といった別のエンドポイントを加える評価が必要となってくるであろう。現在の抗癌剤の奏効率が生存期間と相関しないことがあるが、胃癌・大腸癌・非小細胞肺癌などで指摘されていることより長期NCを評価基準に加える動きもある。また、血中腫瘍マーカー量、血管新生因子濃度、MMP等の酵素活性などの変化等も作用機構に

表2 血管新生阻害剤と抗癌剤

	血管新生阻害剤	抗癌剤
作用点	血管内皮細胞	癌細胞
抗腫瘍効果	増殖抑制	縮小
推奨投与量 (RD)	最大耐用量 (MTD) と解離	最大耐用量 (MTD) と近似
投与方法	分割・持続	大量・間欠
適応癌種の予測	一般的に困難	対象薬との比較から類推可能
抗癌剤等の併用	広範に可能	作用機序・毒性による
耐性	獲得しにくい	獲得しやすい

立脚した新しい指標になりうると考えられる。また、腫瘍自身に対しても腫瘍血管密度、アポトーシスの割合などもマーカーになると思われる。更に、数値化は困難であるが、抗血管新生療法の特長である患者のQOL (quality of life) もエンドポイントとなると思われる。いずれにしても血管新生阻害剤の臨床試験に際しては、既存抗癌剤と異なったガイドラインの導入等、新たな効果判定基準が必要と考えられる。

また、実際の治療の場においては、血管新生阻害剤は単独で用いるのではなく、既存抗癌剤による化学療法や放射線療法との併用による治療で検討されるようになってくると思われる。

7 臨床試験中の血管新生阻害薬

前述のごとく血管新生阻害剤の探索および開発が世界的に盛んに行われた結果、多くの血管新生阻害剤が見いだされ米国立癌研究所(National Cancer Institute ; NCI)を中心に20種類以上の薬剤が臨床試験中である(表1)。未だに日本(厚生省)や米国(FDA)で正式に認可された薬剤はないが、この中の一部について簡単に紹介する。

7.1 Marimastat

血管新生の初期段階で、血管新生因子により刺激を受けた血管内皮細胞は、MMPを分泌し基底膜を分解し浸潤していく。したがって、このMMP活性を阻害する物質は、血管新生阻害活性が期待できる。表1に示した薬剤の中でも数種のMMP活性阻害物質が開発中であり、臨床第3相試験に入っているものもある。Marimastatは、第一世代のMMP阻害剤であるBatimastatの溶解性を改善し経口投与可能にした第二世代の合成ペプチド化合物である。Marimastatは、各種MMPに対し低濃度で広い阻害スペクトルを示す。臨床第2相試験は、腫瘍マーカーの消長を指標に行われた。経口投与であるが、副作用として肩・腕の筋肉痛や関節痛の報告がある。創傷治癒に対する副作用は認められていない。日本においても1998年より臨床試験が開始されている。

7.2 TNP-470

TNP-470は、血管内皮細胞を培養中に混入したカビ(糸状菌)が内皮細胞の増殖を阻害したことから偶然発見された低分子物質フマギリンをベースにその毒性軽減を目的とした合成誘導体である。TNP-470は、血管内皮細胞の増殖を強く阻害するが、癌細胞に対しては、より高濃度でないと作用しないという選択毒性を持っている。作用メカニズムの詳細は不明であるが、血管内皮細胞のCDKs(サイクリン依存性キナーゼ)活性阻害によるセルサイクル停止と、メチオニンアミノペプチダーゼ2活性阻害が報告されている。血中半減期は約5~10分と極めて短い。乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、カポシ肉腫など各

種の癌を対象に臨床試験が進められている。神経系の副作用(全身倦怠感・悪心・眼振・歩行傷害・眩暈・感情不安定)が報告されているが、投与中止とともに改善している。化学療法との併用試験も検討されている。

7.3 Thalidomide

Thalidomideは、1950年代後半に精神安定剤・催眠剤として世に出たが、妊婦に用いたとき四肢短躯が形成される催奇形作用が現れ使用が中止されてきた薬剤である。1994年、この薬剤に血管新生阻害作用があること明らかとなり、ふたたび注目されるようになった。血管新生阻害メカニズムは現段階で不明であるが、臨床第2相試験結果より四肢短躯以外に全身的な副作用が認められなかったことが判明し、妊婦以外に対する使用に限定して臨床第3相試験中である。

7.4 Endostatin

Endostatinは、XVIII型コラーゲンのC末断片のペプチドであり、もともと生体内に存在し、血管新生を負にコントロールしていると考えられている。同様に生体内に存在するプラスミノゲンの断片ペプチドであるAngiostatinとともに血管内皮細胞特異的な増殖阻害作用を示す。マウスに移植した癌がEndostatin投与により消失したという記事が1998年に米国マスコミを賑わし、血管新生阻害剤が癌の新しい治療薬として一般大衆にまで期待されるきっかけともなった。両因子とも詳細な作用機構は不明である。大量生産に目処が立ち1999年から米国で臨床試験に入った。

7.5 Vitaxin

Vitaxinは、増殖中の血管内皮細胞表面に発現している細胞接着因子であるインテグリン $\alpha_3\beta_1$ に対するヒトモノクローナル抗体である。癌の周辺に誘導された新生血管内皮細胞にのみ作用して細胞死(アポトーシス)を誘導するものの既存の血管には作用しないとされている。臨床第1相試験では、良好な結果が出ているが弱いながら毒性も観察されている。

7.6 CAI(carboxyamido-triazole)

CAIは、当初コクシジウム症に対する治療薬として開発された物質であり、カルシウムチャンネルをブロックし細胞内へのカルシウムイオンの流入を阻害する結果、細胞内シグナル伝達を阻害する。血管内皮細胞の増殖・基底膜への接着・管腔形成などを阻害することにより血管新生を阻害する。難治癌患者を対象に臨床試験が進められた。第1相試験は経口薬として行われ、悪心・嘔吐や神経障害が副作用として認められている。現在、第2相試験が行われている。

抗血管新生療法は、癌治療に対し新たな展開をもたらすかもしれない。また、癌以外にも異常な血管新生を伴う種々の疾患が知られている。増殖性糖尿病網膜症・加齢黄斑変性症・未熟児網膜症などの眼内血管新生病や慢性関節リウマチ・尋常性乾癬症などがそれであり全て難治性疾患である。これら疾患の病巣にもVEGFの高発現が報告されており、これら疾患における血管新生にもVEGFが関与していることが強く示唆されている。このことは、VEGFの活性を阻害すれば、癌のみならず、これら多くの「血管新生病」が治療できるのではないかと考えられる。

しかし、新しい作用機構を持った治療法には、新しい副作用が懸念される。血管新生を標的とした際にも同様であり、閉経前の女性や成長期の子供において血管新生は重要な生理的反応であり、このような患者への治療は慎重にならざるを得ないと考えられる。

抗血管新生療法は、難治性疾患克服の要求から生まれた新しい治療法であり、このような薬剤のための臨床評価ガイドライン（抗癌剤以外でも）が早期に設定され、科学の進歩に基づいた新しい作用機構を持った薬剤が病に苦しむ人々のために一日も早く役立つようになることを期待する。

引用文献

- 1) J. Folkman, *New Engl. J. Med.*, 285,1182-1186 (1972).
- 2) J. Folkman, M. Klagsburn, *Science*, 235, 442-447 (1987).
- 3) G. Gasparini, *Drugs*, 58, 17-38 (1999).
- 4) S. G. Eckhardt, *Hosp. Pract.*, 34, 63-84,(1999).
- 5) A. J. Hayes, L. Y. Li, M. E. Lippman, *Br. Med. J.*, 318, 853-856 (1999).
- 6) S. Berm, *Angiogenesis*, 2, 9-20 (1998).
- 7) N. Ferrara, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 237, 1-30 (1999).
- 8) G. Neufeld, T. Cohen, S. Gengrinovitch, Z. Poltorak, *FASEB J.*, 13, 9-22 (1999).
- 9) D. Marmé, *World J. Urol.*, 14, 166-174 (1996).
- 10) N. Ferrara, *Kidney Int.*, 56, 794-814 (1999).
- 11) G. Martiny-Baron, D. Marmé, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 6, 675-680 (1995).
- 12) W. P. J. Leenders, *Int. J. Exp. Pathol.*, 79, 339-346 (1998).
- 13) M. Shibuya, *Adv. Cancer Res.*, 67, 281-316 (1995).
- 14) G. S. Robinson, E. A. Pierce, S. L. Rook, E. Foley, R. Webb, L. E. H. Smith, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 4851-4856 (1996).
- 15) M. Asano, A. Yukita, T. Matsumoto, S. Kondo, H. Suzuki, *Cancer Res.*, 55, 5296-5301 (1995).
- 16) K. J. Kim, B. Li, J. Winer, M. Armanini, N. Gillett, H. S. Phillips, N. Ferrara, *Nature*, 362, 841-844 (1993).
- 17) L. G. Presta, H. Chen, S. J. O'Conner, V. Chisholm, Y. G. Meng, L. Krummen, M. Winkler, N. Ferrara, *Cancer Res.*, 57, 4593-4599 (1997).
- 18) M. Prewett, J. Huber, Y. Li, A. Santiago, W. O'Connor, K. King, J. Overholser, A. Hooper, B. Pytowski, L. Witte, P. Bohlen, D. J. Hicklin, *Cancer Res.*, 59, 5209-5218 (1999).
- 19) D. Jellinek, L. S. Green, C. Bell, N. Janjic, *Biochemistry*, 33, 10450-10456 (1994).
- 20) R. L. Kendall, K. A. Thomas, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 10705-10709 (1993).
- 21) S. Soker, S. Gollamudi-Payne, H. Fidler, H. Charnahelli, M. Klagsbrun, *J. Biol. Chem.*, 272, 31582-31588 (1997).
- 22) C. Piossek, J. Schneider-Mergener, M. Schirner, E. Vakalopoulou, L. Germeroth, K-H. Thierauch, *J. Biol. Chem.*, 274, 5612-5619 (1999).
- 23) R. Binetruy-Tournaire, C. Demangel, B. Malavaud, R. Vassy, S. Rouyre, M. Kraemer, J. Plouet, C. Derbin, G. Perret, J. C. Mazie, *EMBO J.*, 19, 1525-1533 (2000).
- 24) T. A. T. Fong, L. K. Shawver, L. Sun, C. Tang, H. App, T. J. Powell, Y. H. Kim, R. Schreck, X. Wang, W. Risau, A. Ullrich, K. P. Hirth, G. McMahon, *Cancer Res.*, 59, 99-106 (1999).
- 25) R. M. Shaheen, D. W. Davis, W. Liu, B. K. Zebrowski, M. R. Wilson, C. D. Bucana, D. J. McConkey, G. McMahon, L. M. Ellis, *Cancer Res.*, 59, 5412-5416 (1999).
- 26) J. M. Wood, G. Bold, E. Buchdunger, R. Cozens, S. Ferrari, J. Frei, F. Hofmann, J. Mestan, H. Mett, T. O'Reilly, E. Persohn, J. Rosel, C. Schnell, D. Stover, A. Theuer, H. Towbin, F. Wenger, K. Woods-Cook, A. Menrad, G. Siemeister, M. Schirner, K-H. Thierauch, M. R. Schneider, J. Drevs, G. Martiny-Baron, F. Totzke, D. Marmé, *Cancer Res.*, 60, 2178-2189 (2000).
- 27) S. R. Wedge, D. J. Ogilvie, M. Dukes, J. Kendrew, J. O. Curwen, L. F. Hennequin, A. P. Thomas, E. S. E. Stokes, B. Curry, G. H. P. Richmond, P. F. Wadsworth, *Cancer Res.*, 60, 970-975 (2000).
- 28) S. Ramakrishnan, T. A. Olson, V. L. Bautch, D. Mohanraj, *Cancer Res.*, 56, 1324-1330 (1996).
- 29) S-A. Im, C. Gomez-Manzano, J. Fueyo, T-J. Liu, L. D. Ke, J-S. Kim, H-Y. Lee, P. A. Steck, A. P. Kyritsis, W. K. A. Yung, *Cancer Res.*, 59, 895-900 (1999).
- 30) B. Millauer, L. K. Shawver, K. H. Plate, W. Risau, A. Ullrich, *Nature*, 367, 576-579 (1994).
- 31) P. A. Pavco, K. S. Bouhana, A. M. Gallegos, A. Agrawal, K. S. Blanchard, S. L. Grimm, K. L. Jensen, L. E. Andrews, F. E. Wincott, P. A. Pitot, R. J. Tressler, C. Cushman, M. A.

-
- Reynolds, T. J. Parry, *Clin. Cancer Res.*, 6, 2094-2103 (2000).
- 32) S. Kondo, M. Asano, H. Suzuki, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 194, 1234-1241 (1993).
- 33) M. Asano, A. Yukita, T. Matsumoto, M. Hanatani, H. Suzuki, *Hybridoma*, 17, 185-190 (1998).
- 34) M. Asano, A. Yukita, H. Suzuki, *Jpn.J.Cancer Res.*, 90, 93-100 (1999).
- 35) A. Yukita, M. Asano, T. Okamoto, S. Mizutani, H. Suzuki, *Anticancer Res.*, 20, 155-160 (2000).
- 36) 浅野誠, 鈴木日出夫, *Mebio*, 17, 77-84 (2000).
- 37) 浅野誠, 鈴木日出夫, “血管新生研究の新展開”, 医薬ジャーナル社 (2000) pp.373 ~ 382.
- 38) W. J. Gradishar, “Antiangiogenic agents in cancer therapy”, Humana Press (1999) pp.341-353.
- 39) S. K. Carter, *Oncologist*, 5, 51-54 (2000).