
 話 題

腫瘍における血管新生と浸潤・転移

有 井 滋 樹

血管新生 (angiogenesis) は既存の血管から新しい分枝が内皮細胞の分裂と発芽 (sprouting) により行われる。生理的には個体発生, 創傷治癒, 卵巣, 子宮内膜の性周期, 胎盤形成などでみられる。癌においても, 新生した腫瘍血管によって酸素や栄養物が供給されることから, その増殖において血管新生は極めて重要である。Folkman は腫瘍がおよそ直径 2 mm を超えて増殖するためには血管新生が不可欠であるとした¹⁾。

一般に血管新生は, 1) 血管内皮細胞の増殖と遊走, 2) 血管内皮細胞による基底膜と細胞外マトリックスの消化, 3) 血管内皮細胞の管腔形成, からなる。血管新生部位については議論があり, post-capillary venule, terminal arteriole などが考えられている。各過程における分子機構は異なっており, 血管新生因子や細胞外マトリックスを分解するプロテアーゼが大きく関与している²⁾。遊走や管腔形成に関しては, 前者ではインテグリンを介した内皮細胞と細胞外マトリックス蛋白との接着, 後者ではカドヘリンやセレクトリンなどの細胞間接着が重要であるとされている。数多くの血管新生因子が報告されているが, 中でも VEGF (vascular endothelial growth factor) が最も血管内皮の増殖に特異的であり, 注目を集めている。1989年 Ferrara らが下垂体の follicular-stellate 細胞の培養液から血管内皮細胞の増殖を促進する因子として単離した。その受容体には内皮細胞に特異的に発現する flt-1, flk-1/KDR の二つがある。この受容体は細胞外リガンドドメイン, 膜貫通ドメイン, 細胞内のチロシンキナーゼドメイン 1, 2 からなっている。シグナル伝達機構としては受容体の自己リン酸化, Ca^{++} の細胞内流入, ホスホリパーゼ C の活性化などが関与しているとされている。癌においては VEGF は癌細胞により産生, 分泌され, パラクライン的に血管内皮の受容体を介してその増殖を促すと考えられている。a-, b-FGF (fibroblast growth factor) についてもその血管新生作用はよく知られている。シグナルペプチドを有さずその分泌機構に関しては不明な点も多いが, 癌細胞の壊死による細胞崩壊によっても漏出する。

血管新生には基底膜などの細胞外マトリックスの分解も必須である。中でもプラスミノーゲンアクチベーター (PA) とマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) が重要である。PA には組織型 PA (t-PA) とウロキナーゼ型 PA (u-PA) がある。PA はプラスミノーゲンをプラスミンに変換し, ラミーンやフィブロネクチンなどの細胞外マトリックスを消化する。そして, 不活性型 MMP を活性型に変える。VEGF, FGF などは内皮細胞においてその増殖を促進するばかりでなく, このようなカスケードによりプロテアーゼの産生を誘導する。

以上は一般的な血管新生であるが, 腫瘍における血管新生には腫瘍の増大とこれに伴う腫瘍内圧の変化が血管網形成に大きくかかわる。血管の出芽端が互いに結合したり, 或いは既存の血管との

 SHIGEKI ARII: Role of angiogenesis in cancer invasion and metastasis

Assistant Professor of the First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kyoto University

Key words: angiogenesis, cancer invasion and metastasis, VEGF, FGF

索引用語: 血管新生, 癌の浸潤・転移, VEGF, FGF

吻合が生じて新しい血流路が発生するが、腫瘍の成長により腫瘍外縁近傍の血管は外方に向かって圧迫を受ける。腫瘍内の間質に流入した血管も腫瘍増殖に伴う組織圧の上昇により圧迫される。腫瘍中心部では組織圧が最も高く、このため血流障害が生じやすく中心壊死が発生する。次いで、中心壊死によりもたらされた組織圧の軽減が壊死近傍の血管拡張をもたらす。

それでは血管新生と癌転移はどのように関連するのであろうか。腫瘍における血管新生は基底膜が薄いため腫瘍細胞の血管内移行が比較的安易であらうし、腫瘍組織の部分的な壊死により隣接した腫瘍血管同士が融合すると、遊離した癌細胞が血管内に取り込まれる確率も高くなると推察される。勿論、前述したように新生血管の内皮組織ではコラゲナーゼや PA などのプロテアーゼの産生、分泌が旺盛であることも腫瘍細胞の血管内流入に促進的に働くであろう。したがって腫瘍内血管密度の高いことは血行性転移のアクセスが多いことを意味し、臨床例の検討においてもこのことは支持されている。腫瘍血管数、腫瘍血管密度がリンパ節転移や遠隔転移さらには予後と関連することが、メラノーマ、乳癌、肺癌、頭頸部扁平上皮癌などにおいて報告されている。

抗癌剤が癌細胞の薬剤耐性という大きな壁に阻まれている現状において、以上の知見は、癌の増殖、浸潤、転移に対する腫瘍新生血管を標的とする治療に大きな期待を抱かせるものである。血管新生因子や内皮における受容体に対する抗体、接着分子の機能性ドメイン (合成ペプチド)、さらには低分子の阻害剤の開発などが精力的に行われている所以である。実際、動物実験においてこれらの有効性が次々と報告されており、近い将来の臨床応用を視野に入れたさらなる研究が熱望される次第である。

最後に私たちの知見を紹介する³⁾。肝細胞癌は一般に多血性腫瘍であるが、血管新生の分子機構は明らかではない。私たちは VEGF と FGF に着目し、切除標本を用いてそれらの mRNA と血管造影所見を対比した。肝では生理的状态においても VEGF は肝細胞で発現しており、その受容体が頰洞内皮に存在する。20例中18例で癌部が非癌部に比べて発現が高く、さらに血管造影所見とよく一致した。一方、bFGF には血管造影所見との相関はなく、肝細胞癌の腫瘍血管新生には VEGF が大きく関与していることが推察された。しかし、興味あることに20例中9例で bFGF の発現が観察され、その多くは腫瘍被膜浸潤を有していた。前述したように bFGF はウロキナーゼタイプのプラスミノゲンアクチベータを誘導することから、これによりコラゲナーゼの活性化がもたらされて浸潤能を賦与するものと考えられた。大腸癌においても VEGF mRNA 発現と種々の臨床病理学的事項との相関を57症例につき検討した。進行度 IIIa 以下と IIIb 以上では明らかに後者に mRNA の高発現例が多く、リンパ節転移、肝転移を有する癌においても、有意に高発現例が多く認められた。

文 献

- 1) Folkman J, Klagsburn M: Angiogenic factors *Science* 235: 442-447, 1987.
- 2) Leung DW, Cachianes G, Kuang W, et al: Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 246: 1306-1309, 1989.
- 3) Mise M, Arai S, Higashitsuji H, et al: Clinical Significance of Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor gene expression in liver tumor *Hepatology* 23: 455-469, 1996.