VEGFと抗VEGF治療

齊田 孝市

帝京短期大学 ライフケア学科

【抄録】

血管内皮増殖因子(VEGF)が血管内皮細胞の受容体(VEGFR)に結合すると、細胞内シグナルが惹起される。このシグナルは血管形成に必須である。VEGF・VEGFRシグナル系は非常に複雑であるが、抗VEGF治療のターゲットである。抗VEGF治療薬のベバシズマブは大腸癌に、ペガプタニブは加齢黄斑変性に、ラニビズマブやアフリベルセプトは糖尿病黄斑浮腫に使用されている。但し、これら抗VEGF治療薬の確固たる有効性と安全性は今後の課題である。

【キーワード】 血管内皮細胞,血管内皮増殖因子,VEGF,血管新生

I. はじめに

脈管形成は、中胚葉由来の間葉細胞から血管内皮細胞へ分化が起こり、やがて血管内皮細胞が管腔を形成して未分化な血管網を構築する¹⁾。このような血管発生や、既存血管から血管内皮細胞が出芽・身長して血管を形成する血管新生において、中心的な役割を果たすのが血管内皮細胞と、この細胞の増殖を調節している血管内皮増殖因子(VEGF)である。

血管新生には、胚発生や創傷治癒といった生理的な 血管新生と低酸素症や糖尿病に関連した病理的な血管 新生がある。

本稿では、VEGFと病理的な血管新生とそれを阻止 する抗VEGF治療を中心に最近の知見を概説する。

Ⅱ. 血管内皮細胞

血管内皮細胞は血管の最内層を構成する細胞で, 脈管の形成の他に,血管を拡張させる一酸化窒素 (NO)や血管を収縮させるエンドセリンなどを産生 する重要な機能を担っている。勿論,毛細血管では物 質の輸送を担う。

他方,血管内皮細胞が障害されると,血栓症や虚血性心疾患などを招来する。疾病予防の観点からも,血管内皮細胞を正常に維持することが肝要である。

III. VEGF

ヒトVEGFは、VEGF-AからVEGF-Dと複数のアイソフォームから構成されていて、VEGFファミリーと呼

ばれている (Figure 1)。

VEGFのなかでは、VEGF-Aがよく知られている。 VEGF-Aは、血管内皮細胞の増殖あるいは生存、血管透過性の亢進などに関与する。VEGF-Aには塩基性ドメインの有無によるアイソフォームが存在し、 VEGF-A165が量的に最多である²⁾。またVEGF-A165と受容体系は腫瘍の血管形成に深く関わる³⁾。

VEGF-A121は、細胞外基質であるヘパリンへの結合能がなく、拡散しやすい。また、VEGF-A165の受容体のひとつであるニューロピリン-1に結合しない。

VEGF-Bは、その遺伝子座(11q13)やアイソフォーム(167アミノ酸、186アミノ酸)が知られているが、生理的な機能と病態との関係などはよく分かっていない。

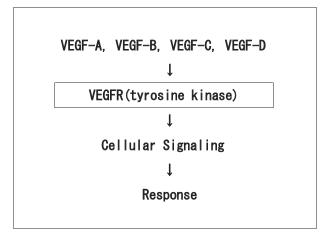


Figure 1. The VEGF and VEGFR system. Abbreviations: VEGF, vascular endothelial growth factor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

VEGF-Cは第4染色体上に遺伝子座がある。VEGF-Cが受容体(VEGFR-3)に結合すると、そのシグナルがリンパ管新生を誘導する。また、VEGF-Cは腫瘍リンパ管/リンパ節転移にも関与するらしい。

Table 1. VEGFの生理機能と病態

	遺伝子座	分子量	機能	病態
VEGF-A	6p12	20kDa	血管新生	加齢黄斑変性、
			血管形成	悪性腫瘍、他
VEGF-C	4q34.1-34.3	21kDa	リンパ管新生	悪性腫瘍の増悪
				(リンパ節転移)

Ⅳ. VEGF受容体

細胞増殖因子がリガンドとして作用する受容体の多くは、細胞内にチロシンキナーゼ活性をもっている。 VEGF受容体(VEGFR)もそうである(Figure 1)。 細胞外には7つの免疫グロブリン様ドメインをもっている。

VEGFR-1は一部の内皮細胞や単球/マクロファージに発現し、VEGF-2はほぼ全ての内皮細胞に発現する。VEGF-3はリンパ管内皮細胞に発現が見られる。 VEGF-AはVEGFR-1とVEGFR-2に結合し、VEGF-Bは

Table 2. VEGFRのリガンドと機能

	リガンド	機能
VEGFR-1(Flt-1)	VEGF-A	血管発生・新生
VEGFR-2(KDR/Flk-1)	VEGF-A, VEGF-C	血管発生・新生
VEGFR-3(Flt-4)	VEGF-C	リンパ管新生



Figure 2. A possible response of hypoxia to angiogenesis. *Abbreviation: hypoxia-inducible factor 1α .

Table 3. 抗VEGF治療薬の作用と適応症

名称と成分	作用	適応症
アバスチン	VEGF の中和	・治療切除不能な進行・再発の結腸・
(ベバシズマブ)		直腸癌
ヒト化抗体 IgG1		・扁平上皮癌を除く切除不能な進行・
		再発の非小細胞肺癌
		・卵巣癌
		・進行又は再発の子宮頸癌
マクジェン	VEGF-A165 と結合	・中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加
(プガプタニブ)		齢黄斑変性症
核酸製剤		
ルセンティス	VEGF-A と結合	・中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加
(ラニビズマブ)		齢黄斑変性症
ヒト化抗体 IgG1		・網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
(48k フラグメント)		・病的近視における脈絡膜新生血管
		• 糖尿病黄斑浮腫
アイリーア	VEGF-A, B, PIGF と結合	網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫
(アフリベルセプト)		・病的近視における脈絡膜新生血管
可溶化受容体蛋白		• 糖尿病黄斑浮腫
		・網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫

VEGFR-1に結合する。VEGF-CはVEGFR-2とVEGFR-3 に結合する。VEGF-AとVEGFR-2の結合が血管発生・新生を誘導する最強のシグナルと考えられている 4 。シグナル伝達の経路は様々な経路が報告されているので、その1例をFigure 2に示した。

V. 抗VEGF治療

腫瘍血管の形成を抑制する治療法は、以前から試みられてきた。ベバシズマブが実用化されたが、適応は限られているし、その使用の歴史は浅い 5 。

他方、眼科領域では、網膜における脆弱な血管新生を どのように抑制するのかが課題であった。また、網膜 血管形成異常による未熟児網膜症の抗VEGF治療に関 しては、有効性と安全性がまだ確立されていない⁶⁾。

1. 大腸癌

VEGF-Aと受容体系は腫瘍の血管形成に関与するので、VEGFに対するモノクローナル抗体であるベバシズマブが限定的に本病の治療に使用されている。

2. 加齢黄斑変性

異常な脈絡膜新生血管が、脈絡膜〜網膜色素上皮下、あるいは網膜と網膜色素上皮の間に侵入する滲出型の治療に、VEGF-A165と結合するベガブタニブが硝子体内投与として使用されている。

3. 糖尿病黄斑浮腫

VEGFと結合するラニビズマブやアフリベルセプトが治療に使用できる。但し、糖尿病にとって抗VEGF治療は、阻害と促進の二面性がある。毎月の検査で本剤の要否を判断しなければならない。

VI. おわりに

血管内皮細胞のVEGFR-2を介する細胞内情報伝達は、血管形成や血管の諸機能などにとって、最も重要なシステムである 7 。このシステムは、種々の受容体や蛋白分子などからクロストークや調節を受ける。従って、有効な抗VEGF治療には、このシステムの正確な理解が不可欠である。

尚,低酸素症とVEGF産生を仲介する低酸素誘導因子(HIF)の発見は,本年度(2019)のノーベル医学生理学賞の対象となった。

著者の利益相反: 開示すべき利益相反はない.

【女献】

- 1) 白井敏雄(2002)人体発生学 西村書店pp. 372-375
- Shibuya, M. (2011) Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (VEGFR) signaling in angiogenesis. Genes Cancer 2 (12),1097-1105
- 3) 新谷理・室原豊明 (2006) 血管新生因子VEGF、 J.Jnp Coll Angiol., 46, 289-295
- 4) Holmes, D.IR & Zachary, I. (2005) The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease. *Genome Biol.*, 6 (2),209-226
- 5) ベバシズマブ (アバスチン) (2016) 添付文書
- 6) Sankar, M., Sankar, J., & Chandra, P. (2018) Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane* 8 January
- Simons, M., Gordon, E., & Welsh, L.C. (2016) Mechanisms and regulation of endothelial VEGF receptor signaling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 17, 611-625

VEGF and anti-VEGF therapy

Koichi SAIDA

School of Life care, Teikyo Junior College

[Abstract]

Vascular endothelial growth factors (VEGF) and their receptors (VEGFR) play important roles in the formation of vascular system not only in physiological but also pathological conditions. Recent advances have expanded our understanding of multi-level regulation of VEGFR-2 signaling. A clear understanding of this multifaceted signaling networks is key to successful anti-angiogenic therapy.

[Key words] vascular endothelial cell, vascular endothelial growth factor, VEGF, angiogenesis