

第13回岐阜大学教育セミナー 教育講演

期日：2008年10月23日(木) 21:00~23:00

場所：岐阜大学応用生物科学部1階・第101講義室

<http://www1.gifu-u.ac.jp/vethspt/>

# COX-2 阻害薬と腫瘍性疾患

森 崇

岐阜大学応用生物科学部獣医臨床腫瘍学

## はじめに

非ステロイド系抗炎症薬 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) は、ステロイド作用をもたない抗炎症薬の総称であるが、その歴史は古く、ヤナギの葉や樹皮を鎮痛・解熱に用いていた紀元前にさかのぼる。19世紀初頭になってそれらの抽出物であるサリチンが使用されるようになり、1838年にサリチンからサリチル酸が分離・同定された。その後、1900年代半ば以降に次々と新しいNSAIDsが開発された。1971年には、NSAIDsの作用機序はシクロオキシゲナーゼ cyclooxygenase (COX) の阻害によるプロスタグランジン prostaglandin (PG) 産生の抑制であることがVaneらによって明らかにされた<sup>1)</sup>。Vaneらはこの功績により、のちにノーベル医学生理学賞を受賞している。

その後、1991年にはマイトーゲン刺激により一過性に誘導されるCOX-2が発見され、これまでに知られていたCOXはCOX-1とされた。COX-1は、血小板、胃、腎臓、血管内皮細胞などに定常的に発現しており、血小板凝集、胃酸分泌抑制、胃粘膜保護、腎臓の再吸収、血流維持などの生体の恒常性維持に重要な役割を果していることが明らかになった。一方、COX-2は炎症形成にかかわっていることから、COX-2を選択的に阻害することで、消化器障害や腎不全などの副作用が現れにくいNSAIDsとなるのではないかと考えられた。そして、COX-2の構造解析をもとにCOX-2選択性の高い薬剤が設計、開発されるようになり、これをCOX-2阻害薬とよぶようになっていく。また、これ以前の薬剤についてもCOX-2選択性が高いものが存在することが知られるようになり、こ

れらもCOX-2阻害薬の分類に入れられている。

2007年1月、COX-2選択性がきわめて高いCOX-2阻害薬が、日本で犬用コキシブ系NSAID(フィロコキシブ)としてヒト用に先んじて発売された。また、ヒト用のコキシブ系NSAID(セレコキシブ)も同じ年の6月ようやく日本発売となっている。これらの発売もあり、選択的COX-2阻害薬は注目が集まっている。また、本来の抗炎症作用のほかにも抗腫瘍効果など、さまざまな作用についての報告もなされるようになっていく。そこで、今回は選択的COX-2阻害薬について、抗腫瘍効果を中心に概説したい。

## COXの作用

PGは単一の物質ではなく、PG類、トロンボキサン(TX)類、ロイコトリエン(LT)類の3つに大別される物質の総称である。

PGは、ヒスタミンのように細胞内顆粒に貯留されて刺激により放出されるわけではなく、細胞膜の構成成分であるアラキドン酸として蓄えられており、細胞が何らかの刺激を受けたときに必要に応じてアラキドン酸から生合成される。その大まかな過程は、まず初めに細胞膜に存在するアラキドン酸がホスホリパーゼA<sub>2</sub>の作用で細胞質内に遊離する。遊離したアラキドン酸にCOXが作用することでPGG<sub>2</sub>となり、その後それぞれの合成酵素により多数のPG類とTX類が産生されていく。LT類についてはアラキドン酸にリポキシゲナーゼがはたらくことによって産生される。したがって、COXを阻害するNSAIDsはPG類とTX類の産生を抑制するが、

LT 類の産生は抑制しない。

前出のように COX には COX-1 と COX-2 が存在することが知られているが、ほとんどの COX-1 が細胞に常在しているのに対して、COX-2 はリポ多糖類、ホルモン、サイトカインなどにより誘導される。それぞれの主な役割は、COX-1 は血小板凝集や、腎臓の再吸収、胃粘膜保護などの生理反応に、COX-2 は急性炎症、骨吸収、腫瘍の増殖、血管新生などの病理反応に関与するといわれている。近年、COX-1 および COX-2 をほとんど阻害しないアセトアミノフェンの作用機序として COX-3 が存在するという報告がなされたが<sup>2</sup>、現在ではその存在は疑問視されている<sup>3</sup>。

## COX-2 と腫瘍

1970年代より、ヒトのリウマチ患者ではリンパ腫などの血液系腫瘍の発生率が高いのに対して、大腸癌をはじめとする消化器癌の発生率が低いことが知られていた。1990年代前半に、ヒトのアスピリンの常用患者で大腸癌や胃癌の発生率が有意に低いことが報告され<sup>4</sup>、その後、NSAIDs の長期服用により、罹患率、死亡率ともに低下するという報告が数多くなされた。NSAIDs が効果を発揮する多くの腫瘍組織では、COX-2 の発現が正常組織に対して有意に高いことが明らかにされたことから、現在 COX-2 阻害薬の抗腫瘍効果が臨床応用されはじめています。以下に、腫瘍と COX-2 の関連について述べる。

### 細胞増殖

COX-2 により産生された PG が直接的に細胞増殖を誘導する可能性があることが報告されている。また、PGE<sub>2</sub> が間接的に EGF 受容体の活性化にはたらくことが明らかにされている<sup>5</sup>。

### 血管新生

COX-2 阻害薬投与動物や COX-2 ノックアウトマウスでは、移植腫瘍内の血管新生が少ない。COX-2 によって誘導される PGE<sub>2</sub> は、血管新生因子である VEGF (血管内皮細胞増殖因子) や bFGF (塩基性線維芽細胞増殖因子) の産生を誘導する<sup>6,7</sup>。また、PGE<sub>2</sub> は血管内細胞の遊走能や血管構築の形成を亢進させる<sup>8,9</sup>。

### アポトーシス誘導

COX-2 は PG を介してアポトーシスに対する抵抗性を亢進させ、COX-2 阻害薬がアポトーシスを誘導することが明らかになっている<sup>10</sup>。

### 浸潤・転移

マウスの肝臓転移モデルでは、COX-2 阻害薬が有意に肝臓転移を抑制する<sup>11</sup>。

### 腫瘍免疫の活性化

PGE<sub>2</sub> は腫瘍組織においてマクロファージの浸潤を抑制し、さらに TNF- $\alpha$  (腫瘍壊死因子  $\alpha$ )、IL-12 (インターロイキン 12) 産生を抑制、IL-10 産生を誘導することで有効な抗腫瘍細胞性免疫を阻害する。

### 増殖因子

COX-2 発現によって IGF-1 (インスリン様増殖因子 1) 受容体が活性化され、細胞増殖能、抗アポトーシス活性、浸潤能の亢進が生じるとの報告がある<sup>12,13</sup>。

### COX-2 活性阻害以外の抗腫瘍活性

スリダクなどの COX 阻害活性のない NSAIDs が抗腫瘍効果をもつことや、抗腫瘍活性と COX-2 阻害活性が相関しないことなどから、COX-2 阻害薬の抗腫瘍効果に COX-2 活性阻害以外の機序が存在すると考えられている。とくにセレコキシブについては、大腸癌細胞やリウマチ患者の滑膜細胞にアポトーシスを誘導することが報告されている<sup>14,15</sup>。

## 動物の腫瘍における COX-2 の発現

その作用機序から、COX-2 の発現が強い腫瘍ほど COX-2 阻害薬の効果も強く現れる可能性がある。現在のところ、犬の腫瘍で COX-2 の発現が多いとされているものは、口腔内扁平上皮癌、口腔内メラノーマ、乳腺癌、前立腺癌、膀胱移行上皮癌、直腸腺癌、鼻腔癌、卵巣癌、腎細胞癌、骨肉腫などである。しかしながら、これらの報告はほとんどがヒト用の抗体を用いた免疫組織化学によって調査されており、用いる抗体の交差性によって COX-2 の陽性率に大きな差が出る可能性がある。実際、同じ腫瘍を調査していても報告ごとに COX-2 の陽性率のばらつきが非常に大きい。したがって、これらの報告はあくまで目安として考えるべきである。また、前出のように COX-2 阻害活性とは関係のない作用機序も考えられていることから、COX-2 の発現がそれほど強くなくても効果が現れる可能性もある。