

プロシーディング (第4回徳島医学会賞受賞論文)

ヒト肺癌細胞による癌性胸水形成における VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) の意義

矢野 聖二¹, 軒原 浩¹, 三木 豊和¹, 西岡 安彦¹,
Isaiah J. Fidler², 曾根 三郎¹

¹徳島大学医学部第三内科

²MD アンダーソン癌センター癌生物学教室

(平成12年4月25日受付)

癌性胸水は進行癌に見られる重篤な病態であるが、その機序は解明されていない。VEGF/VPF (Vascular Permeability Factor) は腹水発症の重要な役割を担っている。今回、肺癌細胞の癌性胸水モデルにおいて VEGF の関与を検討し、さらに VEGF を分子標的とした新規治療法の効果を検討した。

方法と結果

VEGF 高発現性のヒト肺腺癌株 PC14PE 6 と低発現性の扁平上皮癌株 H226 をヌードマウスの尾静脈 (i.v.) または胸腔内 (i.t.) に接種した。投与経路に関わらず両株は肺または胸腔内に多数結節を形成したが、PC14PE 6 を接種したマウス (i.v. 及び i.t.) にのみ大量の血性癌性胸水が形成された。その胸水中には高濃度の VEGF が検出され横隔膜血管透過性亢進も認められた。胸水形成

における VEGF の関与を直接示すため H226 に VEGF 遺伝子導入を行い、生物活性を有する VEGF 蛋白を強発現する H226/V165 を得た。H226, Neo コントロール, H226/V165 を投与した場合、胸腔内の結節形成に差はなかったが、H226/V165 を接種したマウスにのみ大量の血性胸水が形成された。PC14PE 6 を用いた (i.v.) 胸水モデルにおいて、VEGF 受容体チロシンキナーゼリン酸化阻害剤 (PTK787; Novartis) 治療は肺転移形成を抑制しなかったが、血管透過性抑制を介して胸水発症を有意に抑制した。

結 語

VEGF は血管透過性亢進を介し癌性胸水発症を制御しており、癌性胸水コントロールに VEGF/VPF 及びその受容体を標的とした治療の有用性が示唆された。

Role of vascular endothelial growth factor in the formation of malignant pleural effusion

*Seiji Yano*¹, *Hiroshi Nokihara*¹, *Toyokazu Miki*¹, *Yasuhiko Nishioka*¹, *Isaiah J. Fidler*²,
and *Saburo Sone*¹

¹ *Third Department of Internal Medicine, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan ; and* ² *Department of Cancer Biology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, U.S.A.*

SUMMARY

The purpose of this study was to determine the molecular mechanisms that regulate the pathogenesis of malignant pleural effusion (PE) associated with advanced stage human non-small cell lung cancer. Intravenous injection of human PC14PE6 (adenocarcinoma) or H226 (squamous cell carcinoma) cells into nude mice yielded numerous lung lesions. PC14 PE6 lung lesions invaded the pleura and produced PE containing a high level of vascular endothelial growth factor (VEGF)/vascular permeability factor (VPF), resulting in vascular hyperpermeability in the thoracic cavity. Lung lesions produced by H226 cells were confined to the lung parenchyma and did not induce PE. The expression of VEGF/VPF mRNA and protein by the cell lines directly correlated with PE formation. Transfection of H226 cells with either sense-VEGF 165 or sense-VEGF 121 genes did not increase cell invasion into the pleura nor induce formation of PE. However, the injection of the VEGF/VPF-transfected H226 cells into the pleural space resulted in induction of vascular hyperpermeability and PE, indicating that the production of malignant PE requires tumor cells to invade the pleura and express high levels of VEGF/VPF. Therefore, targeting these steps may control malignant PE in lung cancer patients. PTK787, an inhibitor of VEGF/VPF receptor tyrosine kinase phosphorylation, does not affect the *in vitro* proliferation of PC14PE6 cells. Oral feeding with PTK787 significantly reduced the formation of PE, but not the number of lung lesions of PC14PE6 cells. Furthermore, treatment with PTK787 significantly suppressed vascular hyperpermeability of PE-bearing mice, suggesting that PTK787 reduced PE formation mainly by inhibition of vascular permeability. Therefore, the VEGF/VPF receptor tyrosine kinase inhibitor PTK787 could be useful clinically for the control of malignant PE in lung cancer patients.

Key words : VEGF, pleural effusion, angiogenesis, permeability, tyrosine kinase phosphorylation inhibitor

備考：受賞対象となった研究内容は現在，他誌に投稿中のため，本誌編集委員会は徳島医学会賞贈与規程第2条「本賞は本会において優れた研究を発表し，かつ受賞後速やかに四国医学雑誌にその研究成果を原著，総説，プロシーディング等論文として発表する本会会員に授与する」にのっとりプロシーディングとして受理しました。