

## 論文の内容の要旨

論文題目 大腸癌の血行性転移-選択的 Cyclooxygenase (COX)-2 阻害剤の  
転移抑制効果 -

指導教官 名川弘一 教授

平成9年4月入学

医学博士課程  
外科学専攻  
氏名 友澤 滋

### 本研究の目的

非ステロイド系抗炎症剤 (NSAIDs) の服用により大腸癌の危険率が約半分に減少するという疫学的報告がなされ、その機序として NSAIDs がプロスタグランジン合成酵素である cyclooxygenase(COX)を阻害することが提唱されている。COXには COX-1 と COX-2 の2つのアイソザイムが存在するが、近年 COX-2 がほとんどの大腸癌に発現しており、腫瘍の発生のみならず増殖や浸潤にも関与しているという報告がなされている。また最近、COX-1 を阻害することで生じる胃潰瘍などの合併症のある NSAIDs にかわり、COX-2 のみをターゲットにできる選択的 COX-2 阻害剤が開発されており大腸癌の化学予防物質としての可能性が報告されている。本研究では、まず大腸癌における COX-2 過剰発現の臨床病理学的意義を検討し、次に選択的 COX-2 阻害剤である JTE-522(日本たばこ産業より供与)の大腸癌血行性転移抑制効果をマウスの実験モデルにて検討した。

### 大腸癌における COX-2 発現と臨床病理学的因子との関係

対象と方法：1990年から1994年までに治癒切除を受けた血行性転移のない進

行大腸癌 63 症例について COX-2 の発現を免疫組織学的に評価し、臨床病理学的因子との関係を統計学的に検討した。

結果：COX-2 の発現は主に大腸癌細胞の核膜および細胞質に認められたが、その程度と範囲により高 COX-2 発現群（13 症例）と低 COX-2 発現群（50 症例）に分類された。高 COX-2 発現群は低 COX-2 発現群に比べ血行性転移による再発率が有意に高く無再発生存率も不良であったが、他の臨床病理学的因子と COX-2 の発現との間に相関は認められなかった。また COX-2 発現は血行性転移を予測する唯一の独立した因子であった。

まとめ：大腸癌において COX-2 過剰発現は血行性転移による再発に有意に関係し、血行性転移を予測する独立した因子になり得る。

## 選択的 COX-2 阻害剤による大腸癌血行性転移抑制

材料と方法：選択的 COX-2 阻害剤は JTE-522(日本たばこ産業より供与)を用いた。マウス大腸癌細胞株である colon-26 の subclone で、COX-2 の高発現株である clone P と低発現株 clone 5 を用いた。(1) JTE-522 が clone P と clone 5 の増殖・アポトーシス・浸潤に及ぼす影響を *in vitro* にて調べた。(2)マウスにて肺転移モデルを作製し、JTE-522 が転移形成に及ぼす影響を調べた。

結果：(1) clone P では JTE-522 によりアポトーシスが有意に誘導され、増殖抑制効果が認められたが、clone 5 ではその効果は clone P より弱かった。また浸潤能を示すマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)の産生も、clone P では JTE-522 処理により有意に抑制されたのに対し、clone 5 ではその効果はほとんど認められなかった。(2)肺転移モデルでは、JTE-522 により clone P では有意に転移形成が抑制されたが、clone 5 では抑制効果はほとんど認められなかった。

まとめ：選択的 COX-2 阻害剤 JTE-522 により COX-2 高発現株 clone P では有意に血行性転移形成が抑制された。その機序として大腸癌細胞の増殖抑制、apoptosis 誘導、MMP 産生抑制が挙げられる。尚、低発現株 clone 5 では抑制効果はほとんど認められなかった。

## 本研究の結語

COX-2 を高発現している大腸癌は血行性転移による再発率が高く、近年開発された選択的 COX-2 阻害剤は大腸癌の発生のみならず血行性転移の抑制(特に COX-2 を過剰発現している大腸癌)にも有効である可能性が示唆された。