

# Molecular Biology Lecture

## VEGFとVEGF受容体： 血管新生の中心的制御系

渋谷 正史

上武大学医学生理学研究所所長

### はじめに

魚類から哺乳類に至るまですべての脊椎動物は閉鎖血管系をもち、組織へ酸素と栄養素を供給すると共に老廃物の回収を行っている。血管系は多くの疾患と深く関わっているが、現代日本において死因の第1位を占める「癌」に関しても、1970年代に米国のFolkman博士は血管新生を介した癌の増殖促進を観察し、腫瘍血管阻害剤が新しい抗癌剤となるとの仮説を提唱した。ただ、当時は血管新生の分子機構についての理解が十分でなく、標的物質が不明であった。1980年代後半より1990年前半に至り、血管新生の中心的シグナル伝達系である血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth

factor : VEGF) とその受容体系が明らかとなり、それを標的にした抗癌剤が広く臨床応用されるに至っている。本稿ではVEGF系と癌の関連を紹介すると共に、白血病、その他の疾患との関連や、残された問題点を述べたい。

### VEGFファミリー

VEGF-A (VEGFとも呼ばれる) は、血管透過性亢進と血管内皮細胞への増殖促進の主に2つの作用をもつ蛋白質として、1980年代後半に単離された<sup>1)</sup>。同一遺伝子から産生されるサブタイプの中でも量も多く、活性の強いものはヒトにおいてはVEGF-A<sub>165</sub>で、受容体VEGFR-1とVEGFR-2に結合すると共に、カル

ボキシル末端領域を介して共受容体ニューロピリン1 (Nrp-1) とも結合し、シグナルを発信する<sup>2)</sup>。

遺伝子の異なるVEGFファミリーとしては、PlGF、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-Dが存在する。図1に示すように、VEGF-C/VEGF-DはVEGFR-3と結合して、主にリンパ管新生を制御する<sup>3)</sup>。PlGFとVEGF-BはVEGFR-1特異的リガンドであり、弱~中程度の血管新生シグナルを発信する。

VEGFファミリーは約120~200アミノ酸長のサブユニット2個が結合してホモ二量体を形成して作用する。その構造は基本的にPDGFやM-CSF、SCFなどの増殖因子と類似しており、同じ遺伝子スーパーファミリーに属する。