

【総 説】

悪性脳腫瘍に対する抗 VEGF 抗体療法の “温故創新” : Bevacizumab の歴史と展望

田 中 俊 英

東京慈恵会医科大学附属柏病院脳神経外科

(受付 平成 28 年 9 月 10 日)

“CREATION NEW THINGS BY TAKING LESSONS FROM THE PAST” REGARDING ANTI-VEGF THERAPY FOR MALIGNANT BRAIN TUMORS

Toshihide TANAKA

Department of Neurosurgery, The Jikei University Kashiwa Hospital

Vascular endothelial growth factor (VEGF) also known as vascular permeability factor (VPF) is one of the angiogenic factor which is essential for growth of solid tumors, and plays an important role in pathogenesis of tumor angiogenesis, perifocal edema, pleural effusion, and ascites.

The present paper reviewed the archives of monoclonal antibody against VEGF, which has been purified as a therapeutic agent from bench side to bedside.

Through basic research and preclinical tests, randomized clinical trials of phase III demonstrated the clinical efficacy of anti-VEGF therapy (bevacizumab) for newly diagnosed glioblastoma of which progression free survival has been prolonged.

In Japan, bevacizumab has been approved for both newly diagnosed and recurrent glioblastoma, which could be combined with standard therapy such as radiotherapy and chemotherapy.

Anti-VEGF therapy has clinical benefits not only inhibition of tumor angiogenesis and vascular permeability but also inhibitory effect on escaping mechanism tumor immunity and maintenance of cancer stem cells.

Anti-VEGF therapy of which concept is quite different from that of anti-cancer agents have become one of the effective therapeutic agent concomitant with standard therapy such as radiotherapy and conventional chemotherapy.

We should carefully consider pitfall and unsolved problems how to evaluate therapeutic efficacy with prediction of anti-VEGF therapy and, how to decide optimal therapeutic schedule when combined with standard therapy.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2017;132:21-9)

Key words; vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, Bevacizumab, glioblastoma, angiogenesis, neoadjuvant chemotherapy

I. 緒 言

悪性神経膠腫を含む悪性固形腫瘍に対する抗 VEGF 抗体療法の歴史は、臨床に導入され、承認されるまでの開発経緯は約 30 年に及んでいる (Table 1).

本稿では、抗 VEGF 抗体療法の開発経緯から臨床応用されるまでの archives を紹介し、基礎的見地から予想される本治療の新たな展開や問題点、

そして今後の展望について述べる。

II. VEGF 発見物語

腫瘍の増殖に血管が不可欠であり、腫瘍径が 1~2 mm より血管新生が起こることが 1971 年に Folkman により初めて提唱された。Folkman は腫瘍から分泌される血管新生因子 (Tumor angiogenesis factor; TAF) に対する抗体を腫瘍増殖の律速段階

Table 1 Archives of anti-VEGF therapy in malignant gliomas from discovery to approval on clinic

Year	Remarks	Journal
1971	J. Folkman advocated "Solid tumor growth is dependent on tumor angiogenesis".	N Eng J Med
1972	S Brem advocated microscopic angiogenesis grading system in the glioma tissue.	J Natl Cancer Inst
1976	Jaffe succeeded vascular endothelial cell culture for the first time.	Nature
1983	H Dvorak discovered vascular permeability factor (VPF) from ovary cancer cells.	Science
1989	N Ferrara discovered vascular endothelial growth factor (VEGF) from folliculosatellite cells.	Science
1989	VPF and VEGF were proved to be identical by analyses of peptide sequence.	Science
1992	VEGF/VPF were induced under hypoxia.	Nature
1993	Anti tumor effect with Anti-VEGF therapy for glioma model	Nature
2004	FDA approval of bevacizumab (Avastin) for unresectable advanced colorectal cancer	
2009	FDA approval of bevacizumab (Avastin) for recurrent malignant glioma	
2013	Bevacizumab (Avastin) for newly diagnosed and recurrent malignant glioma was approved in Japan.	

Table 1. Historical archives of discovery of VEGF/VPF and development of anti-VEGF therapy for malignant gliomas.

FDA; Food and Drug Administration, J Natl Cancer Inst; Journal of National Cancer Institute, N Eng J Med; New England Journal of Medicine, VEGF; vascular endothelial growth factor, VPF; vascular permeability factor

から投与することにより抗腫瘍効果が期待できる可能性がある」と述べた¹⁾。

1983年Dvorakらが卵巣癌細胞より血管透過性亢進作用を有する42kDaの蛋白質を発見し、これをvascular permeability factor (VPF)と命名した²⁾。また彼らは電子顕微鏡下に内皮細胞の細胞質に多数の空胞形成を発見し、これをvesiculo vacuolar organella (VVO)と命名した³⁾。腹水産生腫瘍のメカニズムとして腹壁の新生血管の内皮細胞にVVOが形成され、透過性が亢進すると報告した⁴⁾⁻⁷⁾。

一方1989年Ferraらが下垂体傍濾胞細胞から血管内皮細胞に特異的な増殖因子を抽出し、腫瘍細胞など他の細胞には作用を及ぼさないことも見出し、これをvascular endothelial growth factor (VEGF)と命名した⁸⁾。同年、VPFとVEGFの蛋白質のアミノ酸配列を解析すると同一物質であることが判明し、その生物学的特性が注目されるようになった⁹⁾。臨床上、血管撮影により血管濃染像を呈する血管豊富な腫瘍に対して腫瘍血管塞栓治療が行われる。また胸水、腹水、腫瘍周囲の浮腫は腫瘍新生血管の透過性亢進によるものであり、VPF/VEGFが癌にかかわる病因として重要な役割を果たしていることが明らかになり、これを標的とした治療法が着目されるようになった。その後内皮細胞の培養技術が発展し、様々な治療モデルが考案された。悪性脳腫瘍(神経膠芽腫)の病理組織像では、壊死巣の周囲を取り囲むようにpalisading necrosisと呼ばれる細胞の配列と内皮細胞が多層性に増殖し、腎臓の糸球体に酷似した微小血管増

殖像が特徴的である(Fig. 1)。1992年にVPF/VEGFは低酸素状態で発現が誘導され、悪性脳腫瘍(神経膠芽腫)の病理組織所見で見られるpalisading necrosis周囲の腫瘍細胞で発現していることが初めて報告された^{10) 11)}。その後低酸素のみならず、癌遺伝子である*v-Src*や血管芽腫の成因となっているvon Hippel-Lindau (vHL)の変異により発現が促進され¹²⁾⁻¹⁷⁾、癌抑制遺伝子であるp53やステロイドホルモンで発現が抑制することが相次いで報告され¹⁸⁾⁻²⁰⁾、腫瘍の病態や治療にVPF/VEGFの関与が明らかにされた。

1993年にVEGFに対する抗体が精製され、*in vitro*ではVEGF、VEGF抗体共に腫瘍細胞の増殖に影響を及ぼさなかったにもかかわらず、*in vivo*の皮下腫瘍モデルにおいて用量依存的に血管新生抑制を介した抗腫瘍効果が初めて示された²¹⁾。以後脳腫瘍を含む様々な腫瘍細胞を移植した動物モデルで血管新生抑制、抗腫瘍効果が示された。

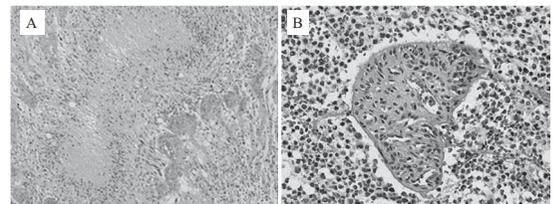


Fig.1. Histological findings of glioblastoma.

Note palisading along the necrosis area microvessel proliferation surrounding necrosis (A), and microvasculature along with vascular endothelial proliferation which resembles glomerulus in the kidney (B) on hematoxylin and eosin staining. Original magnification, X40 (A) and X100 (B).

その後さまざまな臨床治験を経て^{22)–24)}、2004年にアメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) より bevacizumab (以後 Bev) として薬事承認され、切除不能の進行大腸癌の肝臓転移に対して初めて治療効果が報告された。脳腫瘍に対しては、頭蓋内出血の有害事象が懸念され他の癌腫に比べ承認が遅れたものの、2009年再発神経膠腫に対して承認が得られた。本邦では2007年に進行大腸癌に承認されたことを皮切りに扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌、乳癌、卵巣癌に承認された。神経膠腫に対しては2013年に初発・再発双方に対して承認され、現在に至っている。なお、初発神経膠腫に対しても承認されているのは本邦のみである。

III. 抗VEGF抗体療法の治療成績・画像所見・治療反応/予後予測因子としてのバイオマーカーについて

1. 悪性神経膠腫に対するBev療法の治療成績および特長

国際共同第III相ランダム化プラセボ対照比較試験 (AVAglio, RTOG0825) において初発神経膠芽腫に対して放射線治療とテモゾロミドによる標準治療にBevを併用した臨床試験が行われた^{25) 26)}。両試験でBev併用群で共に無増悪生存機間 (PFS) の有意な延長を認めたと、全生存期間 (overall survival; OS) の中央値には有意差がないと結論された。PFSの延長がOSの延長に反映されなかった原因として crossover の影響が論評された。その後、初期治療後の再発病変に対して後治療が施されなかった症例のみを対象とした AVAglio 試験のサブ解析により、PFS同様OSにも有意差が認められたことが報告されており、Bevの上乗せ効果は示された²⁷⁾。

その後のサブ解析の結果をふまえて、初期治療によりPFSが有意に延長することに加え、従来の治療では得ることのなかった副次的ベネフィットとして、治療経過中の患者の生活の質 (Quality of life; QOL) が良好に維持されることと、脳腫瘍治療で汎用されるステロイドの使用を回避できるメリットが評価された。また従来の抗癌薬では再発進行病変によりターミナルステージとなった場

合にはその副作用が治療のメリットを上回るため治療を断念せざるを得なかったが、Bev治療は副作用が軽度であり、患者に苦痛を与えることなく、QOLの維持向上に貢献し、長期にわたり治療が安全に継続できることが特徴である。さらに後述の如く、Bevにより腫瘍組織内の微小環境を酸素化へ誘導するため、標準治療である放射線と抗癌薬 (テモゾロミド) を阻害することはない。1st line治療後の再発時の2nd line, 3rd lineの標準治療がない難治性腫瘍であることも加味され、悪性神経膠腫に対するBev治療については、世界中で唯一本邦のみ初発・再発症例の双方に対して使用が承認されている。

2. 悪性神経膠腫に対するBev療法の治療成績および画像所見

治療効果の評価法の1つとして画像所見がある。Bev治療により血管新生と血管透過性が抑制されるため造影効果と周囲の浮腫が消失する (Fig. 2)。しかし本治療は腫瘍細胞自体を標的とした治療でないため、画像上病変が消失しているように見えても実際は腫瘍が残存している可能性があるため Pseudoresponse と呼ばれる。Bev治療後の再発病変の画像所見は、造影と非造影パターンに分類される²⁸⁾。Nowosielskiらは画像所見の

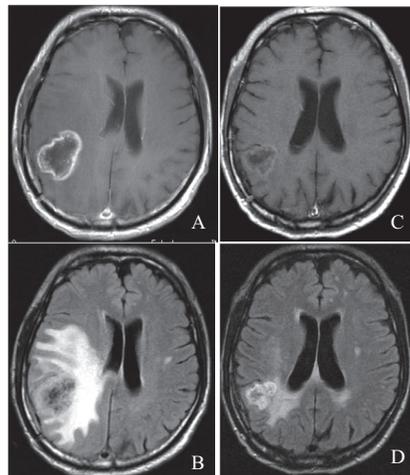


Fig.2. Magnetic resonance imaging (MRI) before and after bevacizumab therapy.

Axial view of MRI of gadolinium-enhanced T1-weighted image (A) and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) (B) demonstrate ring-like enhanced tumor (A) with expanding perifocal edema in the right temporal lobe (B). Two weeks after bevacizumab treatment, MRI of enhanced T1-weighted image (C) and FLAIR image (D) demonstrated the tumor and perifocal edema disappeared.

型をT2 diffuse, T2 circumscribed, cT1-flare up, non-responderの4つに分類し、OSを比較検討した²⁹⁾。T2 diffuse型が予後良好で、non-responder型の予後がもっとも不良であった。血管新生抑制療法により却って腫瘍の浸潤性を誘発することが知られているが、抗VEGF抗体療法により神経膠芽腫が浸潤するものの必ずしも予後不良ではないと考えられる。この報告は再発後の画像パターンによりBev治療の予後が予測できる可能性が示唆される。

従来、神経膠芽腫などの悪性腫瘍は造影病変の縮小の有無で治療効果を判定するMcDonald法で行っていたが、前述のごとく、再発時に非造影パターンを呈する場合もあるため、本治療法の画像検査による治療効果判定には、T2強調像やFLAIR (fluid attenuated inversion recovery), DWI (diffusion weighted image) 画像の所見が治療反応性や予後予測に有用であり、非造影画像も併せて評価する必要がある^{30) 31)}。こうしてBev治療後の画像所見の解釈をふまえて最近ではT2強調像やFLAIR画像所見に基づくRANO (radiological assessment neurooncology) の判定法が提唱されている³²⁾。

3. 腫瘍組織、体液中におけるVEGF濃度・発現レベルについて

抗VEGF抗体療法の標的はマクロファージや腫瘍細胞から分泌されるVEGFであり、VEGFが内皮細胞上のVEGF受容体への結合を拮抗することにより増殖シグナルの伝達が阻害され、内皮細胞増殖および血管透過性が抑制される。したがって、腫瘍組織におけるVEGFやその受容体の発現レベルが、本治療の効果予測因子の1つであると考えられる。Beckmanは神経膠腫を含む中枢神経系腫瘍におけるVPF/VEGFのmRNA発現レベルを初めて報告している³³⁾。血管新生を呈する髄膜腫や血管芽腫でも神経膠芽腫と同様にVPF/VEGFの発現が同定された。Takanoらは神経膠芽腫、神経膠腫、髄膜腫、転移性脳腫瘍、正常脳の組織内VEGF濃度を蛋白レベルで測定し、悪性神経膠芽腫がもっとも高値であったことを報告している³⁴⁾。またWeindelらは腫瘍嚢胞液中のVPF/VEGF濃度を初めて定量し、low grade gliomaに比べhigh grade gliomaの方が高濃度であった³⁵⁾。また神経膠腫細胞のVEGF、VEGF受容体 (flt-1, KDR) のmRNAの発現レベルも解析しているが、腫瘍細胞、嚢胞

液共に受容体発現は認められなかったことより、VPF/VEGFはparacrine効果を示すと結論している。近年神経膠腫細胞自身にもVEGFR2 (KDR-1) が発現している報告もあり、VEGFR2のシグナル伝達を阻害することにより神経膠腫細胞や神経膠腫幹細胞のアポトーシスが誘導されることからVPF/VEGFはautocrine効果も有する可能性がある^{36) 37)}。

以上の結果をふまえ、Bev治療の臨床治験において治療効果判定、予後予測因子としてVEGFおよびその受容体発現レベルとPFS, OSの相関について解析されたが、一定の見解が得られていないのが現状である³⁸⁾。腫瘍組織の微小環境がheterogeneityであることとサンプルの採取のタイミングが影響していることに加え、VEGFの血中半減期が短いため検体の取り扱いが煩雑であることも原因の1つと考えられる。

4. Bev治療後の病理組織学的所見

Bev治療前後において病理組織学的に腫瘍組織内の血管密度 (microvessel density), 内皮細胞のマーカー (CD34, factor VIII 関連抗原), VPF/VEGF, 受容体 (flt-1, KDR) を比較した検討は少ない。少なくとも脳腫瘍以外の他の癌腫では標準治療後に再発をきたした2nd, 3rd lineの治療としてbevacizumabが使用されるため、Bev治療後に手術が行われることは禁忌であるため、原則行われない。したがって治療後の病理組織学的所見やVEGFやその受容体の発現レベルを詳細については、大腸癌に対する内視鏡検査後生検時の病理組織所見を記述した報告があるに過ぎない³⁹⁾。悪性神経膠腫については、FischerらがBev治療前後に病理組織学的に腫瘍内血管密度、VEGF、内皮細胞のマーカー (CD43, D2-40) の発現レベルを比較検討し報告した⁴⁰⁾。Bevacizumab治療後には微小血管密度は低下していたが、VEGFの発現レベルには一定の見解を得られていない。

5. 治療反応性、予後予測因子に関するバイオマーカーについて

Bevの治療反応性、延命効果を予測するバイオマーカーとしてVEGF、可溶性 VEGFR1/R2を含め、浸潤性、低酸素で誘導される因子 (CA9, HIF-1 α) などが免疫染色で生命予後との関連について報告されている。これらが神経膠芽腫の予後不良因子そのものであることは知られているも

の、Bev治療の反応性や延命効果との関連については、治療前後でVEGFやVEGFR1/2の発現レベルに一定の見解が得られていないのが現状であり⁴⁰⁾、臨床上有用なバイオマーカーは現在のところ確立されていない。また血清VEGF値の効果予測因子としての有用性については癌腫により解釈が異なり一定の見解が得られていない。Bevを使用しない対照群を設定せずに解析がなされているため予測因子であるか否かは判断できない。

トレーサーの代謝されるパターンや取り込み能を比較し治療効果との関連を解析した報告も散見される。基本的には、腫瘍組織の酸素化が促進されたりや腫瘍組織の灌流が増大する（腫瘍血管の正常化がみられる）症例ではBev治療効果が得られる可能性が提唱されている³⁸⁾。トレーサーが腫瘍組織内から早期に消失する症例では、VEGFまたはVEGF受容体標的治療後のOSが延長している事実から、治療反応性や予後予測にPET検査が有用性であることが示唆される。

今後病理組織学的評価だけでなく、PETなどの画像所見を併せて総合的に評価することが必要であろう。

IV. Bev治療に関する新たな試みと展望

1. neoadjuvant chemotherapy

VEGF/VPFを高発現している悪性神経膠腫は、血管に富む易出血性腫瘍であり、脳腫脹をきたしていることは、摘出術を行う上で難渋する要因となる。そこでBevを術前投与する効用が考えられる。すなわちneoadjuvant chemotherapy (NAC)として術前投与することで腫瘍血管網の退縮による腫瘍塊の乏血作用および血管透過性の抑制による脳浮腫軽減作用を期待することができる (Fig. 3)。その結果、神経機能を司る重要な部位やすでに対側に浸潤している進行性病変の縮小効果が術前に期待できることに加え、脳腫脹が軽減するため脳に対する負担や術中出血量を減らし安全に摘出手術を行うことができ、大きなメリットがあると考えられる。脳ヘルニアをきたし緊急手術を要する症例では、時間的猶予ができ待機手術での対応も可能となる。また、Bevによる腫瘍組織の微小環境の変化、とくに腫瘍組織内の酸素化を促すため^{41) 42)}、

術後の放射線治療や抗癌薬治療の感受性が高くなり、局所および遠隔に再発をきたす悪性神経膠腫を長期にわたり再発予防でき、OSの延長に貢献できる可能性が期待される。

BevのNACで留意すべきことは、術後の創傷治癒遅延である。創傷治癒には血管新生が不可欠であり、VEGFおよびVEGFRが関与している。乳癌の生検症例で術後創傷治癒過程におけるVEGF/VEGFRの発現レベルの推移を検討した報告によると、術後2~4週目にこれらの発現がピークとなり、一過性であることが知られている⁴³⁾。Bevの半減期が20日であることをふまえ⁴⁴⁾、神経膠腫の開頭手術前後においてBev投与の有無による創傷治癒頻度を比較検討した報告によると⁴⁵⁾、Bev投与後に開頭手術を行う際には最低でも最終

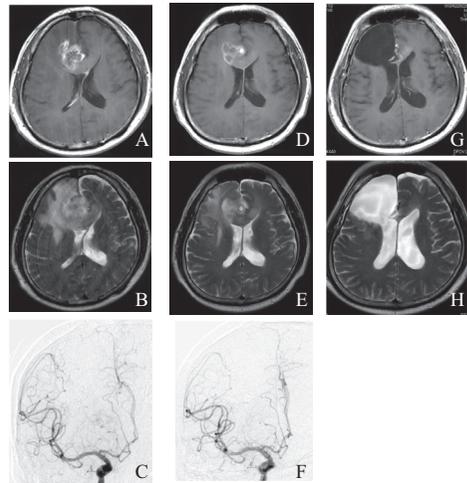


Fig.3. MRI and cerebral angiography before and after neoadjuvant therapy with bevacizumab.

Axial view of MRI of gadolinium-enhanced T1-weighted image (A) and T2-weighted image (B) before bevacizumab therapy showed the tumor with expanding focal edema in the right frontal lobe invading to the corpus callosum. Cerebral angiography of right carotid artery before bevacizumab therapy revealed hypervascular and anterior cerebral artery was deviated toward the contralateral side (“square shift” of the anterior cerebral artery) (C). Axial view of MRI of gadolinium-enhanced T1-weighted image (D) and T2-weighted image (E) after bevacizumab therapy by single administration revealed that the enhanced lesion and perifocal edema were remarkably regressed. Cerebral angiography after bevacizumab therapy revealed disappearance of the tumor stain and square shift demonstrating diminished tumor vascularity and mass effect (F). Subsequently, the patient underwent surgical operation following bevacizumab therapy. Postoperative MRI of gadolinium-enhanced T1-weighted image (G) and T2-weighted image (H) demonstrated that the tumor was totally removed.

投与日から4週間開けることが望ましいと述べられている⁴⁶⁾。腸管壁の薄い大腸の病変や再建術の必要な乳癌の場合は、Bev投与最終日から6週間を推奨している⁴⁷⁾。

我々は初発神経膠腫に対して初回手術前のBevの単回投与としてNACを行っている。術前投与から手術までの期間は3～4週間としている。その理由は、Bevによる腫瘍乏血効果がある程度残存していると思われる時期に腫瘍摘出術を行うことにメリットがあると考えられるからである。術後の創傷治癒については、術前に放射線や抗癌薬などの前治療の影響がない状況下でかつ、手術後のBev投与を術後3週間目以降に行えばBev投与間隔が最低でも6週間となるため、Bevの半減期を鑑みると創傷治癒機転への影響は少ないと考える。自験例を含め、6例にNACが施行されているが、創傷治癒を含む有害事象は1例もない⁴¹⁾。今後症例を蓄積し、治療の有効性・安全性を検証していく予定である。

2. 免疫治療との併用

VPF/VEGFは内皮細胞の増殖による血管新生の誘導と血管透過性亢進作用のみならず、副次的効果として腫瘍免疫監視機構を阻害することが知られている。VEGFには樹状細胞の分化誘導・増殖に対する抑制効果と制御性T細胞(Treg)の増殖促進作用も有する(Fig. 4)。Tregは免疫反応のブレーキ役であり、癌細胞が免疫監視機構から逃れるメカニズムの1つとなっている。Tregには

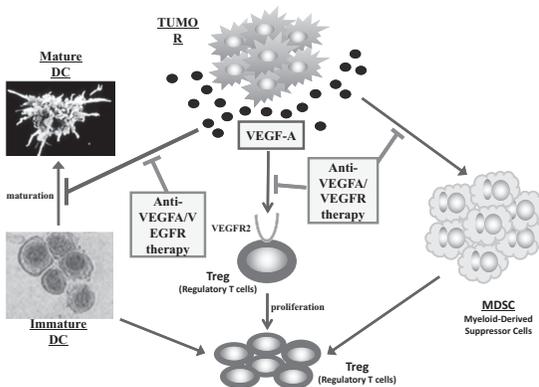


Fig.4. Impact of VEGF/VEGFR (VEGF receptor) targeted therapy on tumor-induced immunosuppression. Anti-VEGF/VEGFR therapy is expected to inhibit not only maturation of the dendritic cells but also proliferation of Treg and myeloid derived suppressor cells.

VEGFR2があり、VEGFに対して用量依存的に増殖する。すなわちVEGFおよびその受容体を標的にした治療は、Tregの抑制と樹状細胞の分化誘導・増殖を促すこととなり、腫瘍免疫効果増強の一助になる。そのため、抗VEGFR2抗体によりCD4、CD8陽性T細胞のうちTregのみが選択的に増殖が抑制される⁴⁸⁾。

VEGF受容体に対する抗体療法にて担癌患者の末梢血中のTregが低下することも大腸癌や腎癌の臨床治験で報告されている⁴⁸⁾⁻⁵¹⁾。

再発神経膠芽腫に対してVEGF受容体に対する抗体療法後に治療抵抗性となった患者末梢血から抽出した単球分画中のTregが増加しており、CD4、CD8陽性T細胞においてPD-1の発現が上昇していることも報告されている⁵²⁾。

またVEGFのノックアウトマウスモデルにて抗PD-1抗体による抗腫瘍効果が認められることも報告されている⁵³⁾。

さらに進行メラノーマ患者に対する抗CTLA-4抗体治療のOSは血清VEGF濃度が予後不良因子となっていることも報告されており⁵⁴⁾、以上の知見からVEGFは血管新生、血管透過性亢進作用のみならず、免疫チェックポイント阻害剤の治療効果予測因子になっているとともに、VEGFを阻害することで治療効果を高める可能性も示唆されている。以上の知見をふまえて、免疫チェックポイント阻害剤とBevの併用療法も欧米では臨床治験が進行中であり、その結果が待たれる⁵⁵⁾。

3. 腫瘍幹細胞への効果

近年、癌の発生のみならず治療の標的として腫瘍幹細胞が注目されている。病理組織所見であたかも腫瘍塊を彷彿させる微小血管構造から鑑みて、悪性神経膠腫では、腫瘍幹細胞から腫瘍細胞のみならず、腫瘍血管内皮細胞へも分化することが報告されている^{56) 57)}。VPF/VEGFを介して腫瘍幹細胞が血管新生を促進することが発見され⁵⁸⁾、抗VEGF抗体療法による抗血管新生作用を介して腫瘍幹細胞の維持に重要な役割を果たしていると考えられている血管ニッチの微小環境を破壊することにより、腫瘍の増殖を休止させる効果があることが期待されている⁵⁹⁾。腫瘍幹細胞の生物学的特性に対するVEGF/VPFの関与だけでなく、再発予防、治療抵抗性病変に対する抗VEGF療法の役

割を理解する上で大切な知見であると考えられる。

4. 今後の展望

VEGF/VPFは癌組織の維持に不可欠であり、酸素化を含む微小環境および免疫学的寛容状態に多大な影響を及ぼす因子であることが明らかになり、治療の標的として注目されるようになった。従来の抗癌薬の概念とはまったく異にするため、抗VEGF抗体療法の位置づけや他剤との併用療法の留意点、また治療効果判定法などにはまだ未解決な問題も山積している。

今後1つ1つの症例を積み重ね、本治療の効用、ピットフォールを基礎的・臨床の見地から広い視点で把握していく必要があるだろう。

本稿の内容は、第20回脳腫瘍レビュー（2015年6月東京）と第36回日本脳神経外科コンgres（2016年5月大阪）で講演した。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :
本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Eng J Med.* 1971; 285: 1182-6.
- Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, Perruzzi CA, Harvey VS, Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 1983; 219: 983-5.
- Dvorak AM, Kohn S, Morgan ES, Fox P, Nagy JA, Dvorak HF. The vesiculo-vacuolar organelle (VVO): a distinct endothelial cell structure that provides a transcellular pathway for macromolecular extravasation. *J Leukoc Biol.* 1996; 59: 100-15.
- Dvorak HF, Brown LF, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *Am J Pathol.* 1995; 146: 1029-39.
- Nagy JA, Masse EM, Herzberg KT, Meyers MS, Yeo KT, Yeo TK, et al. Pathogenesis of ascites tumor growth: vascular permeability factor, vascular permeability, and ascites fluid accumulation. *Cancer Res.* 1995; 55: 360-8.
- Nagy JA, Meyer MS, Masse EM, Hertzberg KT, Dvorak HF. Pathogenesis of ascites tumor growth: fibrinogen influx and fibrin accumulation in tissues lining the peritoneal cavity. *Cancer Res.* 1995; 55: 369-75.
- Nagy JA, Morgan ES, Herzberg KT, Manseau EJ, Dvorak AM, Dvorak HF. Pathogenesis of ascites tumor growth: angiogenesis, vascular remodeling, and stroma formation in the peritoneal lining. *Cancer Res.* 1995; 55: 376-85.
- Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science.* 1989; 246: 1306-9.
- Keck P, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science.* 1989; 246: 1309-12.
- Plate KH, Breier G, Weich HA, Risau W. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature.* 1992; 359: 845-8.
- Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature.* 1992; 359: 843-5.
- Mukhopadhyay D, Tsiokas L, Sukhatme VP. Wild-type p53 and v-Src exert opposing influences on human vascular endothelial growth factor gene expression. *Cancer Res.* 1995; 55: 6161-5.
- Wizigmann-Voos S, Breier G, Risau W, Plate KH. Up-regulation of vascular endothelial growth factor and its receptors in von Hippel-Lindau disease-associated and sporadic hemangioblastomas. *Cancer Res.* 1995; 55: 1358-64.
- Gnarra JR, Zhou S, Merrill MJ, Wagner JR, Krumm A, Papavassiliou E, et al. Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor mRNA by the product of the VHL tumor suppressor gene. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93: 10589-94.
- Iliopoulos O, Levy AP, Jiang C, Kaelin WG Jr, Goldberg MA. Negative regulation of hypoxia-inducible gene by the von Hippel-Lindau protein. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996; 93: 10595-9.
- Siemeister G, Weindel K, Mohrs K, Barleon B, Martiny-Baron G, Marme D. Reversion of deregulated expression of vascular endothelial growth factor in human renal carcinoma cells by von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *Cancer Res.* 1996; 56: 2299-301.
- Fukumura D, Xu L, Chen Y, Gohongi T, Seed B, Jain RK. Hypoxia and acidosis independently up-regulate vascular endothelial growth factor transcription in brain tumors in vivo. *Cancer Res.* 2001; 61: 6020-4.
- Heiss JD, Papavassiliou E, Merrill MJ, Nieman L, Knightly JJ, Walbridge S, et al. Mechanism of dexamethasone suppression of brain tumor-associated vascular

- permeability in rats. *J Clin Invest.* 1996; 98: 1400–8.
- 19) Machein MR, Kullmer J, Ronicke V, Machein U, Krieg M, Damert A, et al. Differential downregulation of vascular endothelial growth factor by dexamethasone in normoxic and hypoxic rat glioma cells. *Neuropathol Applied Neurobiol.* 1999; 25: 104–12.
 - 20) Pal S, Datta K, Mukhopadhyay D. Central role of p53 on regulation of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor (VPF/VEGF) expression in mammary carcinoma. *Cancer Res.* 2001; 61: 6952–7.
 - 21) Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature.* 1993; 362: 841–3.
 - 22) Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Eng J Med.* 2003; 349: 427–34.
 - 23) Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med.* 2004; 350: 2335–42.
 - 24) Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 4722–9.
 - 25) Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Eng J Med.* 2014; 370: 699–708.
 - 26) Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Eng J Med.* 2014; 370: 709–22.
 - 27) Chinot OL, Nishikawa R, Mason W, Henriksson R, Saran F, Cloughesy T, et al. Upfront bevacizumab may extend survival for glioblastoma patients who do not receive second-line therapy: an exploratory analysis of AVAglio. *Neuro Oncol.* 2016; 18: 1313–8.
 - 28) Iwamoto FM, Abrey LE, Beal K, Gutin PH, Rosenblum MK, Reuter VE, et al. Patterns of relapse and prognosis after bevacizumab failure in recurrent glioblastoma. *Neurology.* 2009; 73: 1200–6.
 - 29) Nowosielski M, Wiestler B, Goebel G, Hutterer M, Schlemmer HP, Stockhammer G, et al. Progression types after antiangiogenic therapy are related to outcome in recurrent glioblastoma. *Neurology.* 2014; 82: 1684–92.
 - 30) Nowosielski M, Recheis W, Goebel G, Guler O, Tinkhauser G, Kostron H, et al. ADC histogram predict response to anti-angiogenic therapy in patients with recurrent high-grade glioma. *Neuroradiology.* 2011; 101: 319–23.
 - 31) Schwab C, Greschus S, Seifert M, Waha A, Blasius E, Rasch K, et al. FLAIR-only progression in bevacizumab-treated relapsing glioblastoma does not predict short survival. *Oncology.* 2013; 85: 191–5.
 - 32) Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 1963–72.
 - 33) Berkman R, Merrill MJ, Reinhold WC, Monacci WT, Saxena A, Clark WC, et al. Expression of the vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor gene in central nervous system neoplasms. *J Clin Invest.* 1993; 91: 153–9.
 - 34) Takano S, Yoshii K, Kondo S, Suzuki H, Maruno T, Shirai S, et al. Concentration of vascular endothelial growth factor in the serum and tumor tissue of brain tumor patients. *Cancer Res.* 1996; 56: 2185–90.
 - 35) Weindel K, Moringlane JR, Marme D, Weich HA. Detection and quantification of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in brain tumor tissue and cyst fluid: The key to angiogenesis? *Neurosurgery.* 1994; 35: 439–48.
 - 36) Knizetova P, Ehrmann J, Hlobilkova A, Vancova I, Kalita O, Kolar Z, et al. Autocrine regulation of glioblastoma cell cycle progression, viability and radioresistance through the VEGF-VEGFR2 (KDR) interplay. *Cell Cycle.* 2008; 7: 2553–61.
 - 37) Hamarlik P, Lathia JD, Rasmussen R, Wu Q, Bartkova J, Lee M, et al. Autocrine VEGF-VEGFR2-Neuropilin-1 signaling promotes glioma stem-like cell viability and tumor growth. *J Exp Med.* 2012; 209: 507–20.
 - 38) Lu-Emerson C, Duda DG, Emblem KE, Taylor JW, Gerstner ER, Loeffler JS, et al. Lessons from anti-vascular endothelial growth factor and anti-vascular endothelial growth factor receptor trials in patients with glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 1197–213.
 - 39) Willet CG, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, Munn LL, Tong RT, et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med.* 2004; 10: 145–7.
 - 40) Fischer I, Cunliffe CH, Boilo RJ, Raza S, Monoky D, Chiriboga L, et al. High-grade glioma before and after treatment with radiation and avastin: Initial observation. *Neuro-Oncol.* 2008; 10: 700–8.
 - 41) Tamura R, Tanaka T, Miyake K, Tabei Y, Ohara K, Sampetean O, et al. Histopathologic investigation of glioblastomas resected under bevacizumab treatment.

- Oncotarget. 2016; 7: 52423–35.
- 42) DeLay M, Jahangiri A, Carboneil WS, Hy YL, Tsao S, Tom MW, et al. Microarray analyses verifies two distinct phenotypes of glioblastomas resistant to antiangiogenic therapy. *Clin Cancer Res.* 2012; 18: 2930–42.
- 43) Kumar I, Staton CA, Cross SS, Reed MW, Brown NJ. Angiogenesis, vascular endothelial growth factor and its receptors in human surgical wounds. *Br J Surg.* 2009; 96: 1484–91.
- 44) Lu JF, Bruno R, Eppler S, Novotny W, Lum B, Gaudreault J. Clinical pharmacokinetics of bevacizumab in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008; 62: 779–86.
- 45) Clark AJ, Butowski NA, Chang SM, Prados MD, Clarke J, Polley MY, et al. Impact of bevacizumab chemotherapy on craniotomy wound healing. *J Neurosurg.* 2011; 114: 1609–16.
- 46) Abrams DA, Hanson JA, Brown JM, Hsu FP, Delashaw JB Jr, Bota DA. Timing of surgery and bevacizumab therapy in neurosurgical patients with recurrent high grade glioma. *J Clin Neurosci.* 2015; 22: 35–9.
- 47) Bose D, Meric-Bernstam F, Hofstetter W, Reardon DA, Flaherty KT, Ellis LM. Vascular endothelial growth factor targeted therapy in the perioperative setting implication for patient care. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 373–82.
- 48) Terme M, Pemot S, Marcheteau E, Sandoval F, Benhamouda N, Colussi O, et al. VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2012; 73: 539–49.
- 49) Adotevi O, Pere H, Ravel P, Haicheur N, Badoual C, Merillon N, et al. A decrease of regulatory T cells correlates with overall survival after sunitinib-based antiangiogenic therapy in metastatic renal cancer patients. *J Immunother.* 2010; 33: 991–8.
- 50) Desar IME, Jacob JFM, Hulsbergen-vanderKaa CA, Oyen WJG, Mulders PFA, van der Graaf WTA, et al. Sorafenib reduced the percentage of tumour infiltrating regulatory T cells in renal cell carcinoma patients. *Int J Cancer.* 2011; 129: 507–12.
- 51) Finke JH, Rini B, Ireland J, Rayman P, Richmond A, Golshayan A, et al. Sunitib reverses type-1 immune suppression and decreases T-regulatory cells in renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res.* 2008; 14: 6674–82.
- 52) Du Four S, Maenhout SK, Benteyn D, De Keersmaecker B, Duerinck J, Thielemans K, et al. Disease progression in recurrent glioblastoma patients treated with the VEGFR inhibitor axitinib is associated with increased regulatory T cell numbers and T cell exhaustion. *Cancer Immunol Immunother.* 2016; 65: 727–40.
- 53) Voron T, Colussi O, Marcheteau E, Pernot S, Nizard M, Pintet AL, et al. VEGF-A modulates expression of inhibitory checkpoints on CD8+ T cells in tumors. *J Exp Med.* 2015; 212: 139–48.
- 54) Yuan J, Zhou J, Dong Z, Tandon S, Kuk D, Panageas KS, et al. Pretreatment serum VEGF is associated with clinical response and overall survival in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Cancer Immunol Res.* 2014; 2: 127–32.
- 55) Ott P, Hodi FS, Buchbinder EI. Inhibition of immune checkpoints and vascular endothelial growth factor as combination therapy for metastatic melanoma: an overview of rationale, preclinical evidence, and initial clinical data. *Front Oncol.* 2015; 5: 202.
- 56) Gilbertson R, Rich JN. Making a tumour's bed: glioblastoma stem cells and the vascular niche. *Nat Rev.* 2007; 7: 733–6.
- 57) Ricci-Vitiani L, Pallini R, Biffoni M, Todaro M, Invernici G, Cenci T, et al. Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells. *Nature.* 2010; 468: 824–8.
- 58) Bao S, Wu Q, Sathornsumetee S, Hao Y, Li Z, Hjelmeland AB, et al. Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor. *Cancer Res.* 2006; 66: 7843–8.
- 59) Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, Hogg TL, Fuller C, Hamner B, et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer Cell.* 2007; 11: 69–82.