

血管内皮増殖因子 (VEGF) 阻害薬と糸球体障害

信州大学医学部病理組織学教室

下条久志

I はじめに

近年の分子生物学的研究の進歩に伴い、がんの発生や進展に関わるさまざまな分子が同定されてきた。これらの特定の分子を標的とした薬剤の開発が進められた結果、今日では分子標的薬が広く用いられるようになってきている。腫瘍組織の特異性に注目した薬剤という側面もあり、従来の抗癌剤に比べて腫瘍に特化した効果が期待される有望な治療薬である一方、様々な副作用も明らかになってきた。本稿では、血管内皮増殖因子 Vascular Endothelial Growth Factor A (以下 VEGF と記載する) に対する分子標的薬により腎糸球体に出現する副作用を概説し、これに関連して再び注目されてきた糖尿病性腎症における VEGF の役割と、糸球体障害の進行に関する最近の知見を紹介する。

II VEGF をターゲットにした分子標的薬と糸球体障害

VEGF は血管内皮細胞 (内皮細胞) の増殖促進と生存の制御、透過性亢進、内皮細胞からの活性物質産生誘導などの作用を示すサイトカインで、血管形成や血管新生に関与し、種々の癌細胞において発現増加がみられる。また、成人の組織では肺や腎、副腎、心臓などで VEGF mRNA の発現が認められ、正常組織においても血管の機能調節に関わっていることが考えられている。VEGF にはスプライスバリエントが存在し、アミノ酸数により例えばヒトでは VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆ などと呼ばれる。バリエントによりヘパリン結合能や腫瘍血管誘導能、結合する受容体が多少異なる。

A VEGF 阻害薬

腫瘍による血管新生の抑制および腫瘍内血管の機能の正常化を目的として使用され、腫瘍増大抑制や、他の抗腫瘍薬の作用増強効果が報告されている。VEGF 作用の阻害には、VEGF に対する抗体医薬品 (リガ

ンド標的薬) と VEGF 受容体 (VEGFR) のチロシンキナーゼ活性阻害薬 (低分子医薬品) が用いられる。前者ではベバシズマブが、後者ではスニチニブが代表的な薬剤であるが、スニチニブは VEGFR の他に platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) や KIT, Fms-like tyrosine kinase (Flt)-3 などの複数のチロシンキナーゼ活性を阻害するマルチキナーゼ阻害薬であり、抗体医薬品とは作用が若干異なる。ベバシズマブはヒト VEGF に対する遺伝子組み替え型ヒト化 IgG1 モノクローナル抗体で、VEGF と特異的に結合することにより VEGF と内皮細胞上に発現している VEGFR との結合を阻害する。

B VEGF 阻害薬による糸球体病変

ベバシズマブ使用例では高血圧や急性腎障害、蛋白尿などの副作用が知られている。蛋白尿は最大 60% を超える患者にみられ、1% 程度ではネフローゼレベルに達する。腎生検が行われた例では、糸球体に血栓性微小血管症 thrombotic microangiopathy (TMA) と考えられる病変を認めるものが多い (図 1)。糸球体内皮の腫大や内皮下腔の拡大、フィブリン様物質のしみ込みなどの内皮細胞障害を基本とする変化がみられ、血管腔の狭小化や血管壁の二重化、メサンギウム網状化やメサンギウム融解を伴う。血栓を認めることは比較的少ない。この TMA 病変は腎に限局性にみられることが多く、組織学的には妊娠高血圧腎症の腎病変に類似する。妊娠高血圧性腎症では、胎盤で過剰に産生された soluble Flt-1 (sFlt-1) が VEGF と結合し、糸球体での VEGF 作用を阻害することにより内皮細胞障害と蛋白尿を発症することが知られており、ベバシズマブによる TMA 病変も同様の機序が想定されていた。この仮説はマウスを用いた研究で検証され、ベバシズマブによる糸球体病変はポドサイト由来の VEGF 作用の阻害による内皮細胞障害が本態であることが明らかとなった¹⁾。

糸球体は血液の濾過装置であり、濾過障壁に相当

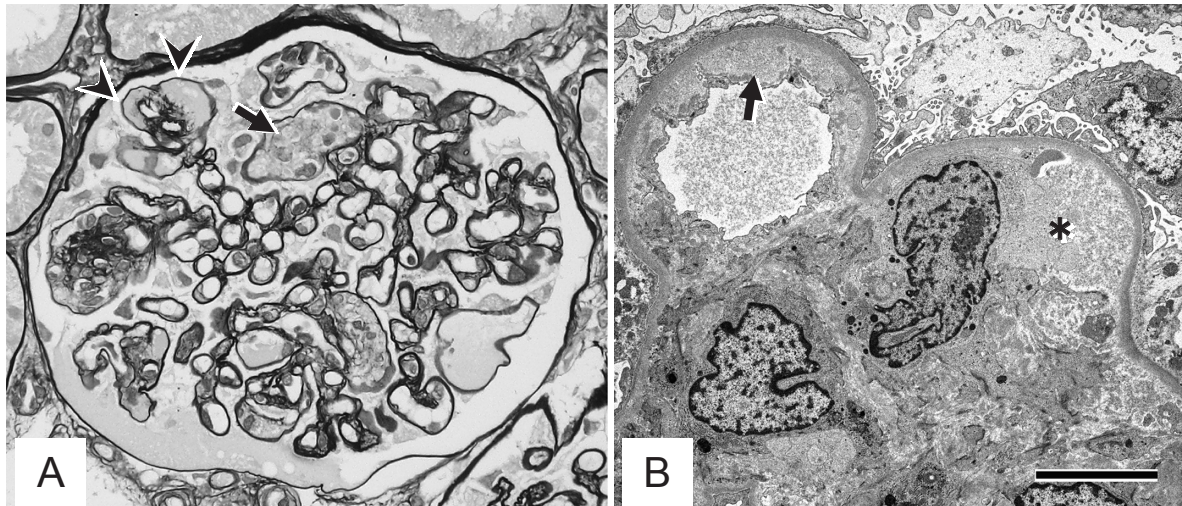


図1 ベバシズマブによる糸球体病変の光顕写真 (A, PAM 染色) と透過型電顕写真 (B)

- A: 糸球体血管壁の二重化 (2-3時の部位および写真中央左), 内皮下やメサンギウムへの硝子様物質のしみ込み (矢頭), メサンギウム融解 (矢印) を認める。一部は結節状で糖尿病の結節性病変に類似する (9時の部位)。
- B: 血管壁に内皮下の拡大を認め (矢印), メサンギウムには電子密度の低い基質をいれた拡大がみられる (メサンギウム融解, *)。Bar = 5 μm。

する血管壁は内腔から順に内皮細胞・糸球体基底膜 (GBM), 糸球体上皮細胞 (ポドサイト) の3要素により構成される。糸球体においては VEGF はポドサイトから恒常的に産生されており, 内皮細胞の VEGFR2 と結合しパラクライン作用を行い, 内皮細胞の機能や形態を維持していることが近年明らかにされた。また同時に, ポドサイト自身も VEGFR2 や sFlt-1 との結合を介してオートクライン作用を示し, 細胞骨格や足突起間のスリット膜の制御に関与することも報告され, 糸球体血管の濾過障壁の恒常性維持における VEGF の重要性が示された²⁾。なお, VEGF 阻害にスニチニブを使用した場合にも TMA 病変がみられるが, ほかに微小変化群や巣状分節性糸球体硬化症 focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) 様の病変を認めることもあり, 薬剤による直接的なポドサイト障害や, 抗体医薬品とマルチキナーゼ阻害薬の分子量や作用機序の違いとの関連が考えられている³⁾。

Ⅲ VEGF 阻害からみえてきた糸球体病変に関する最近の知見

A VEGF 阻害と糖尿病性腎症

糖尿病性腎症の発症と進展において, VEGF は病因的役割を有すると考えられてきた。ラットを用いた糖尿病の実験モデルでは VEGF mRNA 発現の増加と VEGF 中和抗体によるアルブミン尿減少を認めるこ

とから, VEGF は糖尿病性腎症の進行を促進する「悪者」とされた。その後, ヒトの糖尿病性腎症では糸球体の VEGF 発現の減少を認めるとの報告がなされ, さらに, VEGF 阻害薬によるがん治療が広まるにつれて, VEGF 阻害が糸球体に副作用をもたらすことが明らかとなり, 糖尿病性腎症における VEGF の役割が再び注目されるようになった。

最近の研究では, 糖尿病性腎症での VEGF の作用は VEGF の総量のみでなくタイプや局所環境に依存すると考えられている。VEGF のスプライスバリエントのひとつである VEGF_{165b} は, VEGF の一般的な作用のうち, 血管新生や血管透過性亢進に対して抑制的に働くことが知られている。ヒトの腎組織についての最近の報告では, 腎機能の比較的保たれた早期の糖尿病性腎症において腎皮質や糸球体に VEGF_{165b} 発現の相対的増加が明らかにされた。さらに, VEGF_{165b} はマウスの糖尿病性腎症の改善効果や, マウスやヒトの糖尿病性腎症の糸球体にみられる透過性亢進の正常化, ラットの糖尿病性腎症での内皮細胞の glycoalyx の回復作用を持つことが証明された⁴⁾。すなわち, 糖尿病性腎症の早期には腎症の進行に対して protective に働く VEGF バリエントの発現が増加しており, VEGF 阻害薬による全てのバリエントに対する一律的な阻害作用によって腎症の進行が促進される可能性が示唆されている。実際に, ヒトの腎生検では VEGF

阻害薬による病変がしばしば糖尿病性腎症の病変に類似することや、VEGF 阻害による糖尿病性腎症の顕在化を疑うような症例を経験することがあり、これらは糖尿病性腎症における VEGF の protective な役割を支持する現象かもしれない。

B 内皮細胞障害から糸球体荒廃に至るメカニズム

VEGF 阻害薬による腎障害は可逆的で薬剤中止により腎機能が回復するとの報告がある一方、腎機能低下が進行し透析に至る例も見受けられる。組織学的にも、ペバシズマブ使用例の糸球体には内皮細胞障害像のほかポドサイト障害像やポドサイト数の減少、分節性硬化や糸球体荒廃が認められる。近年の研究ではポドサイト由来 VEGF のパラクライン作用消失が内皮細胞障害をもたらすことが示されたが、内皮細胞障害と進行性の糸球体障害との関連は明らかではなかった。この問題に関して、最近、マウス個体や培養細胞を用いた研究で、障害された糸球体内皮細胞が新たに plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) を産生し、この PAI-1 がポドサイトにおいて urokinase plasminogen activator (uPA) と複合体を形成し、uPA 受容体依存性にポドサイトのインテグリンをエンドサイトーシスさせ、結果的にポドサイトの GBM からの剥離を引き起こすという機序が証明された⁵⁾。そして、ポドサイト減少に伴う VEGF 作用の低下が再び内皮細胞障害をおこすという悪循環により、糸球体硬化が進展するという説が提唱された。「ポドサイトのドミノ倒し効果 podocyte domino effect」と記載されたこの新たな概念は実験から導かれたものであるが、sFlt-1

が関与する内皮細胞障害が想定されている子癇前症や、VEGF 阻害薬を使用した患者の尿中にポドサイト増加を認めることから、ヒトにも同様のメカニズムが存在する可能性は十分に考えられる。しかしながら、どの程度の内皮細胞障害が不可逆的な変化をもたらすのかということや、VEGF 阻害薬の副作用の有無や程度が症例により異なる理由などについては不明な点が多く、今後明らかにすべき課題と考えられる。

IV おわりに

VEGF 阻害薬による副作用としてみられた糸球体病変の観察・研究から糸球体における VEGF の役割が明らかになり、種々の糸球体病変と VEGF との関わりについての新たな発見がなされてきた。近年、がんおよびその治療に伴って生じる腎障害を対象とする onconeurology と呼ばれる学問・診療領域の認識が広まり、診療科を設置する施設も認められるようになった。腫瘍専門医と腎臓内科医をはじめとする複数領域の専門家の連携によってより良いがん治療が行われると同時に、がんに関連する腎障害の理解がさらに深まることが期待されている。今後、多数の抗体医薬品や核酸医薬品等の新たな分子標的薬の開発と臨床応用が予想され、腎にも従来とは異なる機序の副作用をみる機会が増える可能性があるが、VEGF 阻害薬の場合と同様にそこから研究が発展し、より効果的で副作用の少ない治療法や新たな診断法の開発、病態の解明がなされることを期待したい。

文 献

- 1) Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, Richardson C, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber HP, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE: VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 358: 1129-1136, 2008
- 2) Advani A: Vascular endothelial growth factor and the kidney: something of the marvellous. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 23: 87-92, 2014
- 3) Ollero M, Sahali D: Inhibition of the VEGF signalling pathway and glomerular disorders. *Nephrol Dial Transplant* 30: 1449-1455, 2015
- 4) Oltean S, Qiu Y, Ferguson JK, Stevens M, Neal C, Russell A, Kaura A, Arkill KP, Harris K, Symonds C, Lacey K, Wijeyaratne L, Gammons M, Wylie E, Hulse RP, Alsop C, Cope G, Damodaran G, Betteridge KB, Ramnath R, Satchell SC, Foster RR: Ballmer-Hofer K, Donaldson LF, Barratt J, Baelde HJ, Harper SJ, Bates DO, Salmon AH. Vascular endothelial growth factor-A₁₆₅b is protective and restores endothelial glycocalyx in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 26: 1889-1904, 2015
- 5) Kobayashi N, Ueno T, Ohashi K, Yamashita H, Takahashi Y, Sakamoto K, Manabe S, Hara S, Takashima Y, Dan T, Pastan I, Miyata T, Kurihara H, Matsusaka T, Reiser J, Nagata M: Podocyte injury-driven intracapillary plasminogen activator inhibitor type 1 accelerates podocyte loss via uPAR-mediated β 1-integrin endocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 308: F614-626, 2015