

大腸がん治療における抗 VEGF 治療の意義

東北大学医学系研究科臨床腫瘍学分野 川上尚人

大腸がんの治療は多岐にわたり、個別化医療の進展により患者ごとの最適な治療戦略が模索されている。その中で、抗 VEGF 治療は転移性大腸がんにおいてもっとも成功した分子標的薬であり、重要な選択肢として位置づけられている。VEGF（血管内皮細胞増殖因子）は腫瘍の血管新生を促進し、腫瘍の成長および転移において中心的な役割を果たすため、VEGF を標的とした治療は腫瘍の成長を抑制するために極めて有効である。抗 VEGF 治療の基本的な作用は、腫瘍への酸素や栄養供給を担う新しい血管の形成を阻害することにより、腫瘍の進行を抑える点にある。

抗 VEGF 治療のもう一つの重要な側面として、腫瘍微小環境（TME）に対する影響が挙げられる。腫瘍は、免疫系から逃れるために免疫抑制的な環境を形成するが、VEGF はこの免疫抑制環境の維持に寄与している。抗 VEGF 治療は、TME における免疫抑制を緩和し、T 細胞などの免疫細胞が腫瘍内に浸潤しやすくなることが示唆されている。このため、抗 VEGF 治療は免疫チェックポイント阻害剤との併用においても有望視されており、腫瘍免疫の回復を通じた新たな治療戦略の一環として位置づけられている。

また抗 VEGF 治療には、治療中断後に一時的に血管新生因子の急激な上昇が起こる「フレア現象」と呼ばれる問題も指摘されている。この現象は、治療中断により腫瘍血管新生が再度活発化し、腫瘍の増殖や転移が促進されるリスクをもたらす可能性があり、抗 VEGF 治療は可能な限り継続的に行われるべきと考えられている。Bevacizumab をはじめとする抗 VEGF 薬は、一次治療のみならず、後方ラインにおいても長期的な効果を発揮しており、治療全体を通じて血管新生の抑制を継続することが患者の予後改善に寄与することが期待される。

後方ラインでの治療としては、VEGF 受容体（VEGFR）を標的としたマルチキナーゼ阻害剤である regorafenib が使用されているが、近年、新たに fruquintinib が加わったことで、VEGF 経路のさらなる抑制が可能となっている。Fruquintinib は、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3 を選択的に阻害し、腫瘍に対する血管新生抑制効果を持続的に発揮するため、後方ラインでの使用においても全生存期間（OS）の延長が期待される。

抗 VEGF 治療は大腸がん治療における重要な治療法の一つであるが、その効果を最大限に引き出すためには、患者ごとの腫瘍特性に応じた治療戦略が求められる。たとえば大腸がんは、Consensus Molecular Subtypes（CMS）という分子プロファイルに基づき、4つのサブ

タイプに分類されるが、その中でも CMS4 型は血管新生が活発であり、VEGF を標的とした治療に対して特に効果が高いことが知られている。CMS4 型は腫瘍の間質が高度に活性化し、線維化が進行している特徴を持つため、血管新生を阻害することにより、腫瘍の進展を抑えることができるとされる。CMS 分類やその他の分子プロファイルに基づいた個別化医療を推進することで、抗 VEGF 治療が最も適した患者に提供され、治療成績の向上が期待される。今後も VEGF 経路を標的とした治療の発展と、他の治療法との併用により、転移性大腸がんにおける予後改善に貢献できると考えられる。