

表 1 内因性血管新生促進因子

促進因子	機能
VEGF, VEGF-C, PIGF	血管新生, 血管透過性促進 リンパ管形成促進 病的血管新生
VEGFR-2 (Flk-1) VEGFR-3 neuropilin-1 (NP-1)	血管新生促進シグナル リンパ管形成シグナル VEGF ₁₆₅ と結合, VEGFR-2 と協調
angiopoietin-1/Tie-2 receptor	内皮-平滑筋細胞間反応強化, 血管安定化作用
angiopoietin-2/Tie-2 receptor	Sprout 前の血管脱安定化
PDGF-BB/PDGFR	平滑筋細胞の導入
TGF-β1, endoglin/TGF-β receptors	細胞外基質産生による血管安定化
FGF, HGF FGF, MCP-1	血管新生促進 動脈形成促進
integrins αvβ3, αvβ5	細胞外基質分子・MMP2 の受容体
VE-cadherin, PCAM (CD31)	内皮 junction 分子, 内皮細胞の生存に必須
ephrins	動静脈への特異化を制御
plasminogen activators, MMPs	細胞移動・基質再構成に関与, bFGF, VEGF の基質からの遊離 TGF-β1 活性化, angiostatin 産生
plasminogen activator inhibitor-1	基質溶解防止による新生血管安定化作用, 癌予後不良因子
nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2	NO, PGs: 血管新生・血管拡張促進 COX-2 阻害剤: 腫瘍血管新生抑制
その他	AC133, chemokines 等

表2 内因性血管新生阻害因子

阻害因子	機能
細胞外基質由来	
collagen 断片	
arresten	collagen type IV 由来. 内皮の管腔形成・増殖・移動を阻害 integrin $\alpha_1\beta_1$ を標的?
canstatin	collagen type IV 由来. 内皮の管腔形成・増殖・移動を阻害
EFC-XV	
endorepellin	perlecan の C 末端部. 内皮の管腔形成・移動を阻害 endostatin の作用に拮抗
endostatin	collagen type XVIII の一部. 内皮細胞の移動・生存を抑制 integrin $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_3\beta_1$ に結合阻害
fibronectin 断片 -anastellin	抗転移作用. fibronectin 存在下で活性
fibulin	VEGF シグナルに拮抗. sprouting を阻害
thrombospondin-1/2 (TSP-1/2)	細胞外基質蛋白. 内皮細胞の遊離・成長・接着・生存を阻害
tumstatin	collagen type IV 由来. integrin $\alpha_v\beta_3$ に結合阻害. 内皮増殖抑制・ apoptosis 誘導. 腫瘍増殖抑制効果
細胞外基質以外の由来	
基質溶解防止による新生血管安定化作用, 癌予後不良因子	
成長因子・サイトカイン	
angiopoietin-2	Ang-1 の拮抗因子. 血管新生シグナル不在時の血管消退作用
interferon (IFN) α , β , γ ; IP-10, IL-4, IL-12, IL18	内皮細胞の遊離移動を抑制 IFN α : bFGF の発現抑制・uPA/PAI-1/MMP9
pigment epithelium-derived factor (PEDF)	新生血管形成のみ阻害. 腫瘍血管新生を抑制. FasL を介した 腫瘍細胞 apoptosis 誘導能. VEGF とのバランスが重要 高悪性度 glioma で発現減少
platelet factor-4 (PF-4)	bFGF と結合し内皮増殖を抑制. heparan-sulfate 依存性
その他	
angiostatin	plasminogen の蛋白分解産物. 内皮細胞の移動・生存を抑制
anti-thrombin III 断片	内皮細胞増殖を抑制
chondromodulin-I	血管新生阻害. 抗腫瘍効果
2-methoxyestradiol	Estradiol 代謝産物. superoxide dimutase 活性の阻害 間接的に HIF-1 活性を阻害
PEX	MMP2 の蛋白分解断片. MMP2 の $\alpha_v\beta_3$ integrin への結合を阻害
plasminogen kringle 5	
prolactin 断片	16k-PRL の full length PRL への拮抗作用. MAPK, RAS 経路が関 与
prothrombin kringle 2	
可溶性 VEGFR-1 (Flt-1)	VEGF, VEGF-B, PlGF, VEGF165 (NP-1) のトラップ・中和作用
VEGFR-1/neuropilin-1 (NP-1)	
tissue-inhibitors of MMP (TIMPs)	血管新生促進因子による内皮増殖を抑制 $\alpha_3\beta_1$ integrin を介する TIMP-2 の内皮細胞への結合による
troponin I (Tn I)	軟骨由来因子. 内皮細胞増殖, 転移抑制. bFGF 受容体を介す?
vasostatin, calreticulin	内皮増殖抑制. 内皮の laminin 接着を阻害, bFGF 効果を抑制

11.1 血管形成過程

胎生期において毛細血管網と動静脈血管の複雑なネットワークからなる血管系は、秩序ある連続的な過程をもって形成される。まず、内皮細胞の前駆細胞 (angioblast) が移動し、特定の場所で分化・集合することで明確な内皮の索状構造を形成していく血管の成長が生じる (「vasculogenesis」)。その後、この原始血管が成熟した血管ネットワークに成長・拡散し再構成される過程を「angiogenesis」と呼ぶ。angiogenesis では、既存の血管の側壁から新規の血管腔が突出していく「sprouting」や、血管が縦に分離されること (「intussusception」) で新規の毛細血管や細動脈が形成される。最終的に内皮細胞は遊走・分裂増殖するとともに、周囲を支持細胞により覆われ、血管形態が完成していくことになるが (「vascular myogenesis」)、どのタイプの血管が形成されるかにより、内皮周辺細胞の種類が異なる。毛細血管などの小血管では pericyte が、大血管では平滑筋細胞がその役割を果たす。血管壁を構成する細胞から細胞外基質 (extracellular matrix) が分泌され、形成された血管網を安定化する。これらの vasculogenesis や angiogenesis が生理的あるいは病的な環境の中で効率良く進行するためには、血管新生促進因子や阻害因子が厳密に制御されていることが必要で、内皮細胞だけでなく、内皮周辺細胞や細胞外基質の全てが重要な役割を果たしている。この過程の詳細については総説 [4,5] を参照されたい。

11.2 glioma における血管新生

glioma に形成されてくる新生血管は正常の構造を維持しておらず、平滑筋細胞や pericyte の増生を伴いながら不規則な蛇行を示したり、動静脈シャントもしばしば認められ、腫瘍出血の原因ともなる。さらに新生血管の内皮細胞は tight junction を欠くため血液脳関門が形成されないなど、glioma での血管新生を取り巻く微小環境・制御因子は、正常血管の発生とは異なる面を有していることは明らかである。

glioma における血管新生因子として最も重要なのは vascular endothelial growth factor (VEGF) であり、高悪性度の星細胞腫系 glioma では VEGF の発現が亢進していることが示され [6-8]、腫瘍内の微小血管密度の増加をもたらす主たる促進因子と考えられる。glioma 細胞の VEGF 発現量を抑制することで、実験的にマウスでの移植脳腫瘍での腫瘍形成能および血管新生能の減少が認められ、VEGF の高発現が血管新生の主因であることが示唆されている [9]。VEGF の強制発現により、GBM に特徴的な glomeruloid な血管内皮増

生像が実験動物モデルで誘導されることも、VEGFのglioma形成における意義を示すものと考えられる[10]。VEGFには alternative splicing により産生されるいくつかの isoform が存在するが、VEGF₁₂₁ と VEGF₁₆₅ は高発現により glioma の脳内移植後急速に出血をきたすのに対し、VEGF₁₈₉ の高発現では出血は認められず[11]、また VEGF₁₆₅、VEGF₁₈₉ は脳内および皮下移植腫瘍とともに血管新生を伴う腫瘍形成を増長するのにに対し、VEGF₁₂₁ は脳内腫瘍のみに作用し[12]、isoform の発現パターンは新生血管の強度や腫瘍部位における造腫瘍能に影響する可能性もある。さらに VEGF ファミリーには同じ内皮細胞受容体と結合する VEGF-B、-C、-D が存在するなど多様性に富む面があるが、その意義は未だ明らかではない[13]。

ligand である VEGF に加え、VEGF 受容体である VEGFR-1/Flt-1 や VEGFR-2/Flk-1 の発現は正常脳血管内皮細胞では認められないのに対し、glioma では悪性度が高くなるに伴い発現量が増加することから[8,14]、VEGF 受容体からのシグナル伝達経路も glioma 形成に重要と考えられる。

次に重要な ligand- 受容体系として、angiopoietin が挙げられる。特に Ang-1 と Ang-2 はともに tyrosine kinase 型受容体である Tie-2 と結合し作用する[15]。通常、Ang-1 は内皮以外の細胞から分泌されて内皮の Tie-2 を刺激促進し、Ang-2 は内皮細胞から分泌され Tie-2 の活性を抑制するという feedback の作用が認められ[15,16]、生理的環境下では angiopoietin の経路は血管の成熟と機能的強度に強く関わっていると考えられている。glioma では Ang-1、Ang-2、Tie-2 の発現量はいずれも腫瘍の悪性度と相関して高発現がみられる。また GBM における Tie-2 活性の増加も報告されている[17]。Ang-2 は特にヒト glioma 標本の浸潤縁で高発現が認められ、細胞外基質分解酵素の matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) の活性亢進を介して血管新生・浸潤能に寄与していることが示された[18]。glioma の動物モデルで Tie-2 からのシグナルの阻害により腫瘍血管の形成や造腫瘍性を抑える作用が示されるなど、新規の治療標的としても期待されるシグナル系といえる。

他の血管促進因子である hepatocytic growth factor/scatter factor (HGF/SF) も、発現が高悪性度の glioma でより亢進していることが示されている[6]。一方で血管の管腔形成や内皮増殖作用が *in vitro* で認められる basic fibroblast growth factor (bFGF) は glioma の悪性度による発現量の違いが認められていないが、おそらく他の血管新生因子との協調のもとで GBM におけるような高度の血管新生に関与しているものと考えられる。

血管新生を促進する因子だけではなく、阻害する因子も glioma での発現が認められている。collagen XVIII の C 末端断片である血管新生抑制因子 endostatin も星細胞腫系 glioma で発現が報告されており、特に血管新生の程度の強い GBM で、低悪性度の腫瘍に比べ高発現がみられている[19,20]。そ

の理由として、GBM はきわめて浸潤能の高い腫瘍であり、腫瘍浸潤の際に生じる細胞外基質の蛋白分解により endostatin 等の断片分子が産生されている可能性がある。しかし腫瘍内ではあくまでも血管新生能が優位であることから、VEGF 等の促進因子の効果を抑制するには至らない量であることが推察される。その意味で、さらに外部より血管新生阻害剤を追加投与することが、治療効果を得るために重要となろう。

血管新生抑制因子の1つである thrombospondin 1 (TSP-1) は内皮細胞の分裂や管腔形成を抑制するが、高悪性度の glioma ではその発現が減少している [21]。TSP-1 の発現は hypoxia で抑制されるため、高悪性度の glioma では hypoxic な中心部での TSP-1 の発現が減少するとともに、VEGF 等の血管新生促進因子が発現誘導され、きわめて angiogenic な環境が惹起されているものと考えられる。TSP-1 は多機能を有する蛋白のため、血管新生以外の機能を glioma でも発揮していることも予想される。

hypoxia は血管新生の最も重要な誘導刺激であり、酸素濃度に反応する機序として、多くの血管新生修飾因子の発現を直接的に制御する細胞内分子機序が解明されてきた。転写因子である hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) がその主たる因子であり、定常的に発現している β subunit と厳密に発現が制御されている α subunit から構成される。正常酸素濃度下では、HIF-1 α は MDM2 と von Hippel Lindau (VHL) ubiquitin リガーゼの作用により速やかに ubiquitin 化され分解されるが、hypoxia 下では安定化され、分解されない [15]。安定化した HIF-1 により VEGF・VEGFR-1/Flt-1 やその他 MMPs, plasminogen activator inhibitors, transforming growth factor (TGF) - α , β , angiopoietins, Tie-2, endothelin-1 などの血管新生促進因子の発現が誘導・増加し、glioma における血管新生のスイッチが on となる [22]。血管新生機序の中心的役割を果たす HIF-1 を標的とする治療の開発は、したがってきわめて魅力的である。実験的に HIF-1 の転写因子複合体との結合を阻害すると、hypoxia で発現誘導される遺伝子の発現が抑制され、その結果マウスでの glioma 細胞の増殖能に影響が認められた [23]。臨床で使用可能な阻害剤の候補としては、proteasome による HIF-1 α の分解促進作用がみられる geldanamycin 等の既存の薬剤や [24]、新規の小分子化合物の開発が進められている [25]。また腫瘍細胞での HIF-1 活性を利用して、HIF-1 転写因子の反応 element を組み込んだ遺伝子発現ベクターを用いた遺伝子治療の試みも報告されている [26]。

星細胞腫系 glioma では、Ang-1, Ang-2, Tie-2 蛋白の発現レベルが VEGF の発現量と相関する傾向が認められ、これらの発現は共通する機序で制御されている可能性が考えられるが [16,17]、VEGF と異なり、Ang-1 は hypoxia で発現が誘導されず、さらに necrosis 領域周辺の腫瘍細胞での発現亢進も認め

られない [16]. 一方, Ang-2 は VEGF により発現誘導がみられることから, hypoxia を介する glioma での血管新生促進には, より VEGF/Ang-2 経路の関与が示唆される.

glioma で高頻度に認められる遺伝子異常およびその結果としての特定のシグナル伝達経路の亢進によっても, 血管新生促進因子の発現・活性の亢進がもたらされうる. phosphatidyl inositol-3 kinase (PI3K) を介するシグナル経路は epidermal growth factor receptor (EGFR) の活性亢進や PTEN 脱リン酸化酵素の機能低下・欠失により活性化されるが, PI3K 経路の高度活性化により VEGF の転写亢進が生じることが示された [27]. また EGFR/PI3K の下流に存在する Akt の活性化により HIF-1 α が安定化することからも, PI3K 系経路が glioma 腫瘍形成に重要な因子の 1 つであることが伺われる.

11.3 抗血管新生治療

一般に, 抗血管新生治療は腫瘍や正常臓器細胞の増殖には直接的な影響がない血管新生に関与する因子を標的としており, 骨髄抑制などの重篤な副作用は生じにくい. 一方で, 通常の抗癌剤が主として殺細胞効果 (cytotoxic) をもつのに対し, 血管新生阻害剤は腫瘍増大を阻止する (cytostatic) 効果を期待することになり, 休止療法 (dormancy therapy) としての特徴をもつ [28]. また, 標的となる内皮等の血管細胞は腫瘍細胞と異なり遺伝子異常がないと考えられ, 容易に薬剤耐性が生じにくい利点がある. したがって, 経口摂取が可能で長期にわたり投薬できる薬剤が望ましいといえる.

11.3.1 glioma における抗血管新生療法の特徴

glioma においては, 血管新生を標的とした治療を効果的に施行するために, 以下の点を考慮する必要がある. 1. まず, 血管新生を制御するシグナル経路は多岐にわたり, かつ動的に機能しているため, 単独の分子標的を定めての治療には限界がある. ただし, この点については, 複数の標的に対しての併用療法を行うことで解決の道がある. 2. glioma の特徴である浸潤性性格や, 特に高悪性度の腫瘍における腫瘍内不均一性の面から, 血管新生能も腫瘍内で一様でなく, 評価法も容易でない点. 3. 血管新生阻害剤に限らず, 血液脳関門の存在も含め, 治療薬を確実に十分な領域に到達させることが困難である. 4. 異常な腫瘍血管や周囲の既存血管構築の障害により, 腫瘍性出血や浮腫の助長が生じる可能性がある. 5. 分子標的治療としての抗血管新生治療の効果を評価する実際的パラメーターが確立していない. これらの問題点については, 今

後十分な検討が必要と考えられる。

11.3.2 内因性血管新生阻害因子

血管新生促進因子 (proangiogenic) (表 1) と阻害因子 (antiangiogenic) (表 2) の相対的発現・活性値, すなわち “angiogenic” balance の状態が, 全体としての腫瘍増殖・浸潤の進行・悪性を決定する重要な要素の 1 つである。腫瘍において, 癌遺伝子発現, 腫瘍抑制遺伝子の欠失, VEGF の発現亢進などの angiogenic factor の増加や, TSP-1, tumstatin や endostatin などの内因性 antiangiogenic factor の減少により血管新生の checkpoint に異常が生じ, このバランスが proangiogenic な側に傾くことで, より血管新生能が亢進した進行癌への転換が生じえる。現在, 少なくとも表 2 に示される 27 種の蛋白・低分子断片が血管新生阻害作用をもつ内因性因子として知られている [3]。その発現レベルを遺伝子操作などで高め, 休眠期にある, あるいは低悪性度の腫瘍の悪性転化を防止する方法は抗血管新生治療の一法と考えられ, 今後の研究が期待される分野である。

11.3.3 外因性血管新生阻害剤による癌治療臨床試験

これまでに既に様々な血管新生シグナルレベルでの治療薬が開発され, glioma に対しても主として欧米を中心に, 実験的あるいは臨床試験にて治療効果が検討されてきている。これら血管新生阻害剤のこれまでの試験レベルおよび対象疾患を表 3 に記す [29]。

11.3.4 血管新生阻害剤の標的別分類

これらの抗血管新生薬は, その標的とする血管形成上の時期・部位により表 3 とは別に以下の分類が可能である。1. 「純」血管新生阻害剤: 血管からの sprouting と新生血管形成のみを阻害する治療薬で, その治療効果は数日から数週間の単位と考えられる。2. 「既存血管」標的剤: 既存の腫瘍血管を標的とし, その内皮の細胞死を急速に誘導, 血管塞栓を生じることで hypoxia や necrosis をもたらす薬剤。数時間の単位で作用する。3. 「非特異的」血管新生阻害剤: 内皮細胞に限らず腫瘍細胞にも作用し, 増殖・浸潤等を抑制し, 細胞傷害効果を示す薬剤で, 長期間にわたる効果が期待しうる [30,31]。

「純」血管新生阻害剤には, angiostatin[28,32], endostatin[33] 等の内因性阻害剤に加え, 環状ペプチドである EMD121974 も含まれる。この薬剤は integrin の $\alpha\beta3$ と $\alpha\beta5$ を阻害し, 動物モデルでは glioma 細胞と内皮細胞に

表3 血管新生阻害剤 (文献 [29] 参照)

阻害剤	機能・特徴	臨床試験	対象腫瘍
内皮細胞阻害剤			
thalidomide	経口剤, 神経症・鎮静効果	Phase II	再発 glioma
CC-5013	thalidomide 誘導体, 鎮静少ない	Phase I	再発 glioma
TNP-470	Aspergillus 由来 fumagillin 系阻害剤	Phase II	再発 glioma
combretastatin A4 phosphate (CA4P)	prodrug の脱リン酸化により活性化	Phase I	進行癌
angiostatin	plasminogen の切断断片・抗腫瘍細胞?	Phase I/II	II: 進行 NSCLC
endostatin	collagen XVIII の C 末断片	Phase I	進行固形癌
血管新生因子阻害剤			
VEGF 阻害剤			
SU101 (Leflunomide)	PDGF/VEGF 低分子阻害剤	Phase II	再発悪性 glioma
SU5416 (Semaxinib)	VEGF 受容体 Flk-1/KDR 阻害剤	Phase II	再発悪性 glioma
		Phase III	進行大腸直腸癌
SU6668	経口剤, Flk-1, PDGFR, FGFR	Phase I	進行悪性癌
PTK-787	Flk-1, Flt-1, PDGF β , c-Kit 阻害剤	Phase I	再発 GBM
その他			
SU11248	VEGF/PDGF 阻害剤	preclinical	
ZD6474	経口 VEGF 阻害剤		
CP547, 632	Flk-1/KDR 阻害剤		
Bevacizumab (Avastin)	抗 VEGF モノクローナル抗体	Phase II	転移性腎癌
		Phase III	乳癌・大腸癌
血管平滑筋細胞阻害剤			
Tie-2 阻害剤	ExTek (可溶性 Tie-2)	未	
内皮・平滑筋遊走阻害剤			
MMP 阻害剤			
Marimastat	汎 MMP 阻害剤	Phase III	GBM (効果なし)
		Phase II	(+TMZ) 再発 GBM
Prinomastat (AG3340)	MMP2, 9, 13, 14 阻害剤	Phase II	GBM (効果なし)
BB-3644	Marimastat に類似	Phase I	
BAY12-9566 (Tanomastat)	MMP2, 3, 9 阻害剤	Phase III	肺癌 (効果なし)
Col-3	tetracyclin 誘導体	Phase I	脳腫瘍, 固形癌
Neovastat	自然発生 MMP 阻害剤	Phase III	NSCLC
BMS-275291	合成 MMP 阻害剤	Phase I/II	固形癌
インテグリン阻害剤			
distintegrins			
Accutin	HUVEC に apoptosis 誘導		
Vitaxin (LM-609)	$\alpha_v\beta_3$ integrin のヒト化抗体	Phase I	効果なし
Cilengitide (EMD121974)	内皮細胞表面 integrin 阻害	Phase I/II	カポシ肉腫・脳腫瘍等
その他			
squalamine	Na-H ⁺ 交換阻害	Phase I/II	固形癌 / NSCLC
retinoides			
interferon			
interferon- α	bFGF/VEGF 産生阻害	Phase II/III	
interleukin-12	IFN- γ /IP-10 発現亢進	Phase I/II	カポシ肉腫
CAI	カルシウム取込阻害	Phase I/II	固形癌 / 卵巣癌
Panzem (2-methoxyestradiol)		Phase I	
IM862	?	Phase I, III	再発卵巣癌等

apoptosis を誘導し、担癌 host の生存率の延長が認められており [34]、現在、再発 GBM 症例に対する phase II 試験が行われている。

「既存血管」標的剤には、抗 tubulin 剤, combretastatin A4 prodrug (CA4DP), ZD6126, flavonoids DMXAA squalamine 等が近年検討されている [35]。さらに arsenic trioxide は現在放射線治療との併用剤として、新規 GBM 症例において臨床試験が施行されている [36,37]。このクラスの薬剤は、急速な腫瘍血管の途絶をもたらす、腫瘍の急性の necrosis を惹起する特徴があり、通常の化学療法や放射線治療と良好な相乗効果が認められる点で期待される。

「非特異的」血管新生阻害剤には cyclophosphamide, 5-FU, methotrexate, paclitaxel, vinblastine 等の多くの細胞傷害性化学療法剤も含まれる。MMP 阻害剤である BMS275291, captopril, col-2, marimastat, neovastat, prinomastat, solimastat 等も同様に間接的な作用がみられる。サイトカイン阻害剤である thalidomide やその誘導体である CC4047, CC5013, CC7085, CDC801 もその効果が前臨床試験や臨床試験において示されている [38]。COX-2 阻害剤である Celecoxib も血管新生阻害効果が示唆され [39]、irinotecan との併用による phase II 臨床試験が施行されている [40]。イオン交換阻害剤の carboxyamidotriazole (CAI) も前臨床試験では良好な血管新生抑制効果が認められたが [41]、臨床試験での有効性は明らかとはなっていない。D-penicillamine や tetrathiomolybdate 等の Cu キレート剤も動物実験上血管新生阻害効果が報告されているが [42]、臨床試験の結果ではまだ十分な効果とは言えないようである [43]。

おわりに

glioma はきわめて血管新生能に富む悪性腫瘍であり、その分子機構は近年の分子生物学の発展に伴って飛躍的に解明されつつある。それに伴い、血管新生を標的とした新規分子標的治療が注目され、一部の血管新生阻害剤を用いた臨床試験も始まっている (表 3)。しかし初期の期待に反し、必ずしも満足のいく治療成績が得られていないのが現状でもある。実際に腫瘍血管新生に対する生物学的効果を評価しうる surrogate marker の開発や、組織標本を用いた血管構築や腫瘍細胞の検索に加え、画像診断による血管新生阻害度の評価 (たとえば MRI 環流画像など) が、その阻害剤の活性を判定し予後を予測するために必須といえる。腫瘍の増殖を抑え、長期にわたる腫瘍制御を期待する cytostatic 療法の性格をもつ抗血管新生療法は、治療抵抗性の強い悪性 glioma に対しては比較的到達可能性の高いアプローチと考えられる。しかし、さらに血管新生も含めた複数の生物学的シグナル経路を標的とする多剤併用療法や、

cytotoxic な治療法との併用による強力な抗腫瘍効果の探求も、今後の glioma 治療法開発の中で重要な位置を占めることになると考えられ、産官も交えた開発が強く期待される。

参考文献

1. Brat DJ, Van Meir EG (2001) Glomeruloid microvascular proliferation orchestrated by VPF/VEGF: a new world of angiogenesis research. *Am J Pathol* 158: 789-796
2. Folkman J (1972) Anti-angiogenesis: new concept for therapy of solid tumors. *Ann Surg* 175: 409-416
3. Nyberg P, Xie L, Kalluri R (2005) Endogenous inhibitors of angiogenesis. *Cancer Res* 65: 3967-3979
4. Conway EM, Collen D, Carmeliet P (2001) Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res* 49: 507-521
5. Carmeliet P (2000) Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 6: 389-395
6. Schmidt NO, Westphal M, Hagel C, Ergun S, Stavrou D, Rosen EM, Lamszus K (1999) Levels of vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor and basic fibroblast growth factor in human gliomas and their relation to angiogenesis. *Int J Cancer* 84: 10-18
7. Takano S, Yoshii Y, Kondo S, Suzuki H, Maruno T, Shirai S, Nose T (1996) Concentration of vascular endothelial growth factor in the serum and tumor tissue of brain tumor patients. *Cancer Res* 56: 2185-2190
8. Plate KH, Breier G, Weich HA, Risau W (1992) Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature* 359: 845-848
9. Cheng SY, Huang HJ, Nagane M, Ji XD, Wang D, Shih CC, Arap W, Huang CM, Cavenee WK (1996) Suppression of glioblastoma angiogenicity and tumorigenicity by inhibition of endogenous expression of vascular endothelial growth factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 8502-8507
10. Sundberg C, Nagy JA, Brown LF, Feng D, Eckelhoefer IA, Manseau EJ, Dvorak AM, Dvorak HF (2001) Glomeruloid microvascular proliferation follows adenoviral vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor-164 gene delivery. *Am J Pathol* 158: 1145-1160
11. Cheng SY, Nagane M, Huang HS, Cavenee WK (1997) Intracerebral tumor-associated hemorrhage caused by overexpression of the vascular endothelial growth factor isoforms VEGF121 and VEGF165 but not VEGF189. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 12081-12087
12. Guo P, Xu L, Pan S, Brekken RA, Yang ST, Whitaker GB, Nagane M, Thorpe PE, Rosenbaum JS, Su Huang HJ, Cavenee WK, Cheng SY (2001) Vascular endothelial growth factor isoforms display distinct activities in promoting tumor angiogenesis at different anatomic sites. *Cancer Res* 61: 8569-8577
13. Joukov V, Kaipainen A, Jeltsch M, Pajusola K, Olofsson B, Kumar V, Eriksson U, Alitalo K (1997) Vascular endothelial growth factors VEGF-B and VEGF-C. *J Cell Physiol* 173: 211-215
14. Plate KH, Risau W (1995) Angiogenesis in malignant gliomas. *Glia* 15: 339-347
15. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J (2000) Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 407: 242-248
16. Zadeh G, Guha A (2003) Neoangiogenesis in human astrocytomas: expression and functional role of angiopoietins and their cognate receptors. *Front Biosci* 8: e128-137
17. Ding H, Roncari L, Wu X, Lau N, Shannon P, Nagy A, Guha A (2001) Expression and hypoxic regulation of angiopoietins in human astrocytomas. *Neuro-oncol* 3: 1-10
18. Hu B, Guo P, Fang Q, Tao HQ, Wang D, Nagane M, Huang HJ, Gunji Y, Nishikawa R, Alitalo K, Cavenee WK, Cheng SY (2003) Angiopoietin-2 induces human glioma invasion through the activation

- of matrix metalloprotease-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 8904-8909
19. Morimoto T, Aoyagi M, Tamaki M, Yoshino Y, Hori H, Duan L, Yano T, Shibata M, Ohno K, Hirakawa K, Yamaguchi N (2002) Increased levels of tissue endostatin in human malignant gliomas. *Clin Cancer Res* 8: 2933-2938
 20. Ratel D, Nasser V, Dupre I, Benabid AL, Berger F (2000) Antibodies to endostatin in a multifocal glioblastoma patient. *Lancet* 356: 1656-1657
 21. Tenan M, Fulci G, Albertoni M, Diserens AC, Hamou MF, El Atifi-Borel M, Feige JJ, Pepper MS, Van Meir EG (2000) Thrombospondin-1 is downregulated by anoxia and suppresses tumorigenicity of human glioblastoma cells. *J Exp Med* 191: 1789-1798
 22. Kaur B, Khwaja FW, Severson EA, Matheny SL, Brat DJ, Van Meir EG (2005) Hypoxia and the hypoxia-inducible-factor pathway in glioma growth and angiogenesis. *Neuro-oncol* 7: 134-153
 23. Kung AL, Wang S, Klco JM, Kaelin WG, Livingston DM (2000) Suppression of tumor growth through disruption of hypoxia-inducible transcription. *Nat Med* 6: 1335-1340
 24. Mabjeesh NJ, Post DE, Willard MT, Kaur B, Van Meir EG, Simons JW, Zhong H (2002) Geldanamycin induces degradation of hypoxia-inducible factor 1alpha protein via the proteasome pathway in prostate cancer cells. *Cancer Res* 62: 2478-2482
 25. Rapisarda A, Uranchimeg B, Scudiero DA, Selby M, Sausville EA, Shoemaker RH, Melillo G (2002) Identification of small molecule inhibitors of hypoxia-inducible factor 1 transcriptional activation pathway. *Cancer Res* 62: 4316-4324
 26. Post DE, Van Meir EG (2001) Generation of bidirectional hypoxia/HIF-responsive expression vectors to target gene expression to hypoxic cells. *Gene Ther* 8: 1801-1807
 27. Pore N, Liu S, Haas-Kogan DA, O'Rourke DM, Maity A (2003) PTEN mutation and epidermal growth factor receptor activation regulate vascular endothelial growth factor (VEGF) mRNA expression in human glioblastoma cells by transactivating the proximal VEGF promoter. *Cancer Res* 63: 236-241
 28. O'Reilly MS, Holmgren L, Chen C, Folkman J (1996) Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nat Med* 2: 689-692
 29. Puduvalli VK (2004) Inhibition of angiogenesis as a therapeutic strategy against brain tumors. *Cancer Treat Res* 117: 307-336
 30. Kerbel R, Folkman J (2002) Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2: 727-739
 31. Bogler O, Mikkelsen T (2003) Angiogenesis in glioma: molecular mechanisms and roadblocks to translation. *Cancer J* 9: 205-213
 32. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal RA, Moses M, Lane WS, Cao Y, Sage EH, Folkman J (1994) Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 79: 315-328
 33. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, Flynn E, Birkhead JR, Olsen BR, Folkman J (1997) Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 88: 277-285
 34. Chatterjee S, Matsumura A, Schradermeier J, Gillespie GY (2000) Human malignant glioma therapy using anti-alpha(v)beta3 integrin agents. *J Neurooncol* 46: 135-144
 35. Siemann DW, Mercer E, Lepler S, Rojiani AM (2002) Vascular targeting agents enhance chemotherapeutic agent activities in solid tumor therapy. *Int J Cancer* 99: 1-6
 36. Lew YS, Kolozyvary A, Brown SL, Kim JH (2002) Synergistic interaction with arsenic trioxide and fractionated radiation in locally advanced murine tumor. *Cancer Res* 62: 4202-4205
 37. Lew YS, Brown SL, Griffin RJ, Song CW, Kim JH (1999) Arsenic trioxide causes selective necrosis in solid murine tumors by vascular shutdown. *Cancer Res* 59: 6033-6037
 38. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J (1994) Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91: 4082-4085

39. Jones MK, Wang H, Peskar BM, Levin E, Itani RM, Sarfeh IJ, Tarnawski AS (1999) Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat Med* 5: 1418-1423
40. Reardon DA, Quinn JA, Vredenburgh J, Rich JN, Gururangan S, Badruddoja M, Herndon JE 2nd, Dowell JM, Friedman AH, Friedman HS (2005) Phase II trial of irinotecan plus celecoxib in adults with recurrent malignant glioma. *Cancer* 103: 329-338
41. Jacobs W, Mikkelsen T, Smith R, Nelson K, Rosenblum ML, Kohn EC (1997) Inhibitory effects of CAI in glioblastoma growth and invasion. *J Neurooncol* 32: 93-101
42. Matsubara T, Saura R, Hirohata K, Ziff M (1989) Inhibition of human endothelial cell proliferation in vitro and neovascularization in vivo by D-penicillamine. *J Clin Invest* 83: 158-167
43. Brewer GJ, Dick RD, Grover DK, LeClaire V, Tseng M, Wicha M, Pienta K, Redman BG, Jahan T, Sondak VK, Strawderman M, LeCarpentier G, Merajver SD (2000) Treatment of metastatic cancer with tetrathiomolybdate, an anticopper, antiangiogenic agent: phase I study. *Clin Cancer Res* 6: 1-10

17 化学療法

竹島秀雄・倉津純一

はじめに

グリオーマ細胞は、癌細胞の中でも抗癌剤に対して抵抗性のあるグループに属する。さらに、in vitro での薬剤投与では殺細胞効果を認めても、腫瘍の局在が脳という血液脳関門 (blood-brain-barrier) に守られた特殊な臓器に発生するため、他臓器の癌に対して使用される薬剤の多くは移行性の問題から効果を期待できず、これらの要因が相まって、「化学療法の効かない悪性腫瘍」と認識されてきた。ところが、最近の研究から、悪性グリオーマの中にも genetic factor により抗癌剤に対して感受性の違いがあり、組織型あるいは genotype によっては高感受性を示し、長期にわたって良好な予後が期待できるものが含まれることがわかってきた。

治療の実際面からも、これまでわが国においてグリオーマに対する保険適応が認められた薬剤は、ACNU, MCNU, ブレオマイシン, インターフェロン-β と非常に限られたものでしかなかった。また、承認薬の中にもエビデンスレベルで有効性が証明された薬剤がないという現実もあった。したがって、これらの薬剤を中心とした多剤併用療法も、大学病院をはじめとする一部の施設のみでしか行われてこなかった。ところが、平成 17 年の 2 月にビンクリスチン、プロカルバジンが相次いで承認され、多剤併用療法に向かってようやく新たな一歩を踏み出したところである。さらに、欧米をはじめ世界中の国で主流となりつつあるテモゾロミドも現在治験中で、近い将来の承認が期待される。本稿では、これらの新たな潮流を中心に、脳腫瘍の化学療法における現状および今後の動向とその問題点についてレビューする。

17.1 グリオーマ治療における特殊性

グリオーマ (神経膠腫) は、他臓器の固形癌と比較して、生物学的に大きく異なる特徴をいくつか有している。第 1 に、血行性・リンパ行性による他臓器への転移が例外的で、脳脊髄液を介した髄腔内播種はしばしば認めるものの、中枢神経系という単一臓器内へ留まることである。したがって、腫瘍の局所制御をいかに行うかという問題が、患者の予後を決定する重要な因子となる。一

一般的な他臓器癌の化学療法は、局所病変の制御よりはむしろ遠隔転移を含めた全身の癌細胞の制御に主眼を置くものであり、この点に大きな違いがある。第2に、毛様細胞性星細胞腫など WHO grade I の一部の特殊型を除いて、WHO grade II の高分化型の腫瘍においても浸潤性格が強く、原則として腫瘍の境界が存在しない。したがって、癌の手術を行う場合の原則である、安全マージンをとって腫瘍を摘出することが事実上不可能であるため、手術単独による治療はほとんど期待できない。第3に、脳には機能局在があり機能的な重要領域が存在するため、言語中枢・運動中枢など摘出が不可能な部分がある。これが他臓器（肝臓・腎臓など）のように各部位が機能的に等価であるものと異なる。さらに、第4として血液脳関門が存在するために、これを通過する薬剤が限られる。一般に薬剤の血液脳関門の通過を規定する因子として分子量と脂溶性・水溶性の度合いが挙げられるが、脂溶性のものほど血液脳関門を通過しやすく、水溶性のものほど通過しにくい。しかし、通過後の組織内分布に関しては、これとは逆に水溶性のものほど容易に移行する。また、分子量については、小さいものほど通過しやすい。したがって、他臓器癌で一般的に使用されている抗癌剤の大部分は効果が期待できないことになる。

17.2 グリオーマにおける化学療法の現状と位置づけ

17.2.1 退形成性星細胞腫・膠芽腫の術後補助化学療法

退形成性星細胞腫と膠芽腫はそれぞれ WHO grade III および IV に分類される最も悪性なグリオーマであるが、強い浸潤性格をもつため、手術のみでは予後はきわめて不良であり、術後の放射線療法や化学療法の試みがなされてきた。このうち術後の放射線療法については、1970年代に行われたいくつかの臨床試験で生存期間の有意な延長効果が示され、以来標準療法の柱として定着している。一方で、術後の化学療法については、定まった結論が出ないまま行われてきた。

1970年代に入って、脳血液関門を通過するアルキル化剤としてニトロソウレアが登場した。以後、ニトロソウレアは脳腫瘍治療のキードラッグとして、現在に至るまで広く用いられている。このグループに属する薬剤としては、carmustine (BCNU), lomustine (CCNU), semustine (methyl-CCNU), nimustine (ACNU), ranimustine (MCNU) などさまざまな誘導体があるが、現在わが国で承認され、使用可能なものは ACNU (ニドラン®) と MCNU (サイメリン®) のみである。

米国の The Brain Tumor Study Group (BTSG) が 1969 年に開始した、手

術後患者を 1. 無治療, 2. BCNU 治療単独, 3. 放射線治療単独, 4. BCNU と放射線治療の併用の 4 群に無作為に割り付けた randomized clinical trial では, 放射線を用いた 3.4. で生存期間中央値が有意に延長したが, 3.-4. 間で有意差はなく, 放射線治療に化学療法を加えることの意義は示されなかった [1]. この後も, 術後補助療法として放射線単独と放射線治療+化学療法を比較する数多くの臨床試験が実施され, 化学療法を併用したものが優れているという傾向を示唆するものもあったが, 統計的有意差には至らなかった. その理由として, 各 study において生存期間延長効果を統計学的に検出するのに十分なサンプルサイズが不足している可能性が指摘されている.

そこでこの問題をクリアするために, 1993 年に 16 の randomized clinical trial についてメタアナリシスが行われた. 患者数 3,000 人以上を解析した結果, 1 年生存率が放射線単独群で 43.1% に対して化学療法併用群が 53.2%, 2 年生存率が放射線単独群で 16.4% に対して化学療法併用群が 25.0% となり, ようやく化学療法併用群で生存率が有意に優れていることが示された [2].

さらに, 2002 年に発表されたメタアナリシスでは, 12 の randomized clinical trial (患者数 3,004 人) を解析し, 1 年生存率が放射線単独群で 40% に対して化学療法併用群が 46%, 2 年生存率が放射線単独群で 15% に対して化学療法併用群が 20% と, 化学療法併用群で有意に優れている結果が再確認された. また, progression free survival の比較では, 放射線単独群 6 ヶ月に対して化学療法併用群 7.5 ヶ月と有意に延長していた. ただ, サブグループ解析を行っても, 年齢, 性別, 組織, performance status, 切除範囲による差は見出されなかった [3].

また, 術後補助化学療法のレジメンとして, ニトロソウレア単剤投与の他に, 多剤併用療法も試みられている. 多剤併用療法で最も多く用いられているレジメンは, PCV 療法 (プロカルバジン + CCNU + ビンクリスチン) であるが, わが国では CCNU が使用できないため, これに代えて ACNU が用いられる (PAV 療法). わが国においても最近ようやく (2005 年 2 月 14 日付) プロカルバジンとビンクリスチンが他の抗悪性腫瘍剤との併用療法薬として, 悪性星細胞腫および乏突起膠腫を有する神経膠腫に対して承認され, 一般病院でも使用可能となった.

これまでの報告で, 多剤併用療法 (PCV) が BCNU 単剤に比べて優ることを示したものは, 残念ながら Levin らの報告ただ 1 つである [4]. 2001 年に発表された British Medical Research Council の 674 例をもとにした大規模 randomized trial においても PCV 療法に survival benefit は証明されず, 生存期間中央値も 10 ヶ月にすぎなかった [5]. 現時点では退形成性星細胞腫および膠芽腫の治療に関しては, 多剤併用療法がニトロソウレア単剤より優れているという明確なエビデンスはない状態であり, 多剤併用療法の有用性に関して

はなお検討が必要である。

17.2.2 退形成性星細胞腫，膠芽腫の再発に対する化学療法

退形成性星細胞腫，膠芽腫の術後再発例に対する治療法としては，化学療法が重要な選択肢となる。それは，再発例の場合，初期治療で60Gy程度の放射線照射が既に行われており，また照射から再発までの期間は通常1年以内であるため，腫瘍を制御するために十分な線量照射の追加が組織障害の面から不可能であり，再手術後の補助療法としては化学療法が中心とならざるをえないからである。ファーストライン治療としては，ニトロソウレアを含むレジメンが一般的であり，再発時にはニトロソウレアに対して耐性を獲得していることが多いため，他のレジメンを用いた治療が考慮される。現在のところ，プラチナ製剤を中心としたレジメンが使用されることが多く（PE療法，ICE療法など），症例によっては有効と思われるものもあるが，全体としてエビデンスのある治療はない。ただ，後述するテモゾロミドの有効性がすでに海外で報告されており，今後わが国でも承認されれば，今後再発悪性グリオーマに対する第1選択薬として期待される。

17.2.3 乏突起膠腫に対する化学療法

この乏突起膠腫に対する治療法の確立が，脳腫瘍の化学療法に関して近年大きく進歩した分野である。それまで，一般には星細胞腫と乏突起膠腫の間には治療経過に大きな差はないと考えられていたが，1988年のCairncrossらの報告により，退形成性乏突起膠腫の大部分の症例が化学療法に高い感受性を有し，症例によっては化学療法単独でも画像上消失するほどの治療効果が得られることが示された[6]。その後，退形成性混合乏突起星細胞腫も同様にPCV療法に対して感受性が高いことが報告され[7,8]，さらにgrade IIの乏突起膠腫においても化学療法感受性であることが相次いで示された[9]。その結果，乏突起膠腫は固形腫瘍の中でも最も化学療法が有効な腫瘍の1つとみなされるようになった。特に有効な化学療法のレジメンとして，欧米ではPCV療法（PCZ+CCNU+VCR）が用いられているが，わが国ではCCNUが使用できないため，ACNUで代用したPAV療法が行われている。まだエビデンスレベルの報告はないものの，印象ではほぼ同様の効果が得られているようである。（前述したように，今年になってビンクリスチン，プロカルバジンともに保険適応が承認された。）

ところが，乏突起膠腫のすべてが化学療法に感受性を示すわけではなく，60～70%程度に留まる。この理由を調べるために，1998年，Cairncrossらは退

形成性乏突起膠腫における遺伝子解析のデータと化学療法感受性、予後の相関を調べた結果、第1番染色体短腕(1p)の欠失が化学療法感受性ときわめてよく相関することを報告した[10]。1pの欠失をもつ腫瘍の90%近くは19番染色体長腕(19q)の欠失を伴っており、またp53遺伝子の異常と同時に起こることはほとんどなかった。最近では、退形成性乏突起膠腫は、これら遺伝子異常のパターンによって異なる臨床経過をとる、4つのサブグループに分けることが提唱されている[11]。すなわち、1p/19qの欠失がともにみられるものは、化学療法にほぼ100%の感受性を示し、再発までの期間も長い(中央値31ヵ月以上)。1pの欠失のみの場合は、化学療法に対してほぼ同程度の感受性を示すものの、再発までの期間がやや短い(中央値11ヵ月)。また、1pの欠失はないがp53の異常がみられるものは、化学療法に対する感受性も低くなり再発までの期間もさらに短くなる(中央値7ヵ月)。最後に、1p、19q、p53いずれの異常もないものは、化学療法に対して感受性がなく、悪性の経過をたどる。以上の所見から、本腫瘍はmolecular markerが腫瘍の予後規定因子となる、非常によいモデルとなることがわかった。

17.2.4 広範星細胞腫(WHO grade II)に対する化学療法の位置づけ

進行の遅い本腫瘍に関しては、現時点で術後補助療法としての化学療法の意義はないものと考えられている。術後放射線治療の意義はある程度認められているが、再発するまでは手術のみで慎重な経過観察(watchful waiting)に留めるとする意見もある。摘出術後、残存腫瘍を認めるlow grade glioma(星細胞腫、乏突起膠腫を含む)に対して放射線単独と放射線にCCNUを併用したものを比較した臨床試験において、生存に有意差は認められなかった[12]。ただし、本腫瘍の自然経過から、平均5年で悪性転化により再発するとされているので、その場合に化学療法は治療の重要な選択肢となる。

17.3 抗癌剤投与方法の検討

動脈内にカテーテルを挿入し、腫瘍近傍で選択的に抗癌剤を注入すれば、より少ない投与量で標的部位の毛細血管に高濃度の抗癌剤を送り込むことが理論的に可能である。しかし、これまでの臨床試験では、経動脈投与が経静脈投与より優れているという結果は示されていない。BCNUの動注による279例の第III相randomized clinical trial(膠芽腫72.5%)では、膠芽腫において動注、静注群間では差はみられず、anaplastic gliomaではむしろ静注群で生存期間が有意に長かった。さらに、動注群において進行性の脳障害(白質脳症な

ど) や失明などの重篤な副作用が出現したために、この研究は中止された [13]. わが国においても膠芽腫に対する ACNU を用いた randomized clinical trial が行われたが、無増悪生存期間、生存期間ともに有意差はなかった [14].

また、悪性グリオーマの髄腔内播種に対して ACNU の髄腔内還流療法を試みが報告された [15,16]. これは、脳室内にカテーテルを留置した Ommaya reservoir より ACNU を髄腔内に投与し、同量の髄液を腰椎穿刺から回収する治療法である。高濃度の薬剤を髄液腔内に分布させることが可能であるが、副作用の面から使用可能な薬剤が限られること、患者にとって侵襲が高いこと、大脳円蓋部のくも膜下腔に薬剤が十分量到達できないことなどの問題点が未解決のままである。

17.4 今後期待される新薬

17.4.1 テモゾロミド

テモゾロミドは、ニトロソウレア同様、グアニンの O⁶ 位で DNA をアルキル化することで DNA の複製を阻害するアルキル化抗癌剤である。内服の第 2 世代アルキル化剤であり、血漿中など生理的条件下で容易に加水分解され、引き続いて起こる脱炭酸により細胞毒性をもつメチルキレート剤 5-(3-methyltriazene-1-yl) imidazole-4-carboxamide (MTIC) に容易に変換され、肝臓での代謝を必要としない。したがって、人種差により血中薬物動態に大きな差がないと考えられる。さらに、分子量 194 と小さいため脳血液関門の通過性も高く、内服 4 時間後に、髄液中の薬物濃度は、血中の約 40% に達すると報告されている。一方、副作用は悪心・嘔吐などの一過性の消化器症状をしばしば認めるが、骨髄抑制など治療に支障をきたす重篤な副作用の頻度は低い。最大のメリットは、経口薬であるため外来での管理が容易なことである。今後のグリオーマ治療でキードラッグとなることが期待される薬剤である。

再発悪性星細胞腫患者（退形成性星細胞腫および退形成性混合乏突起星細胞腫）162 人に対する第 II 相試験では、奏効率（CR+PR）35%、無増悪生存期間中央値 5.4 ヶ月、生存期間中央値 13.6 ヶ月で、同時に QOL の改善も認められた [17]. 米国 FDA ではこの試験結果に基づき、1999 年に再発悪性星細胞腫の治療薬として認可した。現在、アジアにおいても韓国、台湾などでは既に認可されており、世界中でキードラッグとして広く使用されている。

2000 年には膠芽腫の初回再発例を対象とした臨床研究として、テモゾロミドとプロカルバジンの効果を比較する第 II 相無作為オープン比較試験の結果が発表された [18]. テモゾロミド（112 例）プロカルバジン（113 例）の各群

の比較において無増悪生存期間中央値 2.99 ヶ月：1.97 ヶ月，6 ヶ月生存率が 60%：48%，病勢制御率（CR+PR+SD）が 46%：33%とテモゾロミド群で有意に優れた結果が得られた。

さらに興味深いことには，同じ作用機序をもつはずの PCV 療法に反応しなかった 41 例の再発グリオーマ患者を対象とした第 II 相試験においてもテモゾロミドは，奏効率 22.5%，無増悪生存期間中央値 22.3 週，生存期間中央値 37.1 週と，有効性を認めたことである [19]。

また，テモゾロミドを再発例のみならず術後補助療法として用いる臨床試験も行われている。最近，膠芽腫に対するファーストラインの術後補助療法として，放射線療法単独と放射線照射にテモゾロミドを併用した大規模 randomized clinical trial の結果が発表された [20]。放射線単独群（286 例），テモゾロミド併用群（287 例）の各群の比較において生存期間中央値 12.1 ヶ月：14.6 ヶ月，2 年生存率が 10.4%：26.5%と，テモゾロミド群で有意に優れた結果が得られた。この有効性の明らかな有意差は，これまでのニトロソウレアをはじめとするどのレジメンにもみられなかったもので，わが国においても近い将来承認される可能性が高く，今後のグリオーマに対する化学療法のスタンダードを変えるものと期待されている。

17.4.2 イリノテカン

トポイソメラーゼ I を阻害することによって DNA の合成を阻害する薬剤である。主に肝臓で加水分解され活性代謝物 SN-38 となる。60 例の進行・再発グリオーマ患者に対する第 II 相試験では，15%の奏効率と 55%の stable disease が報告されている [21]。現在，海外ではテモゾロミドをファーストラインとして治療した患者の再発時のセカンドライン治療に BCNU と併用する臨床研究が進行中である。

17.4.3 タキサン系抗癌剤

パクリタキセルやドセタキセルなどのタキサン系抗癌剤は細胞内の微小管に作用し，有糸分裂を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する。脂溶性ではあるが分子量が大きいため血液脳関門を通過しにくく，これまでに再発・進行グリオーマに対する第 II 相試験が行われたが，奏効率は 0%という報告が多い。

17.5 薬剤耐性

17.5.1 DNA 修復機構の亢進

ニトロソウレアやテモゾロミドなどのアルキル化剤は、DNA のグアニンの O⁶ 位をアルキル化し、O⁶ アルキルグアニンを形成させ、これが DNA の二重鎖間に架橋を形成することにより抗腫瘍効果を発揮する。一方、グアニン-O⁶ 位に付加されたアルキル基を自身のシステイン残基に付加することによって取り除く DNA 修復酵素が、O⁶ methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) である。これが腫瘍細胞内に多く存在するとアルキル化剤の効果が減弱する。ただし、アルキル化されたシステイン残基は元のシステインに戻ることはなく、修復される O⁶ アルキルグアニン分子は MGMT の分子数と同じであるため、最近、MGMT によるアルキル化剤への耐性を克服する手段として MGMT の基質となる O⁶ benzylguanine (O⁶-BG) を併用する試みが行われている。O⁶-BG は O⁶ アルキルグアニンと競合的に作用し、MGMT を不可逆的に不活化するため、これを併用することでニトロソウレアやテモゾロミドの効果を維持することができると考えられている。ところが、2002 年に発表されたニトロソウレアに耐性をもつ 18 例の再発グリオーマ患者に BUNU+O⁶-BG の治療を行った第 II 相試験の結果は、5 例において 6 週から 18 週の間増大を認めなかったが、奏効率は 0% と耐性の克服にはほど遠い結果であった [22]。現在、Southwest Oncology Group による第 III 相試験が進行中である。

おわりに

テモゾロミドの登場により、今後悪性グリオーマの治療方針は根底から見直されるものと思われる。しかし、それでもテモゾロミド単独では生存期間を若干延長させるという程度にすぎず、悪性グリオーマの治癒という目標からはほど遠い状況である。今後も新たな治療薬を模索する試みが必要である。その可能性の 1 つとして、分子標的療法の進歩が挙げられる。癌細胞の生存は一部のシグナル伝達経路の過剰な活動に依存するので、こうした弱点を適切に利用する薬剤が臨床に導入されており、現在数多くの薬剤が第 II 相、第 III 相試験の臨床研究中である。このような試みの中から、グリオーマの治療法の進歩が加速していくことを願ってやまない。