

## エリブリンの腫瘍血管再構成（リモデリング）による腫瘍微小環境の正常化作用

岡田雅之<sup>1</sup> / 船橋泰博<sup>2</sup>

1 エーザイ株式会社メディスン開発センター・バイオファーマシューティカルアセスメント機能ユニット・グローバル非臨床レギュラトリー筑波サイト室  
2 エーザイ株式会社オンコロジービジネスグループ・トランスレーショナルサイエンス部バイオマーカー研究室

### はじめに

エリブリンは微小管のプラス端に特異的に結合するという新規の結合様式を有する微小管ダイナミクス阻害薬であり、進行または再発乳癌、および悪性軟部腫瘍の治療薬として使用されている。エリブリンは乳癌治療の既存の薬剤からなる主治医選択治療群との比較試験において全生存期間(OS)の有意な延長が確認されており、その作用を裏付けるための非臨床研究の過程で、本薬が腫瘍縮小効果と同時に腫瘍中心部の血液循環を持続的に改善する作用を示すことが見出された。

### 腫瘍内血液循環

進行性乳癌など悪性腫瘍の中心部の癌微小環境は不十分な血液循環のために低酸素状態になっており、癌細胞は「低酸素応答」によってさらに悪性化していく。すなわち薬剤耐性および放射線耐性を獲得し、上皮性腫瘍では運動能の低い上皮系細胞の形質から浸潤、転移など細胞運動能が亢進している間葉系の形質への転換(上皮間葉転換, EMT)が起こると考えられている<sup>1)</sup>。また低酸素状態では、本来癌細胞を攻撃すべき免疫細胞系が十分に機能せず、免疫抑制的な形質に転換すると言われている<sup>2)</sup>。このため腫瘍の血液循環を改善させる、いわゆる血管促進療法(vascular-promoting therapy)が新たな癌治療戦略の1つとして注目されている<sup>3)</sup>。

腫瘍の中心部の血流が停滞する要因として、過剰な

血管内皮増殖因子(VEGF)および腫瘍増殖因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)の関与が提唱されている。間質細胞あるいは癌細胞が産生するVEGFは血管形成の主に初期過程を促進、また血管透過性を亢進するため、VEGFが過剰に産生されると接合不全でリーキーな未熟血管が無秩序に形成され、腫瘍微小環境に流れ込んだ血液は血管外に漏出する。一方で間質細胞あるいは癌細胞が産生するTGF- $\beta$ 1は間質細胞からの細胞外マトリックス(ECM)産生を亢進させ、過剰に蓄積したECMは既存の血管、リンパ管を圧迫する。このため溜まった血液の血管やリンパ管を介した腫瘍外へのドレイン(排出)が進まず、腫瘍組織全体がうっ血状態になる。血流の停滞は本来正常な血管新生で起こるべき血管の再構成(リモデリング)を阻害する。また血管内圧に比べて腫瘍内間質液圧が高まるために新たな血液供給が滞って低酸素状態をもたらす。低酸素状態はさらにVEGFやTGF- $\beta$ 1の産生を誘導する、という悪循環が考えられている<sup>4)</sup>。VEGF阻害薬であるベバシズマブでは、投与初期に腫瘍血液循環が改善することが知られているが、これはベバシズマブがVEGFを適度に阻害し無秩序で未熟な血管形成を抑制するため、腫瘍血管が一過的ながら正常血管網に近い状態になるためと説明されている<sup>5)</sup>。

### 乳癌の腫瘍組織内血液循環に対するエリブリンの改善作用（前臨床研究）

ヒト乳癌細胞株MX-1およびMDA-MB-231を無胸腺ラットに皮下移植したモデルを用いて、エリブリンの抗腫瘍効果を検討すると同時に、造影剤を用いて非