

「特別講演」

マウスモデルを用いた大腸癌の形成とその化学予防の研究

武藤 誠（京都大学大学院医学研究科遺伝薬理学）

大腸癌は西欧諸国では癌死の 2～3 位を占め、日本でも胃癌の減少と共に逆に増加しており、21 世紀の大きな課題であることは論を待たない。大腸癌の多くは良性ポリープから悪性化するので、良性ポリープを早期に治療できれば、大腸癌の多くを予防できることにもなる。我々は、家族性大腸腺腫癌（FAP）のモデルとして *Apc* 遺伝子ノックアウトマウスを作出し、そのポリープ形成機構と悪性腺癌への進展等にかかわる分子機構を研究してきた。中でもポリープの発生と増大におけるシクロオキシゲナーゼ 2（COX-2）の役割は、現在、副作用の少ない優れた阻害薬が臨床薬として使用可能になりつつある点でも重要な意義をもつ。我々は、まず FAP モデルマウスにおいて、ポリープ形成の初期から COX-2 が誘導されることを見出し、この COX-2 遺伝子を欠失させたノックアウトマウスを用いてポリープ形成を調べたところ、ポリープの数や大きさともに著しい減少を来すことを示した。更に、COX-2 阻害薬を用いて、この遺伝的実験を再現できることを確認し、COX-2 阻害薬による FAP 化学予防への道を確立した。また、この COX-2 が何故ポリープ形成を促進するかについて、最近の知見を中心に述べる予定である。即ち COX-2 によってアラキドン酸から合成されたプロスタグランディン E_2 （PGE₂）は、細胞表面の G 蛋白共役受容体 EP₂ に結合し、Cyclic AMP 濃度の上昇を来す。このことにより正のフィードバック機構で更に多くの COX-2 が誘導されると同時に血管新生因子 VEGF や基底膜成分であるラミニン等の誘導が起こり細胞の遊走性等にも影響を及ぼすと考えられる。特に血管新生への影響は大きく、これは COX-2 産生が起きるポリープの細小径（約 1mm）と見事に相関している。このポリープ間質から COX-2 産出をする細胞は大部分は線維芽細胞である。

[References]

- Oshima, M. et al., Cell 87: 803-809 (1996).
Taketo, M.M., J. Natl. Cancer Inst. 90: 1529-1536 (Pt I) & 1609-1620 (Pt II) (1997).
Takaku, K et al., Cell 92: 645-656 (1998).
Sonoshita, M. et al., Nature Medicine 7: 1048-1051 (2001).
Seno, H. et al., Cancer Res. 62: 506-511 (2002)