

抗体医薬品による治療と診断

山本 要

IRYO Vol. 65 No. 6 (313-319) 2011

要旨

癌や免疫疾患のような難治性疾患に対するモノクローナル抗体を用いた治療の有用性と安全性が臨床で実証されたことから、欧米をはじめ世界各国で抗体療法に対する注目が高まっている。抗体医薬品は分子標的薬の一つであり、標的分子に対する特異的な作用が期待されることから、個別化医療への応用が期待されてきた。しかし、抗体療法の治療効果は標的分子の発現レベルだけでなく、個々の患者の臨床状態や遺伝学的背景などにも大きく依存することが明らかとなってきた。そのため、現在多くの研究機関で抗体医薬品に対する患者の感受性を規定し、効果予測を可能とする新規バイオマーカーの研究が進められている。抗体医薬品をより有効かつ安全に治療に用いるためには有効性と安全性に関連する新たな診断マーカーの研究・開発が必須であり、今後の抗体療法は診断と治療が両輪となって発展していくことが期待される。

キーワード 抗体医薬品, 臨床効果, 診断

はじめに

近年、モノクローナル抗体が難治性疾患に対する治療薬として有用な分子であることが改めて認識され、欧米をはじめ世界各国で抗体医薬品に対する注目が高まっている。国内においても、癌や関節リウマチなど様々な難治性疾患に対する抗体医薬品が続々と臨床の場に登場している。本稿では癌の抗体療法を中心に、抗体医薬品による治療効果と副作用について標的分子診断による患者選択の視点も踏まえて紹介したい。

抗体医薬品の誕生

抗体療法の治療への応用は、1890年に Emil Adolf von Behring と北里柴三郎らがウサギやヒツジなどで破傷風やジフテリアに対する抗血清をつくることに成功し、それが他の動物にも有効であることを示したことで血清療法^{さかのほ}の道を開いたことに遡る。ジフテリアや破傷風に対する受動免疫の成立を示した本発見は、当時画期的な大発見であり新規治療法としての可能性が期待された。その後、抗体療法の臨床への本格的な導入は、1970年代の Köhler と Milstein によるマウス脾臓の B 細胞とミエローマ

中外製薬株式会社 鎌倉研究所 育薬研究部 がん領域グループ
別刷請求先：山本 要 中外製薬株式会社 鎌倉研究所 育薬研究部 がん領域グループ
〒247-8530 神奈川県鎌倉市梶原200番地
(平成22年6月29日受付, 平成23年3月11日受理)
Antibody Medicine : Diagnosis and Treatment
Kaname Yamamoto, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Product Research Dept.
Key Words : antibody medicine, clinical effect, diagnosis

細胞とのハイブリドーマを用いたマウスモノクローナル抗体作成技術の確立に端を発し¹⁾、1980年代には抗原に特異的な抗体を *in vitro* で大量産生することが可能となり、抗体療法の臨床応用への期待が高まった。ところが、異種蛋白質であるマウス抗体をヒトに繰り返し投与することで抗原抗体反応が惹起され、高頻度にヒト抗マウス抗体が出現し、多くの患者でアナフィラキシーをはじめ重篤なアレルギー反応が確認された。また、抗体の血中半減期も短く期待されたような臨床成果は得られなかった。このような経緯から、モノクローナル抗体の臨床応用は、1986年にFDAで承認された抗CD3抗体（OKT-3マウスモノクローナル抗体）投与による臓器移植時の拒絶反応抑制やHLA不一致骨髄移植に用いられるにとどまり、抗体療法の実用化は暗礁に乗り上げた。

一方、1970年代に開発された遺伝子組換え技術はその後急速に進歩し、1986年にWinterらによってCDR Graftingと称されたマウス抗体のヒト化技術が考案された²⁾。1990年代半ばにはマウス抗体の抗原結合部位である抗体可変領域遺伝子が明らかにされ、ヒト抗体定常領域遺伝子と遺伝子工学的に結ぶことで、ついに遺伝子組換え医薬品であるマウス-ヒトキメラ抗体の作製が可能となった³⁾。こうしてBehringと北里らが血清療法を道を開いてから長年暗礁に乗り上げていた抗体療法が、再び脚光をあびることとなった。癌治療において先陣を切って臨床の場に登場したキメラ抗体医薬品はCD20抗原を標的とするリツキシマブであるが、CD20陽性非ホジキンリンパ腫に対する優れた臨床効果が明らかとなり⁴⁾、1997年にFDAで承認された。その後抗体医薬品の研究開発は急速に進み、マウス可変領域の抗原性を軽減するためにヒト化抗体が開発され、現在では完全ヒト型抗体も実用化に至っている。2000年代にはリウマチのような重篤な慢性疾患に対する抗体医薬品が開発されるに至り、これまでにUS/EUで承認された抗体医薬品は20種類以上となった。表に示したように現在国内でも癌を中心に10種類以上の抗体医薬品が承認されている。

抗体医薬品の特徴

1. 抗体の構造と抗体医薬品の設計

抗体（免疫グロブリン）は軽鎖・重鎖の2対のポリペプチド鎖からなる構造をしており、Fab (Frag-

ment, antigen binding) 領域とFc (Fragment, crystallizable) 領域からなる。Fab領域のうち先端に近い半分はアミノ酸配列が多様性に富む可変領域であり、可変領域以外のFab領域とFc領域はアミノ酸配列が一定な定常領域である。哺乳類の抗体は構造の違いによりIgG、IgM、IgA、IgEおよびIgDの5種類に分類される。医薬品に使用される抗体であるIgGは重鎖の γ 鎖の種類によってさらにIgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄の4つのアイソタイプに分類され、各抗体が惹起する抗体依存性細胞障害活性（ADCC→320pを参照）や補体依存性細胞障害活性（CDC→320pを参照）の活性強度が異なることが知られている。IgG₃とIgG₁は、IgG₂やIgG₄に比べFc γ レセプターに対する親和性が強くエフェクター細胞を介したADCC活性が高く、またCDC活性はIgG₃、IgG₁>IgG₂の順に高いことが報告されているが⁵⁾、IgG₃は血中半減期が約1週間と他のアイソタイプに比べて短いため抗体医薬品としてはIgG₁が多く用いられている⁵⁾。

抗体医薬品の開発当初は、選択した抗体のマウス由来抗原性を軽減するために、前項で述べたようにマウス抗体可変領域遺伝子とヒト抗体定常領域遺伝子を遺伝子工学的につなぐことでキメラ型抗体が設計された。定常領域をヒトIgG₁に変換することで全領域の約70%がヒト由来となり、オリジナル抗体に比べて抗原性が大幅に減少し、血中濃度を長く保つことが可能と考えられる。リツキシマブはこのようなコンセプトのもとで設計されたキメラ型モノクローナル抗体の一つである。

しかし、キメラ抗体においてもマウス可変領域由来の抗原性は残っており、投与後にヒト抗キメラ抗体（human anti-chimeric antibodies：HACA）が一部の患者に出現することがわかってきた。B細胞抑制作用を有するリツキシマブではHACA出現頻度は非常に低いものの⁶⁾、アブシキシマブ（抗GP II b/III aキメラ抗体：血小板凝集抑制・心筋梗塞治療薬1995年FDA承認）やインフリキシマブ（抗TNF α キメラ抗体：関節リウマチ治療薬2003年国内追加承認）を投与した患者において比較的高頻度にHACAの出現が報告されている⁷⁾⁸⁾。そこで、マウス抗体可変領域のうち直接抗原との結合に関わる部分、すなわち超可変領域以外の領域を遺伝子レベルで改変する研究が進み、抗原との結合性が低下しないようにヒト型化することが可能となった。このような手法によってアミノ酸配列の95%以上をヒト

表 主な抗体医薬品の標的分子および適応疾患一覧

一般名	製品名	タイプ	標的分子	国内承認の適応症
リツキシマブ	リツキサン	キメラ	CD20	CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫 インジウム (^{111}In) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液及びイットリウム (^{90}Y) イブリツモマブ チウキセタン (遺伝子組換え) 注射液投与の前投与
イブリツモマブ チウキセタン	ゼヴァリン	マウス	CD20	CD20陽性の再発又は難治性の下記疾患 低悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫, マントル細胞リンパ腫
ゲムツズマブオゾガマイシン	マイロターグ	ヒト化	CD33	再発又は難治性のCD33陽性の急性骨髄性白血病
トラスツズマブ	ハーセプチン	ヒト化	HER2	HER2過剰発現が確認された転移性乳癌 HER2過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法 HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌
ベバシズマブ	アバスチン	ヒト化	VEGF	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌, 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
ラニビズマブ	ルセンティス	ヒト化 (Fab断片)	VEGF	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症
セツキシマブ	アービタックス	キメラ	EGFR	EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 (本剤の使用に際してはKRAS遺伝子変異の有無を考慮した上で、適応患者の選択を行うこと)
パニツムマブ	ベクティビックス	ヒト型	EGFR	KRAS遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
インフリキシマブ	レミケード	キメラ	TNF- α	1. 既存治療で効果不十分な下記疾患: 関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む), ペーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎, 尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症, 強直性脊椎炎 2. 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限り): 中等度から重度の活動期にある患者, 外瘻を有する患者 3. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療 (既存治療で効果不十分な場合に限り)
アダリムマブ	ヒュミラ	ヒト型	TNF- α	1. 既存治療で効果不十分な下記疾患: 関節リウマチ, 尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 強直性脊椎炎 2. 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法 (既存治療で効果不十分な場合に限り)
トシリズマブ	アクテムラ	ヒト化	IL-6R	1. 既存治療で効果不十分な下記疾患: 関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む), 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎, 全身型若年性特発性関節炎. 2. キャッスルマン病に伴う諸症状及び検査所見 (C反応性蛋白高値, フィブリノゲン高値, 赤血球沈降速度亢進, ヘモグロビン低値, アルブミン低値, 全身倦怠感) の改善. ただし, リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る.

2011年6月現在

IgG₁由来にした抗体医薬品の代表的なものに HER 2 に対する抗体であるトラスツズマブ（乳癌治療薬）がある。現在では超可変領域をヒト型化する研究開発も進み、パニツムマブ（抗 EGFR 抗体：結腸・直腸癌治療薬）のような完全ヒト型抗体も臨床の場に登場してきた。

2. 抗体医薬品の生産

抗体医薬品開発の共通課題としてコストの問題がある。1980年代は培養液 1l に対し数百 mg 程度であった生産量も、2000年に 2 g/l、現在では 5 g/l まで生産性が向上している。培養液や精製用カラムの改良により近い将来には 10g/l までのびると予想されているが、抗体医薬品の投与量はサイトカインなどのバイオ医薬品に比較してはるかに多いため、コスト改善に向けた検討は抗体医薬品の開発において今後も重要な課題の一つである。

3. 抗体療法の作用機序

抗体医薬品は標的分子に対するきわめて高い特異性から分子標的薬剤としての特徴を有している。その作用は標的分子に結合することからはじまるが、以下に示す幾つかの作用機序が単独あるいは重なって効果を示すと考えられている。

- ①標的分子であるリガンドに結合することでリガンドと受容体との結合を阻害し標的細胞内のシグナル伝達を抑制
- ②標的分子である細胞表面上の受容体に結合することでリガンドと受容体の結合を阻害し標的細胞内のシグナル伝達を抑制
- ③標的分子である細胞表面上の受容体に結合することで標的細胞内のシグナル伝達を促進
- ④細胞表面上の標的分子への結合による細胞死（アポトーシス）誘導や細胞機能の調節
- ⑤細胞表面へ結合した抗体により惹起される補体依存性細胞障害活性（CDC）および抗体依存性細胞障害活性（ADCC）による細胞障害
- ⑥細胞表面へ結合した抗体標識毒素や放射性物質等による細胞障害（ミサイル療法）

上述の主たる作用機序のうち①の場合は、抗体が直接標的細胞に作用するのではなく、リガンドへ結合することにより間接的に標的細胞へ作用し、②-⑥では標的分子を発現している標的細胞に対して選択的な作用を示すと考えられる。

4. 抗体療法の副作用

従来の化学療法剤は、程度の差はあるものの正常細胞と癌細胞のどちらにも作用するため、抗癌剤の開発にあたっては癌細胞の薬剤感受性が正常細胞の薬剤感受性に比べて高いものが選択されてきた。しかし、分子標的薬剤は標的細胞の特定の分子に対してデザインされた薬剤であるために、正常細胞に対する影響が少なく、脱毛、悪心、嘔吐、消化管障害および血液毒性など従来の化学療法で頻繁に認められる副作用が少ないことが特徴とされている。抗体医薬品も分子標的治療薬の一つであるが、チロシンキナーゼ阻害薬などと比べて標的分子への特異性が高く、標的抗原が正常細胞に発現していない、もしくは発現レベルが非常に低いため、副作用の少ない優れた治療効果が期待されるが、抗体療法においてもそれぞれ特徴的な副作用が報告されている。たとえば、抗体医薬品の投与後は抗原の種類とは関係なく早期に infusion reaction をおこすといった特徴的な副作用がある⁹⁾。症状は発熱、関節痛、発疹、呼吸困難、頻脈、血圧低下などであり、通常は投与から 2 時間以内に発現する。Infusion reaction は適切な治療を行えば管理可能であるが、それ以外に HACA の出現など抗体医薬品に特徴的な毒性プロファイルが報告されており注意が必要である。

5. 抗体療法の臨床効果

抗体医薬品はそれぞれの疾患に特有の標的分子に対して設計されており、疾患の特徴に合った治療が期待されている。抗体療法の治療効果は患者の標的分子の発現レベルによって予想できると考えられてきたが、実際には必ずしも標的分子の発現レベルだけで決まるわけではなく、個々の患者によって効果や副作用が異なることが明らかとなってきた。前項で述べたように、多くの抗体医薬品は多岐にわたる作用機序が重なって効果を示すと考えられており、標的分子の発現レベルだけでなく患者の臨床状態や遺伝学的背景などにも大きく依存することがわかってきた。そのため、現在多くの研究機関で個々の患者の抗体医薬品に対する感受性を規定し、効果予測を可能とするバイオマーカーの研究が進められている。

癌に対する代表的な抗体医薬品

リツキシマブは CD20 抗原に対する IgG₁ 型キメラ

抗体医薬品である。CD20は造血幹細胞、Pro-B細胞や最終分化段階の形質細胞を除きほとんどすべての正常Bリンパ球やB細胞性リンパ腫に発現する細胞膜貫通型蛋白質である。ヒトではCD20発現組織はきわめて限られ扁桃のリンパ濾胞、白脾髄、リンパ節などに認められる。リツキシマブは直接作用によるアポトーシス誘導や増殖抑制シグナルの伝達のほか、CDCやADCCが主たる作用機序と考えられている。ADCC活性は抗体のFc部分とエフェクター細胞表面のFcγRⅢaとの結合により誘導される。FcγRⅢaには158Valと158Pheの遺伝子多型が存在するが、158Val/Valのアレルを有するリンパ腫患者において奏効率が高く予後との関連が報告されている¹⁰⁾。リツキシマブは化学療法剤と作用機序や主な副作用が異なるため併用しても安全性が高く、現在ではB細胞性リンパ腫の標準的な治療法であるCHOP療法などとの併用が一般的である。一方、リツキシマブ治療ではinfusion reactionが頻発して現れるため、投与に際しては注入速度を段階的にあげ患者の状態を十分観察する必要がある。投与後の急速な腫瘍崩壊により腫瘍崩壊症候群が現れることもあり、とくに末梢血中に多数の腫瘍細胞を認める場合には注意が必要である。

トラスツズマブは、HER2に対するヒト化抗体医薬品であり、HER2に対して高い親和性(K_d=0.1nM)と特異性を示す。アミノ酸配列のうち95%がヒトIgG₁、5%がマウス親抗体(4D5)由来である¹¹⁾。HER2蛋白は、ヒト上皮細胞増殖因子受容体ファミリーに属し、細胞質側にチロシンキナーゼ活性領域を有する膜貫通型蛋白質である。HER2は細胞増殖調節に関与しているが、20-30%の乳癌患者ではHER2過剰発現が認められ予後不良であることが報告されている¹²⁾。トラスツズマブはHER2過剰発現の癌細胞に作用し、HER2のdown modulationによる増殖抑制や増殖シグナルの遮断およびADCCにより抗腫瘍効果を示すと考えられる。トラスツズマブによる乳癌治療は、HER2発現の診断に基づく個別化治療の概念が実際の医療に取り入れられた成功例の一つである。一方、トラスツズマブの特徴的な副作用に心障害があり、投与の際には心機能検査による心症状の確認が必要である。

ベバシズマブは、血管内皮増殖因子(VEGF)に対するヒト化抗体医薬品であり、ヒトVEGFに結合しその生物活性を中和する。アミノ酸配列のうち93%がヒトIgG₁、7%がマウス親抗体(A4.6.1)

由来である¹³⁾。癌細胞の増殖には血管新生が必要とされるが、一般に正常組織では血管新生スイッチONとOFFの因子のバランスで制御されていると考えられており、VEGFは血管新生スイッチONの中心的因子の一つとして知られている¹⁴⁾¹⁵⁾。とくに腫瘍組織中では環境因子の刺激により癌細胞のVEGF産生が誘導されることが報告されており¹⁶⁾、臨床でも多くの癌種でVEGF発現の過剰な亢進が知られている¹⁷⁾。VEGFの過剰産生により形成された腫瘍内新生血管は、無秩序で曲がりくねった異常な構造を示すが¹⁸⁾、ベバシズマブはVEGFを中和し未熟な腫瘍血管を退縮させ、腫瘍への栄養供給を遮断することで間接的に癌増殖を抑制すると考えられる。またVEGFは血管透過性亢進因子としても知られており、腫瘍組織中では血管透過性および間質圧が上昇し薬剤腫瘍到達性が低下していると考えられている¹⁹⁾。ベバシズマブによる残存腫瘍血管の正常化と腫瘍組織内の間質圧低下が示されており²⁰⁾²¹⁾、マウスモデルにおいてA4.6.1抗体によるCPT-11やHoechst33342の腫瘍内到達性改善が報告されている²²⁾。現在、ベバシズマブは国内で結腸・直腸癌および非小細胞性肺癌を対象に承認されており乳癌やその他の癌を対象とした適応拡大が期待されている。一方、ベバシズマブ治療では、出血、血栓塞栓症、高血圧等のリスクを有する患者に対しては慎重投与が必要である。

セツキシマブは、上皮細胞増殖因子(EGFR)を標的とするIgG₁型キメラ抗体医薬品である。EGFRは細胞の分化・増殖・維持の調節を担う細胞膜貫通型糖蛋白質である。セツキシマブはEGFRに結合することでEGFの結合を阻害し、増殖抑制とアポトーシスが誘導される。またIgG₁型抗体であるためADCC活性も期待される。セツキシマブはK-RAS変異型症例に対しては治療効果が得られにくいことが報告されており²³⁾²⁴⁾、パニツムマブ(IgG₂型完全ヒト化抗EGFR抗体2010年6月国内薬価収載)を含めた結腸・直腸癌のEGFR抗体療法においては、K-RAS遺伝子変異をバイオマーカーとした治療(先進医療で実施されてきた抗EGFR抗体療法前のK-RAS遺伝子変異検査が2010年4月国内承認)が進むと考えられる。一方、セツキシマブの副作用としてEGFRシグナル阻害剤に共通する皮膚毒性があり、痤瘡様皮疹、爪囲炎などに対する予防治療を含めた早期対応が必要であるが、皮疹の重症度と抗腫瘍効果の相関を示す報告もあり²⁴⁾、治療

効果予測因子の一つになりうると考えられている。

おわりに

分子標的治療の一つである抗体療法は、標的分子に対する特異的な作用が期待されることから、個別化医療への応用が期待されてきた。しかし、抗体医薬品に対する患者の感受性は標的分子の発現レベルだけでは説明できないことが明らかとなり、抗体医薬品の感受性を規定し効果を予測するバイオマーカー研究が今後の重要な課題である。近年、マイクロアレイやプロテオミクス解析などの網羅的な解析手法による新規バイオマーカー探索も行われており、近い将来それぞれの抗体医薬品のバイオマーカーが解明され検査キットとして実用化されることが望まれる。一方、抗体療法には従来の化学療法とは異なった特徴的な副作用が報告されており慎重な投与が必要である。今後、抗体医薬品の研究開発におけるさらなる技術革新にともない、チューブリン重合阻害剤（DM1）を結合したトラスツズマブ-DM1²⁵⁾のようなドラッグコンジュゲート抗体など新規医薬品の臨床導入が期待されているが、抗体医薬品をより有効かつ安全に治療に用いるためには有効性と安全性に関連する新たな診断マーカーの研究・開発が必須である。今後の抗体療法は診断と治療が両輪となり発展していくことが期待される。

【文献】

- 1) Köhler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975 ; 256 : 495-7.
- 2) Jones PT, Dear PH, Foote J et al. Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse. *Nature* 1986 ; 321 : 522-5.
- 3) Foote J, Winter G. Antibody framework residues affecting the conformation of the hypervariable loops. *J Mol Biol* 1992 ; 224 : 487-99.
- 4) Coiffier B, Haioun C, Ketterer N et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma : a multicenter phase II study. *Blood* 1998 ; 92 : 1927-32.
- 5) Strome SE, Sausville EA, Mann D. A mechanistic perspective of monoclonal antibodies in cancer therapy beyond target-related effects. *Oncologist* 2007 ; 12 : 1084-95.
- 6) Cartron G, Blasco H, Piantaud G et al. Pharmacokinetics of rituximab and its clinical use : thought for the best use? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007 ; 62 : 43-52.
- 7) Tcheng JE, Kereiakes DJ, Lincoff AM et al. Abciximab readministration : results of the Reo-Pro Readministration Registry. *Circulation* 2001 ; 104 : 870-5.
- 8) Wagner CL, Schantz A, Barnathan E et al. *Dev Biol (Basel)* 2003 ; 112 : 37-53.
- 9) Winkler U, Jensen M, Manzke O et al. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood* 1999 ; 94 : 2217-24.
- 10) Cartron G, Dacheux L, Salles G et al. Therapeutic activity of humanized anti-CD20 monoclonal antibody and polymorphism in IgG Fc receptor FcγRIIIa gene. *Blood* 2002 ; 99 : 754-8.
- 11) Carter P, Presta L, Gorman CM et al. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 4285-9.
- 12) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG et al. Human breast cancer : correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987 ; 235 : 177-82.
- 13) Presta LG, Chen H, O'Connor SJ et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997 ; 57 : 4593-9.
- 14) Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003 ; 9 : 669-76.
- 15) Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res* 2006 ; 312 : 549-60.

- 16) Pugh CW, Ratcliffe PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med* 2003 ; 9 : 677-84.
- 17) Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor : a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 4368-80.
- 18) Jain RK. Molecular regulation of vessel maturation. *Nat Med* 2003 ; 9 : 685-93.
- 19) Heldin CH, Rubin K, Pietras K et al. High interstitial fluid pressure—an obstacle in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004 ; 4 : 806-13.
- 20) Jain RK. Normalization of tumor vasculature : an emerging concept in antiangiogenic therapy. *Science* 2005 ; 307 : 58-62.
- 21) Willett CG, Boucher Y, di Tomaso E et al. Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivasculature effects in human rectal cancer. *Nat Med* 2004 ; 10 : 145-7.
- 22) Wildiers H, Guetens G, De Boeck G et al. Effect of antivasculature endothelial growth factor treatment on the intratumoral uptake of CPT-11. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 1979-86.
- 23) Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1408-17.
- 24) 高張大亮, 室圭. 大腸癌における抗EGFR抗体医薬の臨床試験: セツキシマブ. *医学のあゆみ* 2009 ; 228 : 1220-25.
- 25) Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res* 2008 ; 68 : 9280-90.