

21世紀における脈管学研究

高久 史磨

要 旨：この総説では脈管学における最近の進歩の概略を，血管新生因子による癌の治療に関する最近の臨床研究，並びに心筋梗塞，末梢性血管閉塞に対する骨髄並びに末梢血由来の血管前駆細胞の移植に重点をおいて紹介した。更に閉塞性血管障害に対する遺伝子治療と再生医療の併用療法についても紹介した。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2004, 44: 47-51)

Key words: Angiogenesis, Antiangiogenic factors, Cancer, Occlusive arterial diseases, Gene therapy

血管が生体内にくまなく分布している事から考えて自明ともいえるが，血管の異常はほとんど全ての疾患の発症に密接に関連している。Table 1, Table 2 は各々血管の異常即ち過剰な増殖，或いは血管新生の低下によって起こる疾患を並べたものである¹⁾が，これらのTableに示された如く，血管の異常がほとんど全ての主要な疾患に関連している。特にわが国を含む先進諸国で様に 3 大主要死因となっている癌，冠状動脈疾患，脳卒中の何れもが血管の異常と密接に関連している事，更に生活習慣病の代表的な疾患であり，且つ世界的に患者数の増加が問題になっている糖尿病でも，網膜の血管異常や冠状動脈の異常が主要な合併症である事などを考えると，脈管の異常に関する話題は数限りないといえる。今回はその中で(1)腫瘍と血管の異常，特に血管新生阻害薬の腫瘍に対する治療効果と(2)血管異常に対する血管新生療法の2つの問題に焦点をあて，最後に最近話題になっている遺伝子治療と再生医療の組み合わせによる血管障害の治療の一端をご紹介したい。

(1) 抗血管新生薬の腫瘍に対する治療効果

抗血管新生作用を有するendostatinとangiostatinの併用投与がマウスの腫瘍を完全に消失させる事が，Folkman等のグループによって1997年Nature誌に報告され世界中の注目を集めた。特にこの記事が1998年にNew York Timesの一面のトップ記事となり，更にDNAの螺旋構造を提唱したノーベル賞受賞者のWatsonが，これらの

血管新生阻害薬によって2年以内に癌が治癒するであろうとコメントして世界中の話題を呼んだ事を記憶しておられる方が多いと思う。しかし，その後マウスを用いたendostatin, angiostatinの抗腫瘍効果に関する実験はその条件が難しく必ずしも再現できない事，更にその後行われたendostatin, angiostatinのヒトの腫瘍に対する治療効果があまり明らかでなかった事から，endostatin, angiostatinそのものに対する研究者の興味は薄れていった。しかしながらこれらの事件を一つの契機として腫瘍の増殖と血管新生との関係に関する研究が近年急速に進展し，この両者が密接に関連している事が広く認められるようになった。特にvascular endothelial growth factor(VEGF), angiopoietin(Ang)等の血管新生因子に対する阻害薬の開発が急速に進み，既にその一部はTable 3 に示した如く，第II・III相の臨床的試験が数多くの会社によって行われている²⁾。その中で特に注目されるのは，表中にあるAvastinである。AvastinはVEGFに対するモノクローナル抗体で転移性大腸癌，転移性腎癌，膵臓癌等に対して有効な事が報告されている³⁻⁵⁾。またAvastinの大腸癌に対する投与の認可申請が最近，Genentech社からアメリカのFDA になされたと報じられている(Reuters, Health News)。Table 3 に示した薬剤以外にも動物実験のレベルではあるが，VEGFに対するDNAワクチン，VEGFのレセプターであるflk1 に対する阻害因子，血管新生阻害作用を有する2methylestradio(2ME)等様々な血管新生阻害薬の開発が進行中であり，血管新生阻害薬或いは血管新生阻害

Table 1 Diseases characterized or caused by abnormal or excessive angiogenesis

Organ	Disease in mice or humans
Numerous organs	Cancer, Infectious diseases, Autoimmune disorders
Blood vessels	Vascular malformations, Di George syndrome, Atherosclerosis, Transplant arteriopathy
Adipose tissue	Obesity
Skin	Psoriasis, Warts, Allergic dermatitis, Scar keloids, Pyogenic granulomas, Kaposi sarcoma
Eye	Diabetic retinopathy, Retinopathy of prematurity
Lung	Primary pulmonary hypertension
Intestines	Inflammatory bowel disease, Ascites, Peritoneal adhesions
Reproductive system	Endometriosis, Uterine bleeding, Ovarian cysts
Bone, Joints	Arthritis, Synovitis, Osteomyelitis

文献 1)より引用

Table 2 Diseases characterized or caused by insufficient angiogenesis or vessel regression

Organ	Disease in mice or humans
Blood vessels	Atherosclerosis, Hypertension, Diabetes, Restenosis
Nervous system	Alzheimer disease, Amyotrophic lateral sclerosis, Diabetic neuropathy, Stroke
Gastrointestinal	Gastric or oral ulcerations, Crohn disease
Skin	Hair loss, Skin purpura, Telangiectasia
Reproductive system	Pre-eclampsia, Menorrhagia
Lung	Neonatal respiratory distress, Pulmonary fibrosis, Emphysema
Kidney	Nephropathy
Bone	Osteoporosis, Impaired bone fracture healing

文献 1)より引用

薬と従来の化学療法剤，との併用が癌治療の主要な手段となる事が現実の問題として考えられるようになっていいる。尚，放射線による腫瘍の縮少の機序として，従来から言われてきた腫瘍細胞の増殖に対する放射線の直接の障害作用と共に，放射線による血管の障害も関与する事が最近報告されており⁵⁾，この事がヒトの腫瘍で普遍的に認められるならば，血管新生阻害薬と放射線照射との併用も将来の抗腫瘍療法の一つとして考えられるであろう。

(2) 血管異常に対する血管新生療法

閉塞性の動脈障害に対する血管新生療法が最近特に注目されている。特にヒトを含めた動物の骨髄中に，造血細胞と血管内皮細胞の両者に共通の幹細胞 hemangioblastが存在している事が明らかとなり^{6,7)}，骨髄中やVEGFなどの血管新生因子によって骨髄から末

梢血中に誘導された末梢血液中の血管内皮前駆細胞を用いて末梢の閉塞性動脈疾患や冠状動脈疾患を治療する事が動物実験，更に臨床研究として広く行われるようになった。一方，造血幹細胞を含めた各種血球がVEGFやAng，fibroblast growth factor(FGF)等の血管新生因子を産生する事も骨髄細胞を用いる閉塞性動脈障害治療の有効性の理論的な根拠の一つとなっている。本文ではヒトを対象とした臨床研究を中心に，最近の話題をご紹介します。

骨髄細胞を用いた閉塞性動脈障害治療の最初的话题として，わが国で行われた末梢の閉塞性動脈障害に対する自家骨髄細胞移植の有効性を証明した臨床研究がある。この臨床研究の結果はLancet誌に報告されている⁸⁾。尚この仕事に対してアメリカのAngiogenesis FoundationのPresidentであるDr. Liが血管の再生に関する landmark studyであると激賞したと報じられている

Table 3 Antiangiogenic drugs in clinical cancer trials

Drug	Company	Action (s) (Phase II/III)
Avastin	Genentech	Blocks VEGF activity
BMS-275291	Bristol-Myers Squibb	Metalloproteinase inhibitor
Celecoxib	Pharmacia/Pfizer	Inhibits angiogenic growth factor production?
Endostatin	EntreMed	Integrin inhibitor, Other actions
Erbix	ImClone Systems	Inhibits EGF receptor
Interferon- α	Hoffmann-La Roche	Inhibits FGF production
Neovastat	Aeterna Laboratories	Inhibits VEGF and metalloproteinases, Promotes apoptosis
PTK787	Abbott Laboratories	Inhibits VEGF and other receptors
SU5416	Sugen	Inhibits VEGF
SU6668	Sugen	Blocks VEGF and PDGF receptors
Thalidomide	Celgene	Unknown
ZD6474	AstraZeneca	Blocks VEGF and EGF receptors

文献 2)より引用

Table 4 Gene therapy for occlusive arterial diseases

Therapeutic agent	Disease target	n	Results
Adenovirus-FGF-4	CHD	79	Positive
Adenovirus-VEGF ₁₆₅	PAOD	54	Positive
Plasmid/liposome VEGF ₁₆₅			
Adenovirus-VEGF ₁₆₅	CHD	103	Positive (adenovirus group only)
Plasmid/liposome VEGF ₁₆₅			
Adenovirus VEGF ₁₂₁	CHD	67	Positive
Adenovirus VEGF ₁₂₁	PAOD	105	Negative
Plasmid VEGF ₁₆₅	CHD	74	Negative
Plasmid HGF	PAOD	22	Positive

CHD: coronary heart disease, PAOD: peripheral vascular disease

Ylä-Herttuala S et al. Nat Med, 2003, 9: 694-701. より一部引用

(CBS News)が、わが国の臨床研究として特記さるべきであろう。

心筋梗塞に対する骨髄細胞移植の有用性は既に2001年にわが国の山口大学のHamano 等によって報告されており⁹⁾、心筋梗塞の局所に骨髄細胞を直接注入する事によって5例中3例で心筋内血流の改善が認められたと報告している。その後2002年にCirculation誌¹⁰⁾、2003年Lancet誌^{11,12)}などの一流の医学雑誌に相次いで同様な報告がなされている。その多くは心筋梗塞の局所に直接骨髄細胞を注入した仕事であるが、この他、より非侵襲的な骨髄細胞移植療法としてカテーテルを用いて骨髄細胞を心内膜に直接注入したり、冠状動脈内に注入する事も行われており、何れも有効であった事

が2003年に報告されている^{13,14)}。以上のほか網膜の血管障害に対する骨髄直接注入の有効性を示した動物実験の結果が報告されている¹⁵⁾など、再生医療に関する話題には事欠かない。

ヒトの閉塞性動脈障害に対する遺伝子治療研究も骨髄細胞の移植の場合と同様に、末梢性病変、並びに冠状動脈疾患の患者を対象に行われている。Table 4はその結果をまとめたものであるが、VEGF, FGF, hepatic growth factor (HGF)等の血管新生因子の遺伝子を導入する事によって閉塞性血管障害を治療しようとする試みである。その中で大阪大学の森下竜一氏のグループによって行われたHGF遺伝子プラスミドを用いた末梢性血管障害に対する遺伝子治療が、現在わが国

で行われている治療研究として注目される。森下氏等は既に22例に対して遺伝子治療を行い、症例の約60～90%で血流の改善、潰瘍の縮小を認めている¹⁶⁾。

(3) 血管障害に対する再生医療と 遺伝子治療の組み合わせ

再生医療、遺伝子治療は21世紀における治療の中心としてその将来の発展が強く期待されている。この事は脈管学の分野でも例外ではなく、この両者を組み合わせた治療法が最近広く試みられる様になっている。その1, 2の例を挙げると、例えばヒトの末梢血中の血管内皮前駆細胞にVEGFの遺伝子を導入する事によって末梢血液中のVEGF値並びに同じく末梢血中の血管内皮前駆細胞数の増加が見られたというKalka等の報告¹⁷⁾或いは、血管内皮前駆細胞へのtelomerase reverse transcriptase遺伝子の導入によるテロメアの延長がin vitroでは内皮細胞コロニー数の増加を、またin vivoでは虚血肢に対する前駆細胞注入の治療効果の増大をもたらしたという動物実験の結果¹⁸⁾等があげられる。この両者を組み合わせた治療がin vitro並びに動物実験のレベルから更に臨床的な研究へと進展する事が強く期待される。

以上、脈管をめぐる最近の臨床面でのトピックスとして癌に対する血管新生阻害療法、並びに閉塞性動脈障害に対する血管再生療法を中心に、最近の話題を紹介した。脈管の異常がほとんど疾患の病態に関与していると言っても過言ではない。この事を反映して脈管学の最近の広がり、その各分野における進歩は誠に目覚しく、脈管学は正しく21世紀の医学の代表的な医学といえるであろう。

文 献

- 1) Carmeliet P: Angiogenesis in health and disease. *Nat Med*, 2003, **9**: 653-660.
- 2) Marx J: Angiogenesis. A Boost for tumor starvation. *Science*, 2003, **301**: 452-454.
- 3) Kabbinnar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L et al: Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2003, **21**: 60-65.
- 4) Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al: A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*, 2003, **349**: 427-434.
- 5) Garcia-Barros M, Paris F, Cordon-Cardo C et al: Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis. *Science*, 2003, **300**: 1155-1159.
- 6) Asahara T, Murohara T, Sullivan A et al: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*, 1997, **275**: 964-967.
- 7) Asahara T, Masuda H, Takahashi T et al: Bone marrow-origin of endothelial progenitor cells responsible for post-natal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res*, 1999, **85**: 221-228.
- 8) Tateishi-Yuyama E, Matsubara H, Murohara T et al: Therapeutic angiogenesis for patients with limb ischemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**: 427-435.
- 9) Hamano K, Nishida M, Hirata K et al: Local implantation of autologous bone marrow cell for therapeutic angiogenesis in patients with ischemic heart disease: clinical trial and preliminary results. *Jpn Circ J*, 2001, **65**: 845-847.
- 10) Strauer BE, Brehm M, Zeus T et al: Repair of infarct myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation*, 2002, **106**: 1913-1918.
- 11) Stamm C, Weatphal B, Kleine HD et al: Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet*, 2003, **361**: 45-46.
- 12) Tse HF, Kwong YL, Chan JK et al: Angiogenesis in ischaemic myocardium by intramyocardial autologous bone marrow mononuclear cell implantation. *Lancet*, 2003, **361**: 47-49.
- 13) Perin EC, Dohmann HF, Borojevic R et al: Transendocardial, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation*, 2003, **107**: 2294-2302.
- 14) Britten MB, Abolmaali ND, Assmus B et al: Infarct remodeling after intracoronary progenitor cell treatment in patients with acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI): Mechanistic insights from serial contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation*, 2003, **108**: 2212-2218.
- 15) Otani A, Kinder K, Ewalt K et al: Bone marrow-derived stem cells target retinal astrocytes and can promote or in-

- hibit retinal angiogenesis. Nat Med, 2002, **8**: 1004-1010.
- 16 森下竜一 個人の通信 .
- 17 Kalka C, Masuda H, Takahashi T et al: Vascular endothelial growth factor₁₆₅ gene transfer augments circulating endothelial progenitor cells in human subjects. Circulation Res, 2000, **86**: 1198-1202.
- 18 Murasawa S, Llevadot J, Silver M et al: Constitutive human telomerase reverse transcriptase expression enhances regenerative properties of endothelial progenitor cells. Circulation, 2002, **106**: 1133-1139.

Vascular Medicine in 21st Century

Fumimaro Takaku

Jichi Medical School

Key words: Angiogenesis, Antiangiogenetic factors, Cancer, Occlusive arterial diseases, Gene therapy

In this article, recent advances in angiogenesis research have been reviewed. Antiangiogenic factors in the treatment of cancers have extensively reviewed with emphasis on clinical research and application to patients. The treatment of occlusive arterial disorders such as peripheral arterial occlusion and coronary artery diseases leading to myocardial infarction involves infusing endothelial precursor cells in either bone marrow or peripheral blood. Recent progress in the above-mentioned treatment was also extensively reviewed in this article. Plus, ongoing studies on the combination of gene therapy and regenerative medicine for occlusive arterial disorders were introduced. This review places a high priority on vascular medicine in 21st century. (J. Jpn. Coll. Angiol., 2004, **44**: 47-51)