The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Inhibition of Angiotensin II Activity Enhanced the Antitumor Effect of Cyclooxygenase-2 Inhibitors via Insulin-Like Growth Factor I Receptor Pathway
Author(s)	安丸, 正一
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45235
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名　安丸正一（やすまる まさかず）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　18187　号

学位授与年月日　平成15年10月28日

学位授与の要件　学位規則第4条第1項該当

医学系研究科情報伝達医学専攻

学位論文名　Inhibition of Angiotensin II Activity Enhanced the Antitumor Effect of Cyclooxygenase-2 Inhibitors via Insulin-Like Growth Factor I Receptor Pathway

（アンジオテンシンⅡ阻害は、IGF-Ⅰ受容体を介したシクロオキシゲナーゼ-2阻害薬の抗腫瘍効果を増強する。）

論文審査委員　（主査）

教　授　堀　　正二

（副査）

教　授　門田　守人　　教　授　祖父江憲治

論文内容の要旨

〔目的〕非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）長期常用者で大腸癌の発生率や死亡率が有意に低いことが疫学調査で報告されている。またNSAIDsの標的酵素であるシクロオキシゲナーゼ-2（COX-2）が大腸癌の発育、進展に重要な役割を担っており、NSAIDsは癌細胞の増殖、浸潤を抑制するとされている。臨床的にもNSAIDsは米国において家族性大腸腺腫症例で腺腫の発育抑制を目的として使用されているが、NSAIDsの副作用などの点で長期の高用量投与には限界がある。他方アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬の服用者では癌の罹患率と死亡率が低いと報告されている。そこで本研究ではCOX-2の主な生成産物であるプロスタグランジンE_2（PGE_2）と共にアンジオテンシンⅡ（AngII）に着目し、これらが大腸癌で強発現し癌の発育、進展に重要であるとされているインスリン様増殖因子Ⅰ受容体（IGF-IR）の発現およびIGF-IRを介した癌の増殖、浸潤能に及ぼす影響について検討した。

〔方法〕1．マウス大腸癌由来細胞Colon 26細胞を含む複数の大腸癌由来細胞を用い、IGF-IRの発現を検討した。次にColon 26細胞をモデルとしてIGF-II刺激時の細胞増殖能、細胞外マトリクス上での細胞浸潤能に対する影響を検討した。同様にCOX-2の非特異的あるいは特異的阻害薬（Indomethacin, Celecoxib）の存在下、非存在下においてPGE_2、AngIIがIGF-IRの発現、IGF-II/IGF-IRによる細胞増殖、浸潤能に対する影響を*in vitro*にて検討した。2．Colon 26細胞をBALB/cマウスに皮下接種し、高用量COX-2阻害薬、低用量COX-2阻害薬、ACE阻害薬、AngII受容体拮抗薬（ARB）それぞれ単剤およびCOX-2阻害薬とACE阻害薬/ARBの併用療法の抗腫瘍効果について*in vivo*にて検討した。

〔成績〕1．Colon 26、LS174T、HCA-7全ての細胞株においてIGF-IRの発現が認められた。このIGF-IRの発現はCOX-2阻害薬の添加により濃度依存性に抑制された。Colon 26細胞はIGF-II刺激により細胞増殖と浸潤能が亢進し、COX-2阻害薬はIGF-IIのこれらの作用を抑制した。PGE_2とAngIIは、共にPI3 kinase/Akt系を介してIGF-IRの発現を誘導し、COX-2阻害薬のIGF-IR発現抑制作用、抗細胞増殖・浸潤作用を減弱させた。またAngIIのこの作用はARBによって阻害された。2．*in vivo*において高用量COX-2阻害薬（Celecoxib：20 mg/kg）は、単独で抗腫瘍効果を認めた。低用量COX-2阻害薬（3 mg/kg）、ACE阻害薬、ARB、それぞれ単独では抗腫瘍効果を認めなかっ

たが、低用量 COX-2 阻害薬/ACE 阻害薬、低用量 COX-2 阻害薬/ARB、各併用療法では有意な抗腫瘍効果が認められ、併用療法において腫瘍内の IGF-IR の発現の減少が認められた。

〔総括〕本研究では、PGE_2、AngII は共に Akt 系を介して IGF-IR の発現を誘導し、IGF-IR を介した COX-2 阻害薬の細胞増殖・浸潤抑制効果を減弱させることを見出した。また *in vivo* において、COX-2 阻害薬は、ACE 阻害薬または ARB と併用することにより、単独投与時よりも、より低用量で抗腫瘍効果を発揮した。

大腸癌の予防、治療方法には様々なものが検討、施行されているが、その中でも化学予防は有効で効率的なものの一つと思われる。しかし、薬剤による癌の化学予防を行うには薬剤を長期服用する必要があり、可能な限り低用量でかつ良好な成績が得られ、副作用の少ない薬剤が必要である。COX-2 阻害薬および ACE 阻害薬/ARB はすでに臨床利用されており、その安全性については立証されている。今回の研究の結果から COX-2 阻害薬と ACE 阻害薬/ARB の併用は COX-2 阻害薬単独投与より大腸癌の発育、進展に対する、より有効な化学予防手段になると考えられた。

論文審査の結果の要旨

癌に対する新たな試みとして薬物を用いた化学予防（chemoprevention）が注目され、cyclooxygenase（COX）阻害薬、angiotensin converting enzyme（ACE）阻害薬の有効性が報告されている。本論文では、COX 阻害薬・ACE 阻害薬の作用機序を明らかにし、より有効な化学予防法の開発を目指す目的で、COX と ACE 各々の生成産物であるプロスタグランディン E_2（PGE_2）、angiotensin II（AngII）に着目し、大腸発癌の key molecule の一つである IGF-I 受容体発現に及ぼす影響を検討した。

培養細胞を用いた検討から PGE_2 と AngII が Akt 系を介し大腸癌細胞株の IGF-I 受容体発現を誘導すること、AngII 添加により COX 阻害薬の IGF-I 受容体発現抑制、増殖・浸潤抑制効果が減弱することが明らかとなった。移植腫瘍モデルにおいては COX-2 阻害薬に ACE 阻害薬・AngII 受容体拮抗薬を併用すると COX-2 阻害薬による抗腫瘍効果が増強し、より低用量で有意な腫瘍増殖抑制が得られることが明らかになった。

癌の化学予防は癌の制圧法として有望視されているが、反面単剤では発癌抑制効果が限定されたり、高用量を用いた時の安全性などに問題が提起される事も多い。本論文は COX-2 阻害薬と ACE 阻害薬・AngII 受容体拮抗薬の併用による癌の化学予防を提案し、その理論的背景をも初めて明らかにしたもので、学位授与に値するものと認める。