

第 151 回松本歯科大学大学院セミナー

日 時: 2007 年 9 月 13 日(木) 17 時 30 分~19 時 00 分

場 所: 実習館 2 階総合歯科医学研究所セミナールーム

演 者: 浦出 雅裕 氏 (兵庫医科大学歯科口腔外科学講座・教授)

タイトル: 口腔癌の予防と治療における分子標的としての Cyclooxygenase-2

Cyclooxygenase (COX)-2 は、アラキドン酸からプロスタグランジン合成過程における律速酵素である COX の isoform の1つで、cytokine や growth factor などの刺激によって誘導される。また、COX は非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)の標的分子であり、以前よりアスピリンの長期服用者に大腸癌や胃癌などの罹患率が低いことが疫学的に知られていた。近年、COX-2 が炎症のみならず、大腸癌はじめ種々の癌組織にも高発現していることが明らかとなり、発癌や腫瘍増殖に強く関与することが示唆された。口腔癌を含む頭頸部癌においても COX-2 高発現の報告が散見されるが、口腔発癌や悪性度、あるいは予後との関連については十分明らかではない。そこで、口腔癌における COX-2 発現の役割を明らかにするため、基礎的ならびに臨床的な一連の研究を行い、COX-2 が口腔癌の予防と治療における分子標的となりうるか否かを検索した。

臨床検体を用いた免疫組織化学的検討において、COX-2 は上皮異形成症から上皮内癌、さらに扁平上皮癌への移行に伴い発現頻度の増加を認めた。COX-2 の発現増強とともに、細胞増殖能の指標である DNA-Topo II 発現も上昇した。また、COX-2 は原発巣より転移巣で有意に発現が上昇し、腫瘍先進部で増強する傾向を示した。5年累積生存率は、リンパ節転移を伴い、COX-2 および DNA-Topo II 発現の高い症例ほど不良であったことから、重要な予後因子であると考えられた。

基礎的研究として、COX-2を遺伝子導入し高発現を示すヒト口底癌由来KB細胞(KB/COX-2)を用いた解析において、細胞運動能、浸潤能の亢進とそれに伴うマトロプロテアーゼ活性の上昇を認めた。KB/COX-2は造腫瘍性が高く、ヌードマウス移植により浸潤性増殖と転移能の亢進を認めた。口腔発癌予防および治療モデルとして、DMBA誘発ハムスター頬嚢化学発癌では、COX-2選択的阻害剤によりアポトーシスおよび血管新生抑制作用を介した発癌時期の遅延、腫瘍増殖抑制、生存期間の延長が認められること、口腔癌細胞に対しCOX-2選択的阻害剤は数種の抗癌剤の殺細胞効果を増強することが明らかとなった。

以上の研究結果から、COX-2は口腔癌の発癌、浸潤、増殖、転移に関与しており、分子標的として臨床応用が期待できる。

担当: 硬組織疾患制御再建学講座 上松 隆 司