Cancer biology and new seeds

Motesanib（VEGFR 阻害薬）は血管内皮細胞 PKA を活性化し血管透過性を抑制する

The VEGFR inhibitor, motesanib, activates PKA in vascular endothelial cells and thereby suppresses vascular hyper-permeability

松田 道行
Michiyuki Matsuda
京都大学大学院医学研究科病態生物医学教授

SUMMARY

血管透過性の亢進はがん組織の特徴の１つである。血管内皮増殖因子（VEGF）が血管透過性を亢進させること，VEGF 受容体（VEGFR）阻害薬 motesanib が腫瘍組織の血管透過性を正常化させることはよく知られている。一方，プロテインキナーゼ A（PKA）は血管内皮バリア機能を保つために重要な因子として知られていたが，VEGFR と PKA のクロストークについてはほとんど知られていなかった。筆者らは，腫瘍組織と正常皮下組織の血管内皮での PKA 活性をライブイメージングにより比較し，腫瘍血管内皮細胞の PKA が VEGF により顕著に抑制されていることを見出した。この知見は，motesanib の抗腫瘍効果の一部は PKA による血管内皮バリア機能の回復にあることを示唆するものである。

Vascular hyper-permeability is a hallmark of cancer tissues. Vascular endothelial growth factor（VEGF）is known to increase vascular permeability and the VEGF receptor（VEGFR）inhibitor, motesanib, is known to alleviate vascular hyper-permeability in cancer tissues. On the other hand, protein kinase A（PKA）is known to be a critical factor in maintaining vascular endothelial barrier function; however, the crosstalk between the PKA and VEGFR pathways remains elusive. We studied PKA activity in the endothelial cells of tumor tissues and normal subcutaneous tissues and found that PKA in the endothelial cells of tumor tissues, but not of normal subcutaneous tissues, is markedly suppressed by VEGF. This observation suggests that at least part of the anti-tumor effect of motesanib can be attributed to the recovery of PKA-mediated endothelial barrier function.

KEY WORDS
- motesanib
  motesanib
- VEGFR
  VEGFR
- FRET
  FRET
- PKA
  PKA
- 血管透過性
  vascular permeability

はじめに

腫瘍組織の血管は，正常血管とは構造や機能においてさまざまな面で相違が認められる[1]。特に血管透過性亢進は，腫瘍血管の大きな特徴であり，腫瘍細胞の増殖のみならず遠隔臓器への転移にも関わる[2)3]。この血管透過性亢進は Matsumura，Maeda らが提唱した enhanced permeability and retention（EPR）効果による抗がん剤の腫瘍蓄積性の本体をなすものであり，抗がん剤の作用機序を考えるうえでも重要である[4)5]。血管透過性亢進に関わる細胞内情報伝達系は精力的に研究されてきたが，その多くは培養細胞を用いたものである。試験管内の知見と実験動物，さらにはヒトがんでの知見との間には大きなギャップがあり，今後の検証を待っている段階といえよう。筆者らは，生きた腫瘍組織で分子活性をライブイメージングする技術を開発し，蛋白質リン酸化酵素の活性を腫瘍組織と正常組織で比較している。最近，motesanib（血管内皮増殖因子受容体（VEGFR）阻害薬）がプロテインキナーゼ A（protein kinase A：PKA）活性を上昇させることで血管透過性亢進を抑制することを見出した[6]。本稿では，腫瘍組織における血管透過性亢進のメカニズムを概観したのち，筆者らの研究成果を紹介する。

腫瘍血管の透過性亢進をもたらす形態学的特徴

腫瘍血管の透過性亢進は，血管構造の異常，組織浸透圧の差異，血管内皮細胞や周皮細胞の異常などさまざまな原因があり，１つに絞れるものではない[7]（**図１**）。まず，腫瘍組織内の血管内皮は内腔全周を覆っておらず，これは直接的に血管透過性の亢進をもたらす。ただし，血管内皮細胞間隙の大きさにより，赤血球を含む細胞成分が漏出する場合から低分子血漿成分の漏出にとどまる場合まで，その程度はさまざまである。また，周皮細胞も血管内皮細胞に密着していないものが多く，これも血管透過性の亢進をもたらす。さらに，腫瘍組織内周皮細胞にα平滑筋アクチンの

SAMPLE

Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.