Osaka University Knowledge Archive

Title	新規抗癌剤治療を目指した血管新生マルチキナーゼ阻害剤E7080の有用性評価に関する研究
Author(s)	松井, 順二
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/57954
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

【23】

氏　　名	松　井　順　二（まつ い じゅん じ）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学　位　記　番　号	第　２３２９８　号
学位授与年月日	平成21年７月６日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　名	新規抗癌剤治療を目指した血管新生マルチキナーゼ阻害剤E7080の有用性評価に関する研究
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　中川　晋作 （副査） 教　授　山元　　弘　　教　授　土井　健史　　准教授　藤尾　　慈

論　文　内　容　の　要　旨

腫瘍の増殖および転移には、既存の血管網から誘導される血管新生が不可欠である。これまでに血管新生を促進する因子として、血管内皮増殖因子　(VEGF)、酸性線維芽細胞増殖因子、塩基性線維芽細胞増殖因子、肝細胞増殖因子、血小板由来増殖因子、インターロイキン-8など、血管新生抑制因子として、トロンボスポンジンなどが見出されている。そのため、これまでは血管新生を標的とした治療剤の開発は、エンドスタチンやアンジオスタチンを始めとした血管新生抑制因子を用いた方法、およびプロテアーゼ阻害剤、VEGF受容体阻害剤を中心に進められてきた。これらの中でもVEGFは、生理的な血管新生と、腫瘍などの病的な血管新生の両方に最も大きく寄与する因子と考えられている。臨床研究においては、VEGFの発現増加は多くの癌の予後不良と相関すると報告されている。2004年、VEGFに対するヒト型モノクローナル抗体bevacizumab（アバスチン；Hoffmann-La Roche Inc.）　が転移性結腸・直腸癌の治療薬として承認され、世界で初めて血管新生阻害剤が癌治療において有効であることが示された。現在、bevacizumabは大腸癌のみならず乳癌や肺癌においても治療薬として承認されている。しかしながら、bevacizumabは既存抗癌剤との併用でのみ効果を示していることから、その効果は限局的であるため、更に強い効果が期待できる治療薬の開発が待望されており、sunitinib　（スーテント；Pfizer）、sorafenib　（ネキサバー；Bayer）　を始めとする低分子VEGF-R2キナーゼを中心とするマルチキナーゼ阻害剤の開発が盛んに進められている。一方で申請者らも自社内のキナーゼを阻害する化合物ライブラリー内からさまざまな血管新生因子により誘導した血管新生モデルを駆使することで、E7080の前身であるPDGF受容体阻害剤との報告のある化合物がVEGFで誘導した血管に対してIC_{50}値で数nmol/Lの阻害活性を示すことを発見した。その後、薬剤開発を行なうにあたり重要な溶解性、安全性などを考慮した展開により、その候補化合物であるE7080を見出した。E7080は、これまでに報告されている低分子VEGF-R2キナーゼ阻害剤の中でも前臨床レベルでは最も強力な阻害活性を示し、かつ安全性に優れた経口投与可能な化合物であることから、現在キナーゼ阻害に基づく腫瘍血管新生阻害剤として癌患者に対する臨床試験が進行中である。

そこで本研究ではE7080の抗腫瘍効果の機序解明ならびに適応癌種拡大を目指し、以下の各種受容体に対する阻害活性を精査するとともに、それら阻害活性の抗腫瘍作用への関与を検証した。その結果、E7080の抗腫瘍メカニズムに関する新たな知見が得られ、bevacizumabよりも強力な効果が期待できる化合物であることを明らかにしたので、ここに博士論文としてまとめた次第である。

(1)　癌細胞のリンパ節転移の際に必要とされる新たなリンパ管の形成（リンパ管新生）に関与するキナーゼ活性を有する受容体（VEGF-R3）

癌の転移は血行性転移とリンパ行性転移に大別されるが、多くの癌では最初にリンパ行性転移を呈し、リンパの流れに沿った順行性転移経路にしたがってリンパ節転移を成立させ、所属リンパ節を経由してやがて血行性転移へと移っていくと考えられている。また疫学的にもリンパ節転移は癌の重要な予後決定因子の１つであることが知られている。このリンパ節転移には腫瘍組織中にリンパ管が新たに形成されることが重要であることが分かってきた。近年、このリンパ管を制御する分子機構の一部が解明され、癌のリンパ節転移の過程を詳細に探ることが可能となってきた。すなわち癌細胞がリンパ管新生因子VEGF-Cを分泌し、腫瘍組織中にリンパ管を新生させることで、腫瘍中に豊富なリンパ管ネットワークを形成させ、癌のリンパ節転移を促進させることが分かりつつある。そのような現状のもと、VEGF-C高発現乳癌細胞株を用いて腫瘍リンパ管新生が高頻度におきた乳癌細胞株MDA-MB-231に対してVEGF-R3キナーゼ阻害活性を有するE7080はリンパ管新生を阻害することでリンパ節転移を強力に阻止できる可能性を証明した。またE7080はbevacizumabと比較して単に原発巣に対しての抗腫瘍効果が強いだけでなく、リンパ節転移および肺転移を効率的に阻害しうることを証明した。このことは原発巣を外科手術した後のリンパ節転移、肺転移阻害を目的としたアジュバンド療法としても効果が期待できること、更には既にリンパ節に転移した後の転移巣で増殖する癌に対しても効果が期待できることを示した。

(2)　血管新生促進因子である幹細胞増殖因子　(SCF)　のキナーゼ活性を有する受容体（KIT）

SCFが血管新生促進因子としての機能を持つことを新たに見出した。従来報告されていた血球前駆細胞、血管内皮前駆細胞に対する増殖・分化シグナルの促進にSCFが働いているのみならず、血管内皮細胞に直接作用することで、血管新生の過程である内皮細胞の生存、遊走、管腔形成を促進することが明らかとなった。また、SCFは血管新生促進因子の中で癌において最も重要な役割を果たしているVEGFとは異なったシグナル伝達経路であることも明らかとなった。次に、ヌードマウスに皮下移植したSCFを高発現する癌細胞組織中に受容体であるKITが血管内皮細胞に限局して発現していたこと、KITキナーゼ阻害剤にて血管新生阻害活性が見られたことから、SCFシグナルを遮断することで血管新生阻害に基づく治療効果が期待できることを示した。更にはさまざまな癌の悪性化にも関与していることが報告されているVEGFシグナルとKITシグナルの両者を阻害することでE7080はより効率的に、かつ強力に血管新生を阻害することができることを明らかとした。

(3)　特定の癌細胞の増殖に関与するキナーゼ活性を有する受容体　(RET)

RETキナーゼの変異が癌化の原因とされる癌細胞に対してE7080はin vitroおよびin vivoにおいて増殖抑制活性および抗腫瘍効果を示すことを明らかにした。特に甲状腺癌では癌細胞に発現するRETキナーゼの高頻度な変異が報告されている。また一方で、甲状腺癌ではVEGFに依存的な血管新生が誘引されていることも報告されている。したがって、RETキナーゼおよびVEGF-R2キナーゼの両者を阻害するE7080は、甲状腺癌に対して血管新生と癌細胞の両方に作用することで効率的に癌を退縮させることが可能な抗癌剤になりうる可能性を示唆した。

論文審査の結果の要旨

腫瘍の増殖および転移には、既存の血管網から誘導される血管新生が不可欠である。これまでに血管新生を促進する因子として、血管内皮増殖因子　(VEGF)、酸性線維芽細胞増殖因子、塩基性線維芽細胞増殖因子、肝細胞増殖因子、血小板由来増殖因子、インターロイキン-8などが見出されている。これらの中でもVEGFは、生理的な血管新生と、腫瘍などの病的な血管新生の両方に最も大きく寄与する因子と考えられており、これまで、VEGFシグナルの血管新生促進メカニズムおよび治療剤への応用については多くの研究がなされてきた。また、VEGFシグナルを阻害する方法としてその中和抗体、核酸医薬、低分子化合物を用いた方法が挙げられるが、低分子化合物を用いた方法においてはVEGF-R2キナーゼを阻害するマルチキナーゼ阻害剤が注目を浴びている。しかしながら、これまでVEGF-R2キナーゼ以外の阻害活性と抗腫瘍効果への関与は全く明らかとなっていなかった。その様な中、E7080はこれまでに報告されている低分子VEGF-R2キナーゼ阻害剤の中でも前臨床レベルでは最も強力な阻害活性を示し、かつ安全性に優れた経口投与可能な化合物であることから、キナーゼ阻害に基づく腫瘍血管新生阻

害剤として癌患者に対する臨床試験が進行中である。本研究では、このE7080のVEGF-R2以外の受容体キナーゼに対する阻害活性を精査すると共に、それら阻害活性の抗腫瘍作用への関与を検証し、以下の結論を得た。

1. VEGF-R3キナーゼを阻害するE7080はVEGF-Cにより誘導される腫瘍リンパ管新生を阻害することで癌細胞のリンパ節転移を強力に抑制できることを示唆した。
2. SCFは血管新生を促進させる機能を持つことを新たに発見した。また、KITキナーゼ阻害活性を有するE7080は血管新生阻害剤としてより効果の強い治療薬となり得る可能性を示唆した。
3. RETキナーゼを阻害するE7080は甲状腺癌などRETキナーゼの変異が癌化の原因とする癌細胞に対して優れた抗腫瘍効果を示す可能性があることを示唆した。

以上、本研究では、現在早期臨床試験が進行中のE7080の後期臨床試験戦略構築に寄与できうるデータを収集するため、E7080のVEGF-R3キナーゼ, KITキナーゼ, RETキナーゼに対する阻害活性を精査し、それぞれリンパ管新生、血管新生、癌細胞の増殖に対する阻害活性を明らかとし、各癌種への臨床応用を期待させる抗癌剤が創製できる可能性を示しており、博士(薬学)の学位を授与するにふさわしいものと考える。