

- & P. Borst : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 4028 (1997).
- 8) J. W. Jonker, M. Buitelaar, E. Wagenaar, M. A. Van Der Valk, G. L. Scheffer, R. J. Scheper, T. Plosch, F. Kuipers, R. P. Elferink, H. Rosing, J. H. Beijnen & A. H. Schinkel : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 15649 (2002).
  - 9) P. Borst, R. Evers, M. Kool & J. Wijnholds : *J. Natl. Cancer Inst.*, 92, 1295 (2000).
  - 10) M. M. Gottesman, T. Fojo & S. E. Bates : *Nature Rev. Cancer*, 2, 48 (2002).
  - 11) C. J. Chen, J. E. Chin, K. Ueda, D. P. Clark, I. Pastan, M. M. Gottesman & I. B. Roninson : *Cell*, 47, 381 (1986).
  - 12) S. V. Ambudkar, S. Dey, C. A. Hrycyna, M. Ramachandra, I. Pastan & M. M. Gottesman : *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 39, 361 (1999).
  - 13) J. H. Schellens, M. M. Malingre, C. M. Kruijtzter, H. A. Bardelmeijer, O. van Tellingen, A. H. Schinkel & J. H. Beijnen : *Eur. J. Pharm. Sci.*, 12, 103 (2000).
  - 14) P. M. Chaudhary & I. B. Roninson : *Cell*, 66, 85 (1991).
  - 15) S. P. Cole, G. Bhardwaj, J. H. Gerlach, J. E. Mackie, C. E. Grant, K.C. Almquist, A.J. Stewart, E. U. Kurz, A. M. Duncan & R. G. Deeley : *Science*, 258, 1650 (1992).
  - 16) S. P. Cole & R. G. Deeley : *Bioessays*, 20, 931 (1998).
  - 17) J. Wijnholds, R. Evers, M. R. van Leusden, C. A. Mol, G. J. Zaman, U. Mayer, J. H. Beijnen, M. van der Valk, P. Krimpenfort & P. Borst : *Nature Med.*, 3, 1275 (1997).
  - 18) J. Wijnholds, E. C. deLange, G. L. Scheffer, D. J. van den Berg, C. A. Mol, M. van der Valk, A. H. Schinkel, R. J. Scheper, D. D. Breimer & P. Borst : *J. Clin. Invest.*, 105, 279 (2000).
  - 19) D. W. Loe, R. G. Deeley & S. P. Cole : *Eur. J. Cancer*, 32A, 945 (1996).
  - 20) K. Taniguchi, M. Wada, K. Kohno, T. Nakamura, T. Kawabe, M. Kawakami, K. Kagotani, K. Okumura, S. Akiyama & M. Kuwano : *Cancer Res.*, 56, 4124 (1996).
  - 21) C. C. Paulusma, P. J. Bosma, G. J. Zaman, C. T. Bakker, M. Otter, G. L. Scheffer, R.J. Scheper, P. Borst & R.P. Oude Elferink : *Science*, 271, 1126 (1996).
  - 22) T. Kawabe, Z. S. Chen, M. Wada, T. Uchiumi, M. Ono, S. Akiyama & M. Kuwano : *FEBS Lett.*, 456, 327 (1999).
  - 23) M. Wada, S. Toh, K. Taniguchi, T. Nakamura, T. Uchiumi, K. Kohno, I. Yoshida, A. Kimura, S. Sakisaka, Y. Adachi & M. Kuwano : *Hum. Mol. Genet.*, 7, 203 (1998).
  - 24) T. Uchiumi, E. Hinoshita, S. Haga, T. Nakamura, T. Tanaka, S. Toh, M. Furukawa, T. Kawabe, M. Wada, K. Kagotani, K. Okumura, K. Kohno, S. Akiyama & M. Kuwano : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 252, 103 (1998).
  - 25) S. Haga, E. Hinoshita, K. Ikezaki, M. Fukui, G.L. Scheffer, T. Uchiumi & M. Kuwano : *Jpn. J. Cancer Res.*, 92, 211 (2001).
  - 26) S. E. Bates, R. Robey, K. Miyake, K. Rao, D. D. Ross & T. Litman : *J. Bioenerg. Biomembr.*, 33, 503 (2001).
  - 27) J. D. Allen & A. H. Schinkel : *Mol. Cancer Ther.*, 1, 427 (2002).
  - 28) J. D. Allen, R. F. Brinkhuis, L. van Deemter, J. Wijnholds & A. H. Schinkel : *Cancer Res.*, 60, 5761 (2000).
  - 29) S. Childs, R. L. Yeh, D. Hui & V. Ling : *Cancer Res.*, 58, 4160 (1998).
  - 30) J. M. de Vree, E. Jacquemin, E. Sturm, D. Cresteil, P. J. Bosma, J. Aten, J. F. Deleuze, M. Desrochers, M. Burdelski, O. Bernard, R.P. Oude Elferink & M. Hadchouel : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 282 (1998).
  - 31) A. van Helvoort, A. J. Smith, H. Sprong, I. Fritzsche, A. H. Schinkel, P. Borst & G.

- van Meer : *Cell*, 87, 507 (1996).
- 32) Y. Tada, M. Wada, T. Migita, J. Nagayama, E. Hinoshita, Y. Mochida, Y. Maehara, M. Tsuneyoshi, M. Kuwano & S. Naito : *Int. J. Cancer*, 98, 630 (2002).
  - 33) M. Kuwano, T. Uchiumi, H. Hayakawa, M. Ono, M. Wada, H. Izumi & K. Kohno : *Cancer Sci.*, 94, 9 (2003).
  - 34) E. Hinoshita, K. Taguchi, A. Inokuchi, T. Uchiumi, N. Kinukawa, M. Shimada, M. Tsuneyoshi, K. Sugimachi & M. Kuwano : *J. Hepatol.*, 35, 765 (2001).
  - 35) S. Toh, M. Wada, T. Uchiumi, M. Inokuchi, Y. Makino, Y. Horie, Y. Adachi, S. Sakisaka & M. Kuwano : *Am. J. Hum. Genet.*, 64, 739 (1999).
  - 36) H. Tsujii, J. Konig, D. Rost, B. Stockel, U. Leuschner & D. Keppler : *Gastroenterology*, 117, 653 (1999).
  - 37) S. Ryu, T. Kawabe, S. Nada & A. Yamaguchi : *J. Biol. Chem.*, 275, 39617 (2000).
  - 38) K. Hashimoto, T. Uchiumi, T. Konno, T. Ebihara, T. Nakamura, M. Wada, S. Sakisaka, F. Maniwa, T. Amachi, K. Ueda & M. Kuwano : *Hepatology*, 36, 1236 (2002).
  - 39) P. Borst, R. Evers, M. Kool & J. Wijnholds : *Biochim. Biophys. Acta*, 1461, 347 (1999).
  - 40) T. Gerloff, B. Stieger, B. Hagenbuch, J. Madon, L. Landmann, J. Roth, A.F. Hofmann & P. J. Meier : *J. Biol. Chem.*, 273, 10046 (1998).
  - 41) D.W. Russell & K.D. Setchell : *Biochemistry*, 31, 4737 (1992).
  - 42) A. Chawla, E. Saez & R.M. Evans : *Cell*, 103, 1 (2000).
  - 43) C. J. Sinal, M. Tohkin, M. Miyata, J. M. Ward, G. Lambert, & F. J. Gonzalez : *Cell*, 102, 731 (2000).
  - 44) R. J. Bahar & A. Stolz : *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 28, 27 (1999).
  - 45) M. Makishima, A. Y. Okamoto, J. J. Repa, H. Tu, R. M. Learned, A. Luk, M. V. Hull, K. D. Lustig, D. J. Mangelsdorf & B. Shan : *Science*, 284, 1362 (1999).
  - 46) D. J. Parks, S. G. Blanchard, R. K. Bledsoe, G. Chandra, T. G. Consler, S. A. Kliewer, J. B. Stimmel, T. M. Willson, A. M. Zavacki, D. D. Moore & J. M. Lehmann : *Science*, 284, 1365 (1999).
  - 47) M. Nitta, S. Ku, C. Brown, A. Y. Okamoto & B. Shan : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 6660 (1999).
  - 48) A. L. Craddock, M. W. Love, R. W. Daniel, L. C. Kirby, H. C. Walters, M. H. Wong & P. A. Dawson : *Am. J. Physiol.*, 274, G157 (1998).
  - 49) A. Inokuchi, E. Hinoshita, Y. Iwamoto, K. Kohno, M. Kuwano & T. Uchiumi : *J. Biol. Chem.*, 276, 46822 (2001).
  - 50) T. T. Lu, M. Makishima, J. J. Repa, K. Schoonjans, T.A. Kerr, J. Auwerx & D. J. Mangelsdorf : *Mol. Cell*, 6, 507 (2000).
  - 51) B. Goodwin, S. A. Jones, R. R. Price, M. A. Watson, D. D. McKee, L. B. Moore, C. Gallardi, J. G. Wilson, M. C. Lewis, M. E. Roth, P. R. Maloney, T. M. Willson & S. A. Kliewer : *Mol. Cell*, 6, 517 (2000).
  - 52) A. del Castillo-Olivares & G. Gil : *Nucleic Acids Res.*, 28, 3587 (2000).
  - 53) A. Venkateswaran, B. A. Laffitte, S. B. Joseph, P. A. Mak, D. C. Wilpitz, P. A. Edwards & P. Tontonoz : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 12097 (2000).
  - 54) W. Chen, E. Owsley, Y. Yang, D. Stroup & J. Y. Chiang : *J. Lipid Res.*, 42, 1402 (2001).

#### 4) がん血管新生を標的とする薬剤

がん血管新生の機序についてFolkman博士らをはじめとして多くの研究者の努力によって明らかにされてきた<sup>2)</sup>。さらに、近年リンパ管新生機序の研究についてもAlitalo博士やAchen博士らを中心に飛躍的に進んできている<sup>3)</sup>。がんの浸潤や転移の治療戦略を進めていくうえで血管新生だけでなくリンパ管新生の機序を把握し、がんの間質を特徴づける分子的背景を考慮していくことはきわめて大切である。血管新生は血管内皮の前駆細胞の単離と血管構築や動静脈の分化・発生などが最近のトピックスである。がんで誘導される血管新生は、がんから産生される血管新生因子だけでなく、間質に浸潤してきた炎症細胞をはじめとした各種細胞から産生される因子によって制御されている。がんにおける血管新生はがんの増大やがん細胞の浸潤や転移のみならず、がん化（トランスフォーメーション）の過程にも関与していると考えられている。したがって、がん血管新生を標的とした治療薬の開発研究は大きな期待とともに進められてきた<sup>3)~5)</sup>。表1に血管新生を標的とするいくつかの薬剤を列挙している。そのなかから最近注目されるいくつかの薬剤について述べる。がん血管新生を標的とする薬剤の開発はがん細胞自身でなく、がんの間質に誘導される新生血管に標的をしぼっていることが特徴である。すなわち新生血管の内皮細胞だけでなく、がんの間質を構成する細胞外マトリックスや炎症や免疫応答で浸潤してくるさまざまなタイプの細胞を標的とするわけである。

##### (1) VEGFを標的とする薬剤

VEGFはそのレセプターを介して血管新生のみならずリンパ管新生へ関与している。そのなかでVEGFに対する抗体Avastinが2003年の進行性の大腸がんにも効果

を示したというアメリカ臨床腫瘍学会（ASCO）での発表は注目に値する。2004年のASCOでも大腸がん以外にほかのがんに対する臨床応用が始まっていることが報告された。HurwitzらのASCOでの発表は、VEGFに対するヒト型抗体薬ベバシズマブBevacizumab（Avastin<sup>TM</sup>）とIrinotecan, 5FUとLeucovorin（IFL）との併用で5カ月近い延命効果を示した。VEGFの抗体が血管新生阻害を介して治療効果を示す可能性は血管新生阻害剤の開発にたずさわる研究者たちにも勇気を与えている。今後、血管新生やリンパ管新生と関連するVEGFファミリーは重要な分子標的となる可能性を示唆している。

##### (2) シクロオキシゲナーゼを標的とする薬剤

Virchow博士は、約150年前にがんと炎症についてはじめて言及した。がんにおける間質反応は、血管新生を含む炎症反応のひとつとしてとらえることもできる。がんの間質に浸潤してくる細胞のなかでマクロファージが近年注目されている。マクロファージのがんにおける浸潤は多くのがんでの予後と密接に関連している（表2）<sup>6) 7)</sup>。さらに、炎症性サイトカインによって誘導される血管新生にはマクロファージやがん細胞などから産生される血管新生因子のみならずシクロオキシゲナーゼ（COX）によって産生されるプロスタノイドが関与していることが示唆されている。近年がんの血管新生と深く関連するマクロファージを腫瘍関連マクロファージ（TAM）とよんでいる。がん細胞だけでなく、TAMをはじめとする血管新生に関連する間質細胞の出現や機能をおさえることも重要なアプローチと考えられる<sup>8)~10)</sup>。

COXはアラキドン酸カスケードにおける重要な酵素であり、COX1とCOX2の二つが知られている。COX1は正常細胞でも普遍的に発現しているが、COX2は炎症性サイトカイン、その他の外的刺激によって誘

表1 臨床試験が進められている血管新生を阻害する分子標的薬剤

薬剤	薬剤タイプ	分子標的	機序
Ptk787	低分子	VEGF-R1/2/3 <sup>a)</sup>	チロシンキナーゼ
SU6668	低分子	VEGF-R2	チロシンキナーゼ
SU11248	低分子	VEGF-R2	チロシンキナーゼ
AZD6474	低分子	VEGF-R2	チロシンキナーゼ
AZD2171	低分子	VEGF-R1	チロシンキナーゼ
CEP-7055	低分子	VEGF-R1/2/3	チロシンキナーゼ
OP-547, 682	低分子	VEGF-R2	チロシンキナーゼ
786034	低分子	VEGF-R2	チロシンキナーゼ
IMC-1011		VEGF-R2	拮抗作用
Angiozyme	リボザイム	VEGF-R1	mRAN切断
Avastin		VEGF	拮抗作用
VEGF-Trap	可溶性VEGF-R	VEGF	拮抗作用
Vitaxin		Angiopoietin	拮抗作用
EMD121974	抗体低分子	$\alpha_v\beta_3$ -integrin	拮抗作用

<sup>a)</sup> VEGF-R1/2/3 : VEGFレセプター1型, 2型, 3型  
(Marmé, D. : J. Cancer Res. Clin. Oncol. 129: 607-620, 2003)より引用・改変

表2 マクロファージ浸潤とがんの予後

予後との関連	がん
良好な予後:	胃がん, 前立腺がん
悪い予後:	乳がん, 前立腺がん, 子宮がん, 肺がん 膀胱がん, グリオーマ, メラノーマ
無関係:	卵巣がん

導されることが特徴である。炎症性サイトカイン (IL-1 $\beta$ ) によって誘導される血管新生をCOX2阻害剤が特異的に阻害することが報告されている (図1A)。IL-1 $\beta$  による血管新生にCOX2が関与するモデルを図1Bに示している<sup>11)</sup>。

COX2阻害薬の臨床応用は慢性炎症性疾患が主な対象疾病である。しかし悪性腫瘍の中でCOX2発現が顕著ながんが存在することやプロスタノイドに血管新生効果を認めることから、COX2阻害薬のがん治療への応用も大切な今後の研究課題である。

### (3) 分子標的薬剤と血管新生の阻害作用

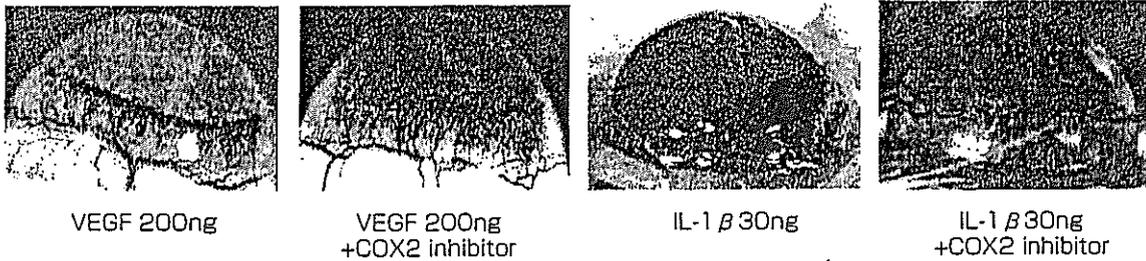
最近の大きなトピックスはEGFレセプターを標的とするイレッサ (ゲフィチニブ)、HER2を標的とするハーセプチン、Bcr-Ablを標的とするイマニチブ (グリーベック) やCD20を標的とするリツキシマブ (リツキサン) などの分子標的薬剤の登場である<sup>12) 13)</sup>。EGFレセ

プターを標的とするゲフィチニブに血管新生阻害作用があることが報告されている (図2)。その機序として、がん細胞や間質細胞においてEGFやTGF $\alpha$ によって誘導されるVEGF、IL-8やプロテアーゼなどの血管新生因子の生産亢進を阻害することのほかに、内皮に発現するEGFレセプターを介した血管新生シグナルそのものに対する阻害も関与していることが報告されている<sup>14) 15)</sup>。その他の分子標的薬剤についてもがんとその間質におけるネットワークにおいて血管新生のシグナルに影響を与えて直接的また間接的にがんの血管新生に影響を与える可能性も十分期待される。

### (4) 血管新生阻害薬開発のこれから

肺がん、前立腺がん、大腸がんなどを対象に血管新生阻害薬の臨床試験が進められている (表1)<sup>16)</sup>。これまでMMP阻害薬をはじめ、VEGF受容体阻害薬やフマジリン誘導體、インテグリンやVEGF抗体、血管新生阻害ペプチド (アンジオスタチンやエンドスタチン) など多くの血管新生阻害薬の前臨床および臨床試験が行われた。期待に反して臨床効果のある血管新生阻害薬の効果はなかった。しかし、VEGF抗体の場合にみられるように、がんの間質の応答を把握することによってがんの血管新生の機序からみた新しい分子標的の登場と有効な血管新生の阻害薬の開発への努力に大きな期待をしたい<sup>8)</sup>。

(A) IL-1 $\beta$ は血管新生を維持し、COX2の阻害剤で抑制される



(B) 炎症性サイトカインIL-1 $\beta$ によって誘導される血管新生とCOX2と血管新生因子の発現

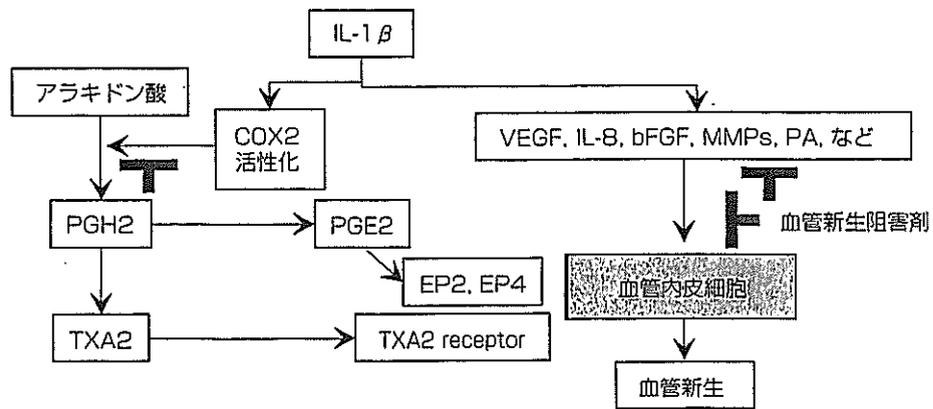
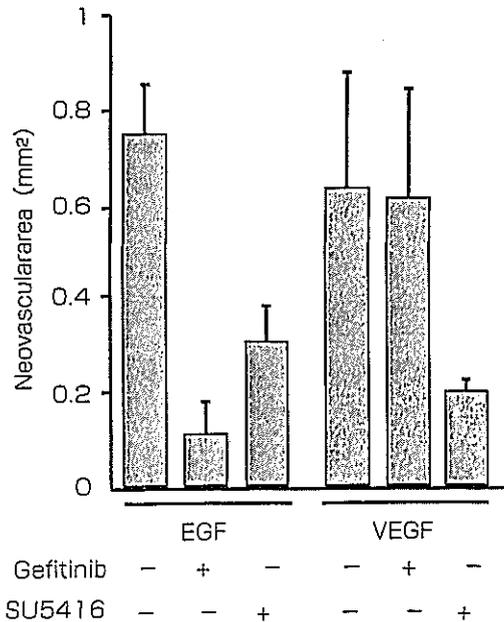
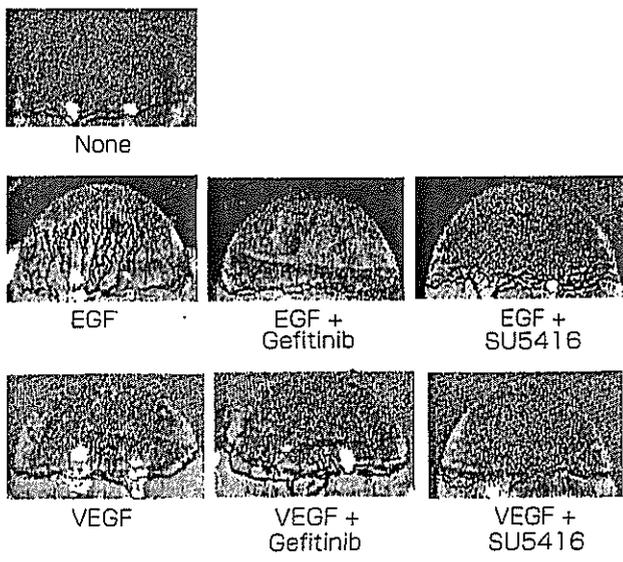


図1 炎症性サイトカインによる血管新生とCOX2の関与

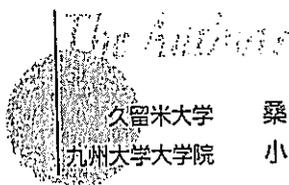
Corneal micropocket assay in mice



SU5416 : VEGFR (KDR / Flk-1) チロシキナーゼ阻害剤

図2 in vivoにおいてgefinitibは、マウス角膜法でのEGF誘導による血管新生を抑制したが VEGF誘導による血管新生は抑制しなかった。

- 1) Hanahan D, Folkman J : Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 86 : 353-364, 1996.
- 2) Baldwin ME, Stacker SA, Achen MG : Molecular control of lymphangiogenesis. *Bioessays* 24 : 1030-1040, 2002.
- 3) 小野眞弓, 桑野信彦 : 抗血管新生と療法の現状. 血管新生研究の新しい展開 (佐藤靖史編). *医学のあゆみ (別冊)* : 817-823, 2002.
- 4) 三島麻衣, 丸山祐一郎, 桑野信彦, ほか : 消化器がんの分子標的治療 : 59-72, 2004.
- 5) 藤井輝彦, 山名秀明, 桑野信彦 : 血管新生阻害薬. *胃がんの治療* 19 : 980-987, 2004.
- 6) Leek RD, Lewis CE, Whitehouse R, et al : Association of macrophage infiltration with angiogenesis and prognosis in invasive breast carcinoma. *Cancer Res* 56 : 4625-4629, 1996.
- 7) Toi M, Ueno T, Matsumoto H, et al : Significance of thymidine phosphorylase as a marker of protumor monocytes in breast cancer. *Clin Cancer Res* 5 : 1131-1137, 1999.
- 8) Kuwano M, Basaki Y, Kuwano T, et al : The critical role of inflammatory cell infiltration in tumor angiogenesis-a target for antitumor drug development? *Progress in Angiogenesis Research*, N. Y. in press, Nova Science Publishers, Inc., 2005.
- 9) Coussens LM, Werb Z : Inflammation and cancer. *Nature* 420 : 860-867, 2002.
- 10) Pollard JW : Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 4 : 71-78, 2004.
- 11) Kuwano T, Nakao S, Yamamoto H, et al : Cyclooxygenase 2 is a key enzyme for inflammatory cytokine-induced angiogenesis. *FASEB J* 18 : 300-310, 2004.
- 12) 桑野信彦, 藤井輝彦, 小野眞弓, ほか : 分子標的治療の現状と将来への展望. *日本臨牀* : 1211-1215, 2004.
- 13) 桑野信彦, 小野眞弓, 内海 健, ほか : がんの分子標的治療法. *Medico* : 125-130, 2002.
- 14) Hirata A, Ogawa S, Kometani T, et al : ZD1839 (Iressa) induces antiangiogenic effects through inhibition of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res* 62 : 2554-2560, 2002.
- 15) Hirata A, Uehara H, Izumi K, et al : Direct inhibition of EGF receptor activation in vascular endothelial cells by gefitinib (Iressa). *Cancer Science* 95 : 1-5, 2004.
- 16) Marmé D : The impact of anti-angiogenic agents on cancer therapy. *J Cancer Res Clin* 129 : 607-620, 2003.



久留米大学 桑野 信彦  
九州大学大学院 小野 眞弓

## 6. 分子標的治療

桑野 信彦\*<sup>1</sup> 細井 文仁\*<sup>2</sup>  
 大家 真治\*<sup>2</sup> 小野 真弓\*<sup>3</sup>

### ▶▶ はじめに

癌分子標的剤は新しい治療薬開発のコンセプトを基盤にして登場し、癌治療戦略を魅力的にしている。癌における分子標的治療薬のなかには臨床応用が進められているものから、現在その有用性の基礎研究や臨床試験が進行中のものまである。癌の悪性形質の獲得へ関与することが期待される分子標的を探索するために、癌のシグナル伝達系、細胞周期、細胞死、浸潤、転移、血管/リンパ管新生や免疫応答などに関する分子生物学的研究が進められてきた。分子標的の探索研究のなかで、期待する分子が確かに癌に特異性が高く、その機能を発現しているか否かを明らかにし、創薬の標的となるか否かを絞っていくために多くの分子生物学技術の進歩と導入は極めて有用である<sup>1)2)</sup>。現在臨床応用されている代表的な分子標的薬剤を表 16 に示している。

### ▶▶▶ I. 臨床応用されている分子標的薬剤

1. リンパ腫に対するモノクローナル薬剤ーリツキシマブ Rituximab (Rituxan)  
 Rituximab は、B細胞の膜表層の CD20 抗原に結合するモノクローナル抗体として開発さ

表 16 臨床応用されている分子標的薬剤

薬品名 (商品名)	標的	適用癌種
ゲフィチニブ (イレッサ)	EGFレセプター	手術不能または再発非小細胞肺癌
イマチニブ (グリベック)	Bcr- Abl	慢性骨髄性白血病/Gastrointestinal stroma tumor (GIST)
リツキシマブ (リツキサン)	CD20	低悪性度または濾胞性 B 細胞性非ホジキンリンパ腫
トラスツスマブ (ハーセプチン)	ErbB2/HER2	転移性乳癌
ベバシツマブ (アバスタチン)	VEGF	進行性大腸・直腸癌 肺癌、肝癌、腎癌など

久留米大学先端癌治療研究センター \*<sup>1</sup> 教授, 所長 \*<sup>2</sup> 九州大学コラボレーション II

\*<sup>3</sup> 九州大学大学院医学研究院医化学講座 講師 / 久留米大学先端癌治療研究センター 客員教授

れた。CD20 抗原に依存する B-細胞由来リンパ腫細胞の増殖はこの抗体によって特異的に阻害され、さらに *in vitro* 系で補体依存性の細胞毒性や細胞死を誘導することが知られている。再発また治療抵抗性低分化濾胞性 CD20 陽性 B-細胞非ホジキンリンパ腫に臨床試験が行われた。その結果、6%CR を含む 50% の患者に効果があることが報告された。

## 2. 白血病や消化器間質腫瘍 (GIST) に対する低分子化合物— Imatinib (Glivec)

Imatinib は、最初フィラデルフィア抗体陽性の慢性骨髄性白血病の癌遺伝子 Bcr - Abl のチロシンキナーゼを標的として開発された。従来の抗癌剤やインターフェロン $\alpha$  が使用された場合の白血病患者の 2 ヶ月前後の平均生存期間に較べて著明な延命効果が報告された。

Imatinib が、Bcr - Abl のチロシンキナーゼだけでなく GIST の原因遺伝子 Kit などにも親和性を示すことから、GIST の治療薬として使用されるようになった。他方、この薬剤の治療の過程で白血病で耐性の出現が報告され、Bcr - Abl のキナーゼドメインの突然変異が発見された。また、GIST においても白血病のドメインと相同性領域の Val654Ala のミスセンス変異が耐性を示すことが知られてきた。Imatinib に較べてさらに、キナーゼドメインに対する親和性をはるかに上昇した薬剤の開発が進められている。

## 3. EGF レセプター (EGFR) ファミリーを標的とした分子標的薬剤

### 1) 乳癌を対象としたモノクローナル抗体—ハーセプチン (Herceptin)

EGFR ファミリーは 4 つ知られており、ヒト腫瘍においてもしばしば発現が上昇している。EGFR の発現上昇は、ヒト肺癌や前立腺癌 (40 ~ 80%)、胃癌 (30 ~ 70%)、乳癌 (14 ~ 91%)、大腸癌 (25 ~ 77%)、膵癌 (30 ~ 50%)、卵巣癌 (35 ~ 70%) で、報告されている。各レセプターに対する分子標的薬剤の開発が世界で活発に進められている (図 49)。Herceptin は、EGFR ファミリーの 1 つ HER2 を標的として開発された抗体薬剤である。HER2

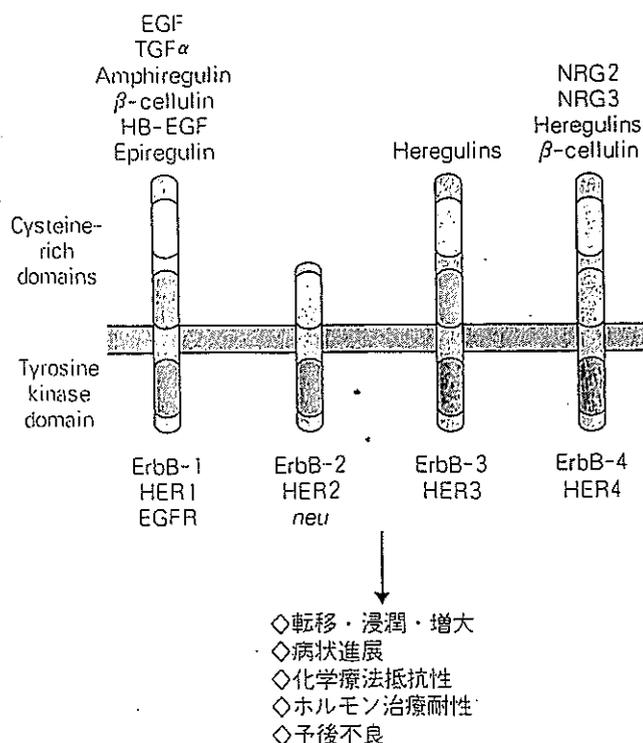


図 49 EGF リガンドと EGFR のファミリーと癌悪性形質の獲得

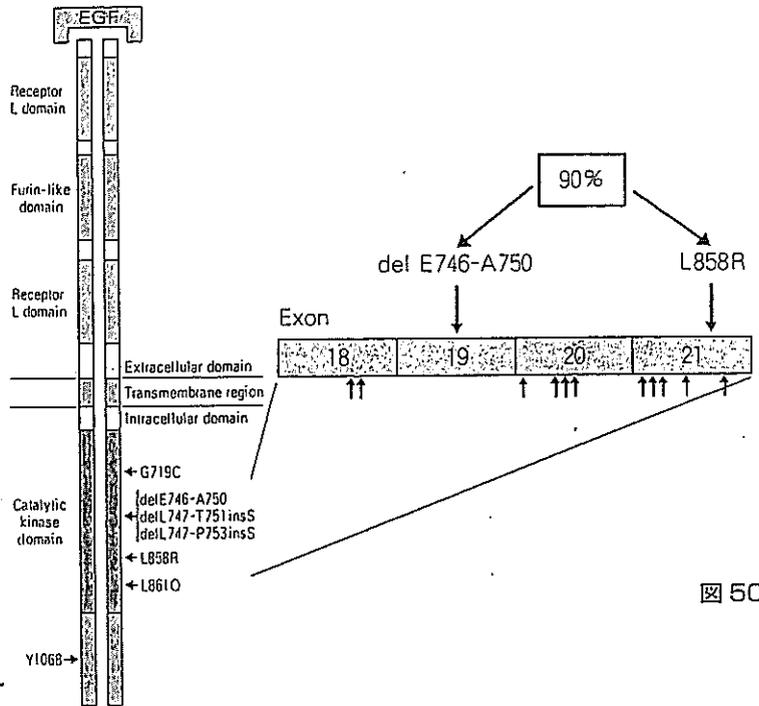


図 50 ヒト肺癌(NSCLC)における癌部位での Gefitinib 治療感受性を示す EGFR のチロシンキナーゼ・ドメインの突然変異

過剰発現の転移性乳癌患者に、パクリタキセルとの併用で臨床試験が開始された。免疫細胞を介した抗体依存性細胞障害や HER2 の増殖シグナルに対する阻害などが Herceptin の抗腫瘍効果であると考えられている。12 万人以上の HER2 過剰発現乳癌患者に対する臨床試験の結果、1998 年に許可された。この臨床試験において重要なことは、免疫染色法や *in situ* ハイブリダーゼーション (FISH) で HER2 の発現レベルや発現様式を各患者で検索したことであった。パクリタキセルなどの化学療法剤単独使用 (18.4 ヶ月) に較べて有意な平均生存期間の延長 (22.1 ヶ月) や効果の上昇が報告された。

## 2) 肺癌を対象とした低分子化合物 - Gefitinib (Iressa)

Gefitinib は、多くの癌で発現が上昇している EGFR/HER1 に対する分子標的薬剤である。Gefitinib の非小細胞性肺癌 (NSCLC) に対する臨床試験の結果、治療効果があることが Fu-kuoka らによって報告された<sup>3)</sup>。間質性肺炎が 2 ~ 3 % に発症することも報告された。Gefitinib の治療効果が欧米人に較べ日本人を含むアジア人に、男性より女性に、扁平上皮癌に較べ腺癌に、喫煙者に較べ非喫煙者により高い治療効果を示すことも知られていたが、その理由ははっきりしなかった。2004 年になって NSCLC の癌部位に生じている突然変異が薬剤効果と密接に関連することが報告された<sup>4)5)</sup>。その後発表された多くの報告などから、EGFR のキナーゼ・ドメインに生じた突然変異のうち、Gefitinib に応答性が高い癌においてエクソン 19 の欠失変異 (delE746 - A750) とエクソン 21 のミスセンス変異 (L858R) が約 90% を占めることが明らかにされた (図 50)。この突然変異の頻度は、女性や腺癌に高いことも明らかにされた。これらの変異 EGFR をもつ肺癌細胞では、細胞増殖や細胞死のシグナルが EGF/TGF $\alpha$  - EGFR に緊密に関連しているために、Gefitinib に感受性が高いモデルが提示されている<sup>6)</sup>。

他方、肺癌細胞においても HER2 の過剰発現が報告されている。筆者らは、HER2/HER3 のヘテロダイマーに PI3 キナーゼ p85 $\alpha$  が結合し、HER2 のシグナル伝達系が活性化し、Ge-

fitinib に感受性になる実験結果を報告している<sup>7)</sup>。HER2 過剰発現細胞において、Akt シグナルが活性化し Gefitinib の標的となっていることが考えられる。EGFR に突然変異が検出されないで薬剤感受性を示す NSCLC において、この機序が関与しているか否かはこれからの課題である。

#### 4. がんの間質応答である血管新生を標的とした VEGF 抗体—モノクローナル抗体 Avastin (Bevacizumab)

血管新生を標的とした分子標的薬剤の開発は、ここ 10 年近く大きな期待をよせられてきた(表 17)<sup>8)~10)</sup>。マトリックスメタロプロテナーゼ(MMP)は、癌の細胞外基質 E-カドヘリンなどの細胞・細胞接着や細胞・細胞外基質などの分解をはじめ、細胞の浸潤や運動を亢進させたり血管新生を促進させる働きなどが知られていた。それゆえ、マリマスタットなどの MMP 阻害剤の登場に、われわれは大きな期待をよせた。その臨床試験は、しかし筋

表 17 臨床試験が進められている血管新生阻害性作用のある分子標的薬剤

薬剤	薬剤タイプ	分子標的	機序
PTK787	低分子	VEGF-R1/2/3 <sup>a)</sup>	チロシンキナーゼ
SU6668	低分子	VEGF-R2	チロシンキナーゼ
SU11248	低分子	PDGF-R $\beta$ VEGF-R2	チロシンキナーゼ
AZD6474	低分子	VEGF-R2	チロシンキナーゼ
AZD2171	低分子	VEGF-R3	チロシンキナーゼ
CEP-7055	低分子	VEGF-R1/2/3	チロシンキナーゼ
OP-547	低分子	VEGF-R2	チロシンキナーゼ
632	低分子	VEGF-R2	チロシンキナーゼ
786034	低分子	VEGF-R2	チロシンキナーゼ
IMC-1C11	抗体	VEGF-R2	拮抗作用
Angiozyme	リボザイム	VEGF-R1	mRNA 切断
Avastin	抗体	VEGF	拮抗作用
VEGF-Trap	可溶性 VEGFR-R	VEGF	拮抗作用
Vitaxin	抗体	$\alpha$ -V $\beta$ 3-integrin	拮抗作用
EMD121974	低分子	$\alpha$ -V $\beta$ 3-integrin	拮抗作用

<sup>a)</sup>: VEGF-R1/2/3: VEGF 受容体 1 型, 2 型, 3 型

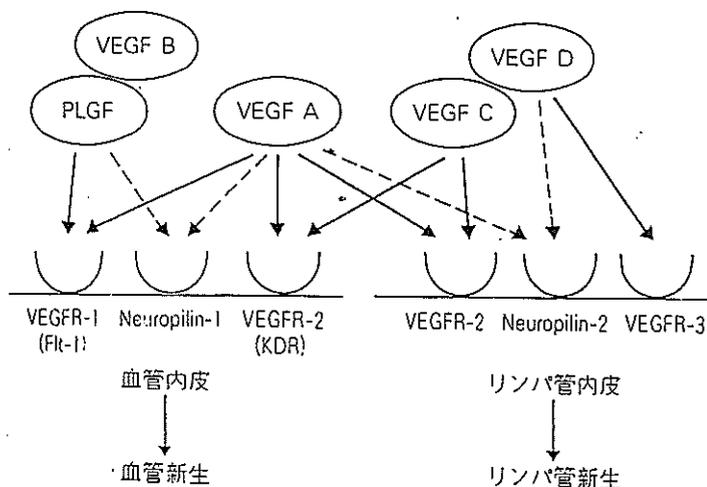


図 51 血管新生とリンパ管新生に關する VEGF とそのレセプターファミリー

肉痛や関節痛の出現もあつたり明らかな臨床効果がみられないままであつた。他方、VEGFRの阻害剤についても多大の期待がかけられた。VEGFは、血管新生促進因子のなかで最も強力な因子である(図51)。VEGF/VEGFRシグナルを阻害することにより、実験モデル系では見事な血管新生や癌転移・増大の阻害効果を示した。しかし、このシグナル阻害剤のヒトへの応用の効果は必ずしも期待されるようなものではなかつた。血管新生は本当に癌治療戦略に有用なのであろうかという疑問も生じてきた。

2003年の米国臨床腫瘍学会でのAvastinの臨床試験の報告は、抗血管新生による癌治療戦略を勇気づけるのに十分なものだった。Avastinは、VEGFに対するリコンビナントヒト型モノクローナル抗体として開発された。VEGFは代表的な血管新生の促進因子であり、癌血管新生に重要な役割を果たしている。この開発はゼネンティック社のFerrara博士らの努力に負う所が大きい<sup>13)</sup>。Avastinは、5-FU、イリノテカンとの化学療法剤との併用で転移性大腸また直腸癌に2004年に承認された。平均寿命において、化学療法剤単独群に較べて有意に5ヵ月( $p < 0.001$ )の生存期間延長と臨床効果の上昇が報告された。現在、数多くの癌に対して臨床試験が開始されており、その効果が期待されている。

## ▶▶ II. 臨床応用へ向けて期待したい分子標的薬剤

現在、数多くの癌に関連する分子標的が見いだされ、薬剤開発の努力が続けられている。いくつかの標的にスポットをあてる。

### 1. 炎症応答の鍵を握る分子標的シクロオキシゲナーゼ2 (COX2) と NF- $\kappa$ B - COX2 阻害剤とプロテアソーム阻害剤

炎症と癌の関連は、Virchow博士以来長い間論議されてきている。そのなかで癌の間質における炎症反応は、とくに癌の悪性形質の獲得に大切であり、近年浸潤細胞の機能や癌細胞と間質との応答の仕組みがはっきりなるに従って、分子標的としての可能性をさぐる研究が進んできている。

抗炎症作用や鎮痛作用を示すCOX阻害剤は臨床で頻繁に使用されている。癌の発症や悪性化に関与するCOXとくにCOX2は、癌治療戦略の標的として研究が進んできている<sup>12)</sup>。実験モデル系では、大腸癌発症モデル系でCOX2阻害剤が有意に阻害することなどが報告され、ヒト家族性大腸腺腫の発癌予防剤としても注目されている<sup>13)</sup>。他方、アラキドン酸カスケード産物PGE2やTXA2が血管新生を誘導することも知られており、抗血管新生作用を介して癌治療への貢献を期待したい。

NF- $\kappa$ Bは、炎症性サイトカインによって誘導される重要な転写因子であるとともに、抗アポトーシス因子としても知られている(図52)。最近、大腸癌発症実験モデル系でIKK $\beta$ の欠失変異マウスを用いてNF- $\kappa$ Bに代表される炎症応答が、癌の発症に極めて重要な役割を果たしていることがKarin博士らのグループから報告されている<sup>14)</sup>。NF- $\kappa$ Bが多くのヒト癌で活発になっており、非ステロイド系抗炎症剤、免疫抑制剤、プロテアソーム阻害剤等がNF- $\kappa$ Bを介した癌を抑制するのではないかと期待されている<sup>15)</sup>。

とくに、プロテアソーム阻害剤であるPS-341(Bortezomib, 商品名VELCADE)は、臨床試験を行った最初のプロテアソーム阻害剤である(図52)。2003年5月に米国FDAより

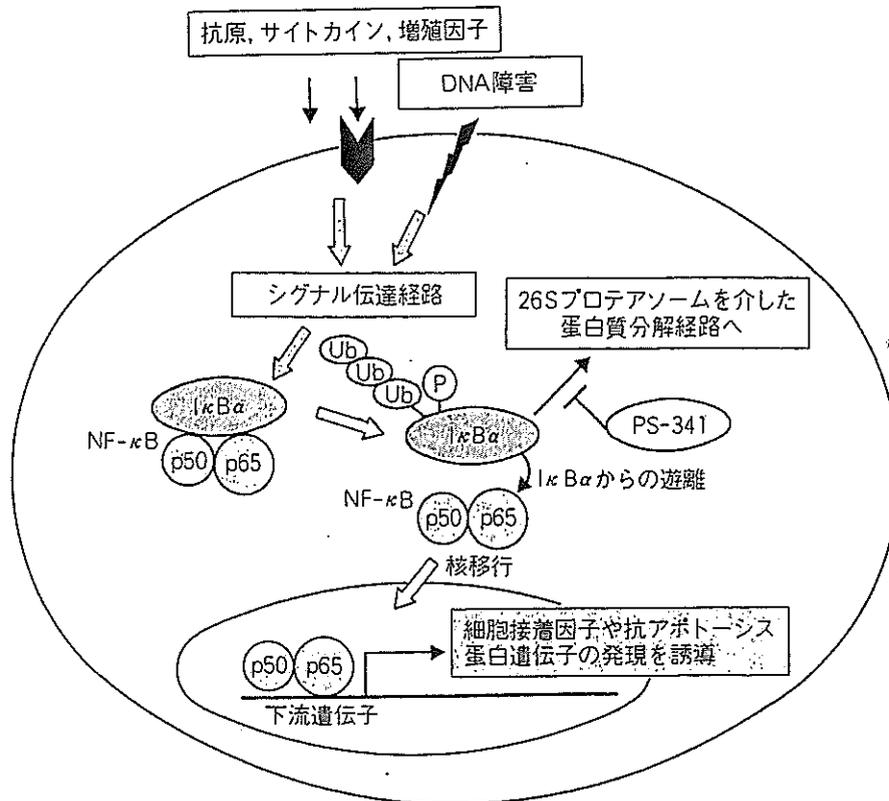


図 52 NF- $\kappa$ B 活性化経路

抗原、サイトカイン、増殖因子および UV などの刺激やストレスにより、NF- $\kappa$ B は細胞内シグナル伝達経路を介して活性化され、細胞接着因子や抗アポトーシス蛋白質の遺伝子の発現が誘導される。プロテアソーム阻害剤 PS-341 は I $\kappa$ B $\alpha$  のプロテアソームによる分解を抑制することで、NF- $\kappa$ B の核移行および NF- $\kappa$ B 下流遺伝子の発現を間接的に抑制する。

少なくとも 2 種類以上の治療を受け、治療後も進行性を示す多発性骨髄腫を対象疾患として第 3 相試験が行われている<sup>16)</sup>。本邦においても 2004 年 5 月より第 1 相試験が開始された。多発性骨髄腫を初め、さまざまな癌種に対して効果が期待される分子標的薬である。

## 2. ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤

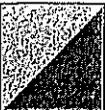
クロマチンは、4 種類のコアヒストン (H2A, H2B, H3, H4) から成るヒストンオクタマーに、146 塩基対の DNA が巻きついたヌクレオソーム粒子から構成されている。ヒストンの N 末端は翻訳後の化学修飾を受け、クロマチン構造が変化し遺伝子発現を調節する。そのなかで、転写制御にかかわるヒストン N 末端のアセチル化は、ヒストンアセチル化酵素とヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) とにより調節されている。急性骨髄性白血病にみられる染色体転座によってもたらされる PML-RAR $\alpha$  や AML1-ETO などの融合蛋白質が、HDAC を含むコリプレッサー複合体をリクルートしてくることで分化関連遺伝子の転写を抑制し、癌の進展を誘発する。現在、HDAC 阻害剤として数種類の化合物が開発されている。各化合物は nM ~  $\mu$ M の濃度で HDAC の酵素活性を阻害し、p21 の発現誘導と細胞周期の停止で抗腫瘍効果をもたらすと言われている<sup>17)</sup>。HDAC 阻害剤の臨床試験が行われているが、その結果を期待したい。

▶▶まとめ

臨床応用されている分子標的薬剤は、確実に癌治療戦略を前進させるとともに新しい課題を提示しつつある。新しい分子標的を対象にした薬剤開発は現在活発に進められており、魅力的な研究分野である。肝癌や肝転移に対しても、インターフェロンや癌化学療法剤との併用をはじめ多くの治療法が進められている。肝癌の治療をさらに改善するために、肝癌や肝転移に関与する分子標的を探索し治療薬を開発するトランスレーショナル研究を活発化することは、肝癌治療へ大きな貢献が期待できると確信している。

■文 献■

- 1) VT Devita Jr, S Hellman, SA Rosenberg: Cancer Principles & Practice of Oncology, 7th Edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2005.
- 2) 有吉 寛, 上田龍三, 西條長宏ほか: 臨床腫瘍学, 第3版, 日本臨床腫瘍学会編.
- 3) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al: Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 21: 2237 - 2246, 2003.
- 4) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al: Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *New Engl J Med* 350: 2129 - 2139, 2004.
- 5) Paez JG, Jänne PA, Lee JC, et al: EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 304: 1497 - 1500, 2004.
- 6) Ono M, Hirata A, Kometani T, et al: Sensitivity to gefitinib (Iressa, ZD1839) in non-small cell lung cancer cell lines correlates with dependence on the epidermal growth factor (EGF) receptor/extracellular signal-regulated kinase 1/2 and EGF receptor/Akt pathway for proliferation. *Molec Cancer Therapeut* 3: 465 - 472, 2004.
- 7) Hirata A, Hosoi F, Miyagawa M, et al: HER2 overexpression increases sensitivity to gefitinib, an EGF receptor tyrosine kinase inhibitor through inhibition of HER2/HER3 heterodimer formation in lung cancer cells. *Cancer Res.*, 65: 4253 - 4260, 2005.
- 8) Folkman J: Tumor angiogenesis; therapeutic implications. *N Engl J Med* 285: 1182 - 1186, 1971.
- 9) 桑野信彦, 小野真弓: がん分子標的薬—開発から臨床への最新動向: 血管新生阻害剤, 医学のあゆみ 215: 印刷中, 2005.
- 10) Marmé D: The impact of anti-angiogenic agents on cancer therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 129: 607 - 620, 2003.
- 11) Warren RS, Yuan H, Matli MR, et al: Regulation by vascular endothelial growth factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver metastasis. *J Clin Invest* 95: 1789 - 1797, 1995.
- 12) Müller R: Crosstalk of oncogenic and prostanoid signaling pathways. *J Cancer Res Clin Oncol* 130: 429 - 444, 2004.
- 13) 三島麻衣, 丸山祐一郎, 桑野隆史ほか: 消化器がん化学療法 (編集 市倉隆) 第4章 消化器がんの分子標的治療, 59 - 72, 日本メディカルセンター, 2004.
- 14) Greten FR, Echmann L, Greten TF, et al: Ikk  $\beta$  links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell* 118: 285 - 296, 2004.
- 15) Chen F: Endogenous inhibitors of nuclear factor- $\kappa$   $\beta$ , an opportunity for cancer control. *Cancer Res* 64: 8135 - 8138, 2004.
- 16) Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al: A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 348: 2609 - 2617, 2003.
- 17) Johnstone RW, Licht JD: Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy: is transcription the primary target? *Cancer Cell* 4: 13 - 18, 2003.



## 第4章

# 消化器がんの分子標的治療

---

### はじめに

発がん，がんの増殖，そして浸潤，転移，血管新生や薬剤耐性など悪性形質の獲得の分子機構の研究が近年，飛躍的に進歩しつつある．その結果，がんの悪性形質に関連する分子標的について，がん治療や診断へ応用するためのトランスレーショナルリサーチが活発に進められつつある．

とくに，がんの悪性に関連する分子を標的とした分子標的薬剤の開発は，がん治療へ新しい治療戦略を導入している<sup>1)</sup>．現在までにEGFレセプター（ゲフィチニブ）や，HER2（トラスツズマブ），CD20（リツキシマブ）またBCR-ABL（イマチニブ）など，がん細胞の増殖や悪性度と関連する分子を標的とした薬剤が小分子物質としてまた抗体として製剤化され，臨床的な評価が定まりつつあり，注目されている．これらの分子標的薬剤は転移性乳癌，非小細胞肺癌，濾胞性B細胞性非ホジキンリンパ腫やマンツル細胞リンパ腫，また慢性骨髄性白血病（CML）などに応用されている．現在までに臨床的な応用が進んでいる分子標的薬剤はすべてがん細胞自身の異常に関連する分子を標的とした治療薬である．CMLに対して効果を示すイマチニブ（グリベック<sup>®</sup>）は転座遺伝子BCR-ABLのチロシンキナーゼを阻害するが，

別のタイプのチロシンキナーゼ c-Kit 陽性の間質由来の消化器がんである消化管間質腫瘍 (GIST) に対しても効果を示すことが報告されている。

他方、腫瘍を構成するがん細胞自身でなく、がん細胞に応答して出現する間質細胞や腫瘍構築に重要な細胞外マトリックスなどを標的とした分子標的薬剤の開発も進められてきている。細胞と細胞や細胞外マトリックスとの接着に関与する因子や、マトリックスの構築に重要なマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) をはじめとしたプロテアーゼ群、また腫瘍の増大に大切である新生血管の誘導などが各々のがんを特徴的なものになっている。とくに、がん血管新生を標的とした血管新生阻害薬は、Folkman 博士らの先駆的な研究もあって多大の期待が寄せられた。

## I. 血管新生阻害薬

がんはある一定の大きさになると血管新生を誘導し、栄養や酸素を活発に供給してがんの増大に寄与すると考えられている<sup>2)~4)</sup>。血管新生を正 (促進) また負 (抑制) に制御する因子が知られている (表 I-4-1)。がん細胞自身やがんの間質細胞などが生産する血管新生関連因子の量や種類によって血管新生が誘導され、各々のがんを特徴的なものになっていると考えられる。これらの血管新生促進因子と血管内皮細胞に発現しているレセプターとさらに下流シグナルを標的として、阻害薬の開発が進められてきた。さらに、Folkman 博士らは、生理活性ペプチドのプロテアーゼ断片であるアンジオスタチンやエンドスタチンなどに血管新生阻害活性作用があることを報告した。

### 1. マトリックスメタロプロテアーゼ阻害薬

MMP はがん細胞の運動性や浸潤また転移に関与するだけでなく、新生血管を構築していく過程での血管内皮細胞が遊走の鍵をにぎることから、MMP 阻害薬に多大な期待が寄せられた。基礎

表 I-4-1 血管新生を促進する因子と抑制する因子

促進因子	抑制因子
VEGF	インターフェロン $\alpha/\beta$
FGF	IL-12
EGF/TGF $\alpha$	トロンボスポンジン-1
IGF	PF-4
PDGF	26 kDa フィブロネクチン断片
G-CSF	16 kDa プロラクチン断片
IL-8	アンジオスタチン(プラスミノゲン断片)
IL-1	エンドスタチン (18型コラーゲン断片)
PGs	TIMP
MMP	PAI
PA	

VEGF: vascular endothelial growth factor, FGF: fibroblast growth factor, EGF: epidermal growth factor, TGF $\alpha$ : transforming growth factor  $\alpha$ , IGF: insulin-like growth factor, PDGF: platelet derived growth factor, G-CSF: granulocyte colony stimulating factor, IL: interleukin, PGs: prostaglandins, PA: plasminogen activator, PF: platelet factor, TIMP: tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, PAI: plasminogen activator inhibitor

研究や動物実験において marimastat などの MMP 阻害薬は血管新生や転移を見事に阻害した。しかし、肺癌や膵癌の患者を対象にした臨床試験においては生存率の向上への寄与はみられず、筋肉や関節の激しい痛みが観察された。

## 2. チロシンキナーゼ阻害薬

他方、代表的な血管新生の促進因子 VEGF のレセプター KDR/Flk-1 チロシンキナーゼ阻害薬 (IV項参照) として開発された SU 5416 などもまた、基礎研究では効果を示したが、臨床試験においてはがん患者の生存率の向上への寄与がみられなかった。血管新生を標的としたがん分子標的治療薬による tumor dormancy therapy という新しい治療の概念の導入も含め、多大

の期待を寄せられていただけに、この分野の研究者の多くはこの臨床試験の成果には少なからず失望した。

### 3. サリドマイド

最近、サリドマイドは多発性骨髄腫に応用され、臨床効果が報告されている。しかし、その作用機序や分子標的に関して、すでに報告されている血管新生阻害作用や単球/マクロファージからの  $\text{TNF}\alpha$  産生の阻害などがこのサリドマイドの臨床効果に関与しているか否かは未だはっきりしていない。これからの重要な研究課題である。

### 4. bevacizumab

さらに、2003年6月に米国シカゴで開催されたアメリカ臨床腫瘍学会 (ASCO) において、注目すべき報告が発表された。それは、進行性大腸癌患者に対して従来のイリノテカン/5-フルオロウラシル/ロイコボリン治療に比べて VEGF 抗体薬剤 (bevacizumab) を併用することにより、有意な生存率の向上が観察されたとする Hurwitz 博士らのグループの報告である。臨床試験において初めて血管新生阻害薬が効果を示した報告として非常に重要であると同時に、血管新生を標的とする分子標的治療の研究者を勇気づけるものである。

## II. シクロオキシゲナーゼ阻害薬

シクロオキシゲナーゼ (以下、COX) はアラキドン酸カスケードにおける重要な律速酵素であり、COX 1 と COX 2 の二つが知られている。COX 1 は正常細胞でも普遍的に発現しているが、COX 2 は炎症性サイトカイン、その他の外的刺激によって誘導されることが特徴である。COX 2 は炎症やがんなどの病的な状態で発現誘導されることが知られている。とくにがんの血管新生、浸潤、転移に関わるとされているのが COX 2 である。

## 1. がん発症予防

現在、多くの COX 2 阻害薬が開発されているが、いくつかは臨床で使用されている。一般に COX 2 阻害薬の対象疾患のほとんどは慢性関節リウマチなどの慢性炎症性疾患であるが、家族性大腸腺腫などのがん発症の予防にも応用されている。がんに対する COX 2 の関与について大腸癌動物モデルやヒト大腸癌発現に関する以下の報告がみられる。

1) 化学物質誘発性のラット結腸癌モデルで COX 2 阻害薬投与群のがん発症が有意に抑制された<sup>5)</sup>。

2) 家族性大腸腺腫の患者群に対し COX 2 阻害薬を投与したところ、ポリープ数の著明な低下を認めた<sup>6)</sup>。

3) ヒトの原発がんや転移性がんの多くで COX 2 発現上昇が認められ、COX 2 阻害薬投与でその血管新生や転移が抑制された。米国では家族性大腸腺腫の患者に対し発がん予防の目的で COX 2 阻害薬投与が認められた<sup>7)</sup>。

## 2. 血管新生への効果

がんの増大や浸潤、転移に大きな役割を果たすがんの血管新生に対する COX 2 阻害薬の効果についても、最近研究が進んでいる。アラキドン酸カスケードの最終産物 PGE<sub>2</sub>、TXA<sub>2</sub> や PGF<sub>2</sub> の産生は炎症性サイトカインなどによって促進されるが、PGE<sub>2</sub> や TXA<sub>2</sub> が血管新生と関連する<sup>8)</sup> (図 I-4-1)。TXA<sub>2</sub> が血管新生を誘導することや PGE<sub>2</sub> のレセプターである EP<sub>2</sub> と EP<sub>4</sub> にも血管新生促進作用がある<sup>9)</sup>。最近、PGE<sub>2</sub>/EP<sub>2</sub> 経路が血管新生や細胞運動/浸潤に関与する可能性が示唆されているが、その分子機構に関しては今後の研究が必要である。

COX 2 阻害薬の臨床応用は慢性炎症性疾患がおもな対象疾病である。しかし悪性腫瘍のなかで COX 2 発現が顕著ながんが存在することやプロスタノイドに血管新生効果を認めることから、COX 2 阻害薬の抗がん作用は十分に期待できるのではないかと考えられる。

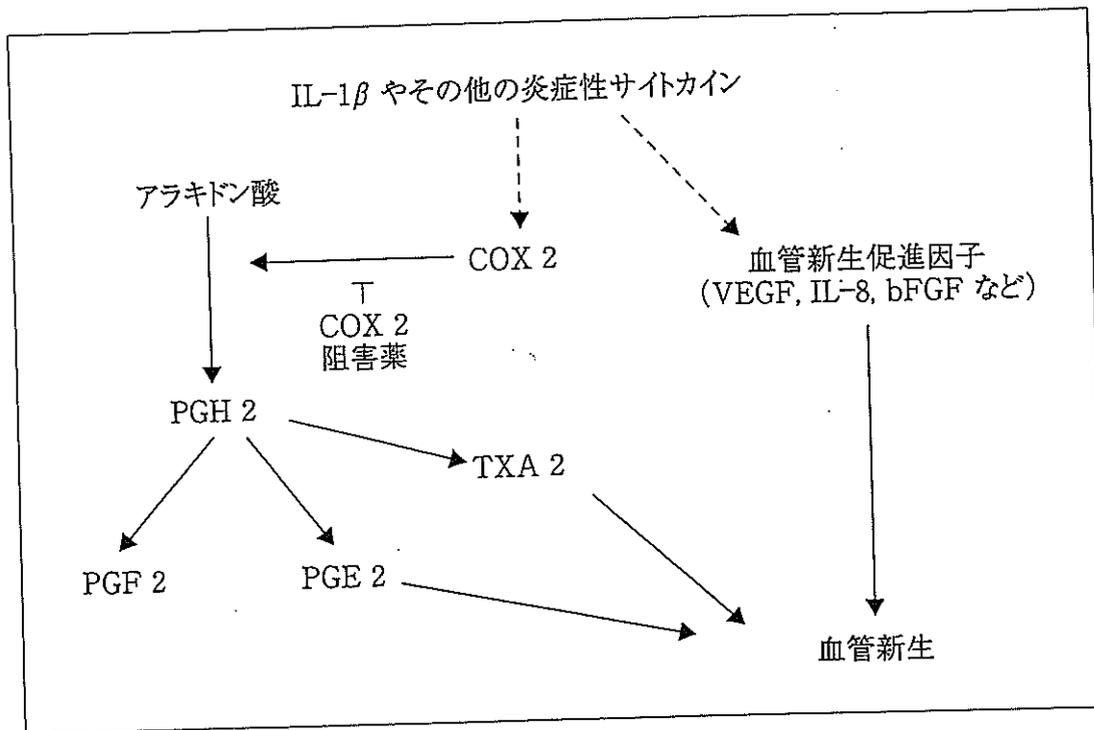


図 I-4-1 シクロオキシゲナーゼ 2 と血管新生

COX 2 阻害薬によって血管新生が阻害される機序。炎症性サイトカインが COX 2 の発現と血管新生促進因子の発現を上昇させることにより、各々血管新生を誘導する二つの経路があるわれわれのモデルを示している。

### III. プロテアーゼ阻害薬

プロテアーゼを阻害する薬剤はメチオニンアミノペプチダーゼ (Met AP-2) を標的としたフマギリン誘導体や MMP を標的とした分子標的薬剤 MMP 阻害薬などが開発されている<sup>9)</sup> (I 項参照) (表 I-4-2)。

#### 1. MMP 阻害薬の作用機序

細胞周囲や脈管基底膜など広く組織構築に関与している細胞外マトリックスの分解の中心的役割を担っているのが MMP である。がん細胞の運動や遊走の血管新生誘導にも MMP が重要な役割を果たしている。この MMP には現在までに約 20 数種類のサブタイプが知られている。各々の MMP は細胞外マトリク

表 I-4-2 血管新生阻害薬

阻害作用	分子標的	薬 剤
血管内皮細胞 増殖	FGF VEGF VEGF レセプター PDGF レセプター EGF レセプター Met AP-2 内在性生理活性因子	インターフェロン- $\alpha$ 抗体 (RHnMab) SU 5416 PTK 787/ZK 225884 SU 101 ゲフィチニブ TNP-470/AGM-1470 アンジオスタチン エンドスタチン
血管内皮細胞 遊走	MMP	marimastat batimastat BAY 12-9566
細胞接着	インテグリン	抗体 (vitaxin) EMD 121974
サイトカイン	TNF $\alpha$ ?	サリドマイド

スを構成するいろいろなタイプのコラーゲン、ゼラチン、ラミニン、フィブロネクチン、プロテオグリカン、フィブリノーゲン、テナシンなどに対する基質特異性を示す。とくに膜結合型 MMP (MT-MMP) 群は MMP-2 前駆体や TNF $\alpha$  前駆体の成熟型への変換に関与している。多くのヒトがんで複数の MMP が過剰発現しており、MMP 発現レベルとがんの浸潤や転移がよく相関することが報告されている。したがって MMP 活性の阻害薬を開発することによってがんの浸潤、転移や血管新生を抑制することが期待された。

## 2. OPB-3206

British Biotech が開発した marimastat や batimastat と比較しながら国内で大塚製薬によって開発された同様な構造をもつ MMP 阻害薬 OPB-3206 の研究をわれわれは進めた<sup>10)</sup>。MMP 阻