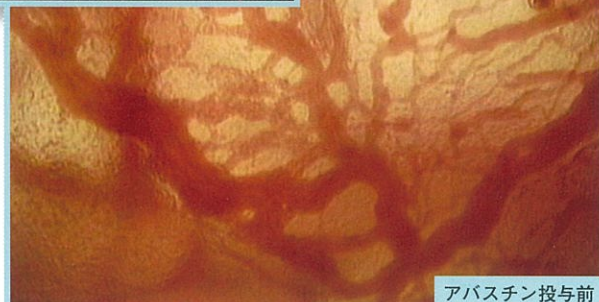
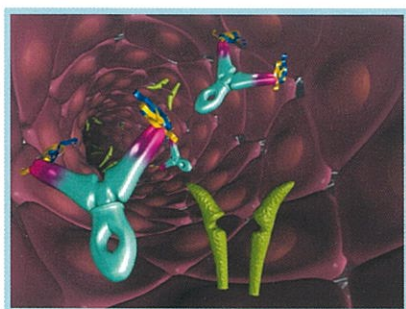


腫瘍血管新生

Tumor Angiogenesis

VEGF vs. Avastin



アバスチン投与前



アバスチン投与後



多くの腫瘍細胞は血管新生因子VEGFを産生しています。VEGFの刺激をうけた血管からは腫瘍へ向かって腫瘍血管が新生し、その血管により酸素や栄養が届くようになると腫瘍は増悪に転じます。VEGFの作用を阻害するために開発された医薬品が、抗VEGFヒト化モノクローナル抗体“アバスチン”です。

この作品は腫瘍血管研究の始まりとアバスチン開発の経緯を各研究者に尋ね、また腫瘍血管に及ぼすアバスチンの作用についてCG画像と顕微鏡撮影によって解説したものです。

腫瘍において血管が新生され伸びていく様子やアバスチンを投与した直後から現れる腫瘍血管の変化を、はじめて顕微鏡撮影の動画によってとらえました。

■監修

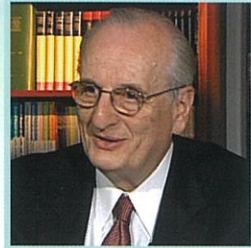
東京医科歯科大学大学院
医歯学総合研究科分子腫瘍医学
澁谷正史先生

近畿大学医学部ゲノム生物学教室
西尾和人先生

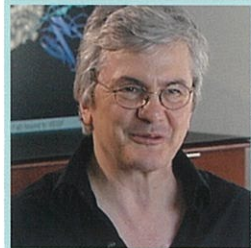
■出演（インタビュー）

Dr. Judah Folkman
Dr. Napoleone Ferrara

VEGF研究から治療薬開発の歩み



● Dr. Judah Folkman



● Dr. Napoleone Ferrara

1971年、Dr. Judah Folkmanは、「腫瘍の成長は血管新生の有無次第であり、このことは腫瘍の治療につながる」という論文を発表する。

1983年、Dr. Donald Sengerらは腫瘍を移植したマウスの腹水から、血管透過性を強く亢進する物質を発見し、血管透過性因子VPFと名付ける。

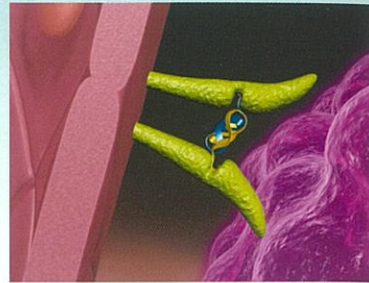
1989年、Dr. Napoleone Ferraraたちは、血管内皮細胞の増殖に絶大な効果をもたらす物質に、VEGF (Vascular endothelial growth factor; 血管内皮増殖因子) と名付ける。VPFは同じ遺伝子産物であることが判明する。

1990年、VEGFの受容体のひとつ、Flt-1が澁谷正史博士により同定される。

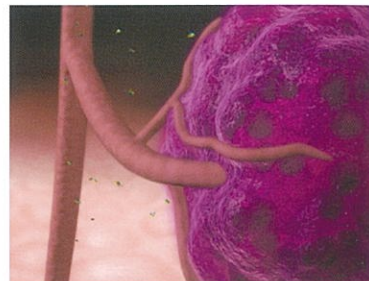
1992年、Dr. Lyn JakemanはVEGF受容体の発現が生体内で血管内皮細胞に局在化していることを証明する。Dr. Ferraraたちは、VEGF-Aとレセプターとの結合を阻害することで腫瘍血管に対抗するアプローチを選択する。

1997年、抗VEGFモノクローナル抗体ベバシズマブが誕生した。

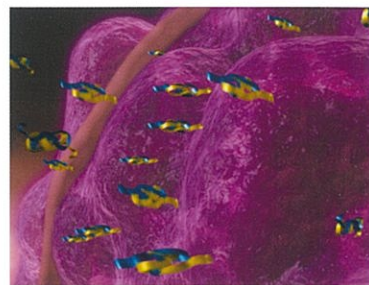
腫瘍血管新生のプロセス



① VEGFとVEGF受容体の結合



② 血管新生により腫瘍が増大する



③ VEGFの産生亢進



④ 漏出しやすい血管の構造

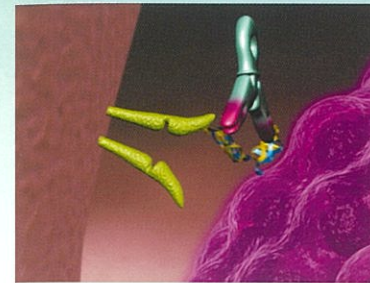


⑤ 間質圧の上昇

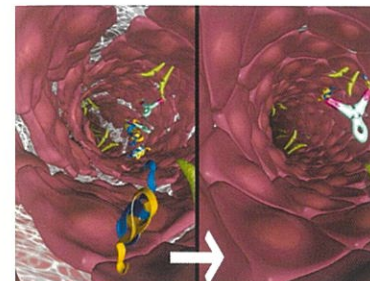


⑥ ドラッグデリバリーの低下

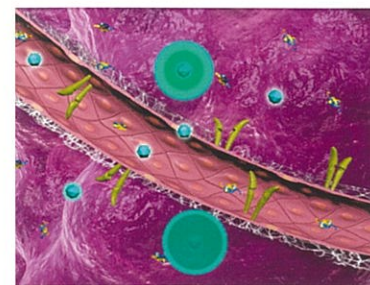
アバスチン作用のプロセス



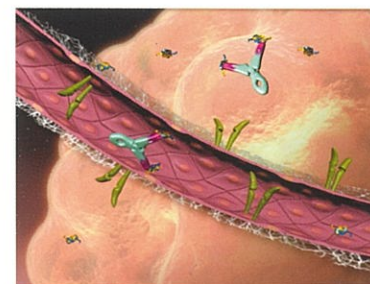
⑦ アバスチンは受容体への結合を阻止する



⑧ 血管透過性亢進の改善



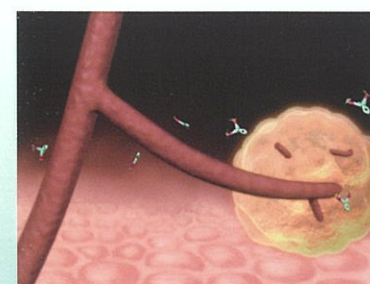
⑨ ドラッグデリバリーの改善



⑩ 腫瘍が縮小する



⑪ 残存管腔からの血管再生を阻止



⑫ 血管の正常化により腫瘍環境が改善

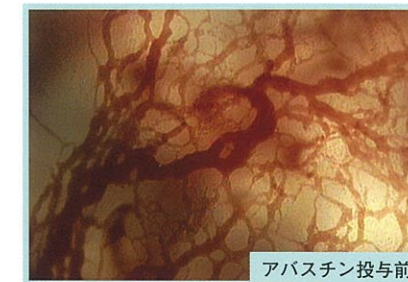
VEGFをブロックするアバスチンの作用

アバスチンは、VEGFに結合し、VEGFがVEGFレセプターに結合することを阻止します。それにより腫瘍血管やその環境に対して様々な作用を発揮します。

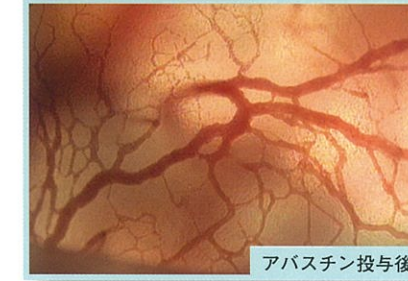
アバスチン投与により腫瘍環境は、(1)未熟な腫瘍血管が退縮し、(2)血管の正常化に伴ってドラッグデリバリーが改善され、(3)転移先での腫瘍血管新生を阻止するという効果が生じると考えられています。



アバスチン投与前



アバスチン投与前



アバスチン投与後

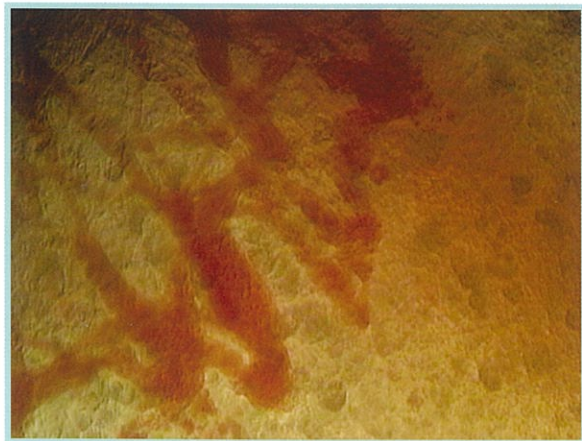


アバスチン投与後

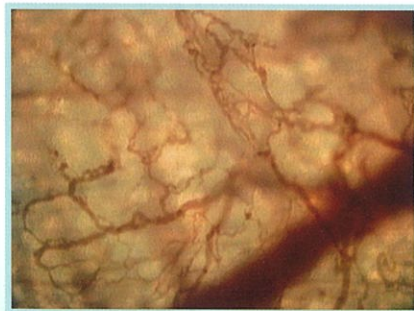
● アバスチン投与により不規則だった血管の並びは整理され、正常に近い血管構造になる

● アバスチン投与によりVEGFに強く依存する腫瘍血管は血流が途絶える

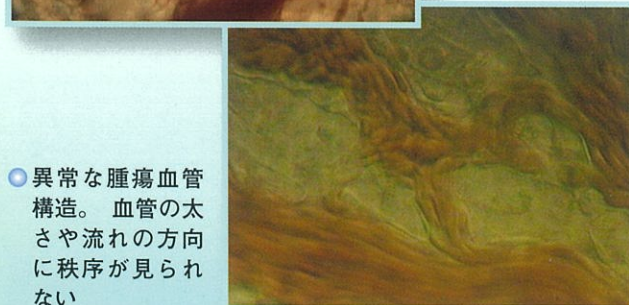
腫瘍環境と血管新生



● 腫瘍血管の先端が2時間の間に行きつ戻りつしながら少しずつ伸びていく姿を捉える



● 腫瘍血管は蛇行しながら伸びていく



● 異常な腫瘍血管構造。血管の太さや流れの方向に秩序が見られない

腫瘍細胞から産生されたVEGFが近隣の血管に到達してVEGF受容体に結合することにより腫瘍血管の新生が始まります。(図①)

血管が腫瘍に達すると酸素や栄養の供給をうけて腫瘍は急速に増大します。(図②)

血管がまだ届いていない腫瘍の中心部は低酸素状態におちいるため、さらに大量のVEGFを産生し(図③)より多くの腫瘍血管が新生されることになります。

このようにしてできた腫瘍血管からは血漿成分が漏れ出しやすく(図④)、またそこに腫瘍の増大が加わって、腫瘍内では間質圧が高くなっています。(図⑤)

その結果、抗がん剤が血管から離れた腫瘍細胞に到達しにくくなります。つまりドラッグデリバリーが低下します。(図⑥)

VEGFを引き金とするこうした腫瘍環境は、VEGFをブロックすることにより改善と考えられます。

アバスチンの治療を受けて

マイルスさんは4年前に再発大腸癌と診断され、アバスチンと化学療法剤による治療を受けました。現在、良好な経過をたどっています。

こうした臨床成果をふまえて、腫瘍血管をめぐる研究は現在も探求が続けられています。



● マイルスさんご夫妻