

報告書

平成14年度 丸木記念特別奨学研究費 B 研究実績報告書

大腸癌発生におけるプロスタグランジン受容体を介する
増殖因子産生制御の役割

受賞者 太田 慎一(埼玉医科大学消化器・肝臓内科学教室)

共同研究者 今井 幸紀¹⁾, 新井 晋¹⁾, 伴場 裕巳²⁾

緒言

非ステロイド系消炎鎮痛剤(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)には本来の消炎鎮痛作用以外に胃粘膜障害や大腸癌の発生を抑制する作用が報告されている。NSAIDはプロスタグランジン(PG)合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ(COX)を抑制し、PG合成を阻害する。NSAIDによる胃粘膜障害や大腸癌発生抑制にPG合成抑制がどのように関わっているかについては議論があり真の機構は明らかにされていないが、誘導性のCOXであるCOX-2が重要な働きをしている事が示唆されている。われわれは大腸だけでなく胃の前癌病変におけるCOX-2の局在を免疫組織化学を用いて検討した。さらにその機能的役割をcell lineを用いて検討した。以下にこれらの研究の概要を示す。丸木記念特別奨学研究費の助成を感謝する。

研究結果

1. 胃と大腸の前癌病変におけるCOX-2の発現

大腸癌の前駆病変であるヒト大腸腺腫においてCOX-2は腫瘍表面下の間質細胞特にマクロファージに高発現していた。大腸では過形成性ポリープは多くの場合小さく内視鏡的切除の対象にならない事から、胃の過形成性ポリープと腺腫のCOX-2発現を検討した。興味深い事に胃の過形成ポリープでは大腸腺腫と同様の腫瘍表面下の間質細胞にCOX-2発現を認めたのに対して胃腺腫では殆ど発現を認めなかった。更に発現細胞を免疫組織学的に検討した所COX-2発現細胞はマクロファージと筋線維芽細胞と考えられた。

2. 細胞株を用いた腫瘍血管新生因子VEGFのPGによる産生制御

PGEはEP₂・EP₄PG受容体を介してU-937細胞(ヒトマクロファージのモデル)のVEGF産生を著明に亢進

させた。PGI受容体に特異的なリガンドであるシカプロストとイロプロストも劇的にマクロファージのVEGF産生を亢進させた。PPAR γ のリガンドであるPGJ₂誘導体はマクロファージのVEGF産生を劇的に亢進させたが、PPAR δ のリガンドであるPGL₂誘導体はこの作用が無かった。大腸癌細胞株ではPGE受容体やPGI受容体のリガンドではなく、PPAR γ とPPAR δ のリガンドに有意のVEGF産生亢進作用が認められた。

3. 抗潰瘍薬であるレバミピドのPG受容体を介するサイトカイン産生亢進に対する抑制作用

レバミピドは単独ではマクロファージにおけるVEGF産生亢進に影響を与えなかった。しかしながらPGEによる産生刺激は抑制した。PGJ₂誘導体による産生刺激には影響を与えなかった。同様にPGの膜受容体を介するIL-6・IL-8の産生亢進は抑制するが核内受容体を介するこれらのサイトカインの産生亢進には影響を与えなかった。

これらの結果から間質細胞に発現したCOX-2は大腸では大腸腺腫から大腸癌への進展過程に胃では腺腫ではなく過形成性ポリープの癌化過程に関与している事が示唆された。その機構としては癌細胞と間質細胞でそれぞれの細胞に発現した細胞膜・核内PG受容体を介するVEGF産生亢進が関与している可能性が示唆された。抗潰瘍薬であるレバミピドはPGの膜受容体を介したVEGF産生亢進を抑制し、大腸癌や胃癌の発生を抑制する可能性があるが、詳細な検討は今後の課題である。

研究発表

(1) 学会誌等

- Ota S, Bamba H, Kato A, Kawamoto C, Yoshida Y, Fujiwara K. COX-2, prostanoids and colon cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 16 Suppl 2:102-6,2002
- Bamba H, Ota S, Arai S, Ban S, Shimizu M, Imai Y, Kawamoto C, Yoshida Y, Fujiwara K. Expression of

1) 埼玉医科大学消化器・肝臓内科学教室, 2) 埼玉医科大学総合医療センター研究部門

Cyclooxygenase-2 in hyperplastic gastric polyps. *J Exp Clin Cancer Res* 22:425-430,2003

- Bamba H, Ota S, Kato A, Miyatani H, Kawamoto C, Yoshida Y, Fujiwara K. Effect of rebamipide on prostaglandin receptors mediated increase of inflammatory cytokine production by macrophages. *Aliment Pharmacol Ther* 18 Suppl 1:113-118,2003

(2) 口頭発表

海外学会

- Bamba H, Ota S, Kato A, Tokuyama K, Miyatani H, Kawamoto C, Fujiwara K. Effects of Rebamipide on Prostaglandin Receptors-Mediated Increase of Inflammatory Cytokine Production by Macrophages. 第103回米国消化器病学会 (2002)
- Bamba H, Ota S, Arai S, Ban S, Imai Y, Miyatani H, Kawamoto C, Shimizu M, Yoshida Y, Fujiwara K. Promotion of angiogenesis may play a role in the pro-tumorigenic activity of COX-2 during growth of human hyperplastic gastric polyps, but not human gastric adenomas. 第104回米国消化器病学会 (2003)

国内学会

- 伴場裕巳, 太田慎一, 加藤章, 川本智章, 藤原研司, 吉田行雄: 細胞膜・核内プロスタグランジン (PG) 受容体による血管内皮増殖因子 (VEGF) 産生の制御. 第62回日本癌学会総会 (2002)
- 伴場裕巳, 太田慎一, 加藤章, 徳山哲, 宮谷博幸, 川本智章, 吉田行雄, 藤原研司: プロスタグランジン (PG) 受容体を介する血管内皮増殖因子 (VEGF) 産生亢進作用に対するレバミピドの影響. 第88回日本消化器病学会総会 (2002)
- 伴場裕巳, 太田慎一, 加藤章, 宮谷博幸, 川本智章, 吉田行雄, 藤原研司: 大腸癌発生における細胞膜・核内プロスタグランジン (PG) 受容体による血管内皮増殖因子 (VEGF) 産生制御. 第13回日本消化

器癌発生学会総会 (2002)

- 伴場裕巳, 太田慎一, 新井晋, 今井幸紀, 伴慎一, 宮谷博幸, 川本智章, 吉田行雄, 藤原研司: 腫瘍細胞における細胞膜・核内プロスタグランジン (PG) 受容体による血管内皮増殖因子 (VEGF) 産生制御. 第61回日本癌学会総会 (2002)
- 伴場裕巳, 太田慎一, 加藤章, 宮谷博幸, 川本智章, 吉田行雄, 藤原研司: 胃腫瘍発生における cyclooxygenase-2 (COX-2) の役割. 第44回日本消化器病学会大会 (2002)
- 伴場裕巳, 太田慎一, 藤原研司: 消化管腫瘍の発生進展における cyclooxygenase (COX)-2 の役割. 第89回日本消化器病学会総会 (2003): ワークショップ7: 炎症からの発癌過程: 特にサイトカインの役割
- 伴場裕巳, 太田慎一, 加藤章, 宮谷博幸, 今井幸紀, 川本智章, 清水道生, 吉田行雄, 藤原研司: 大腸癌発生抑制における cyclooxygenase (COX)-2・プロスタグランジン (PG) 受容体の役割. 第14回日本消化器癌発生学会総会 (2003)
- 伴場裕巳, 太田慎一, 新井晋, 伴慎一, 宮谷博幸, 今井幸紀, 川本智章, 清水道生, 吉田行雄, 藤原研司: 胃腫瘍発生における cyclooxygenase-2 (COX-2) 発現と血管新生. 第62回日本癌学会総会 (2003)
- 伴場裕巳, 太田慎一, 吉田行雄: 消化管癌のケモプリベンションにおける標的としての cyclooxygenase-2 (COX-2) の意義. 第45回日本消化器病学会大会 (2003) パネルディスカッション8 大腸癌の前癌病変とケモプリベンション

(3) 出版物

- Hiromi Bamba and Shinichi Ota. Roles of cyclooxygenase-2 in the development of gastrointestinal tumors. *Recent Research developments in Recent Research developments in Biophysics & Biochemistry*. pp345-362A. Gayathri. Research Signpost, 2003