

# 総説

## COX-2 と循環器疾患

高橋裕二\*, 若林一郎\*

### はじめに

細胞間の情報伝達物質として作用するプロスタグランジン(PG)は、シクロオキシゲナーゼ(COX)によりその活性が調節され、生体の循環動態制御に重要な役割を果たす。COXのなかでも炎症反応に関与するアイソザイムであるCOX-2は、様々な疾患の発症因子になることが明らかになっているが、近年開発が進んできた選択的COX-2阻害薬に、心血管系副作用が多発すると報告されたのを契機として、循環器疾患との関係が注目を集めるようになった。本稿では、COX-2と循環器疾患に関連したこれまでの知見を概説する。

### COX-PG系と循環

ホスホリパーゼA<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>)により形質膜から遊離されたアラキドン酸はCOXによってPGG<sub>2</sub>さらにPGH<sub>2</sub>に代謝される。したがってCOXには2つの活性基があり、シクロオキシゲナーゼ作用によりPGG<sub>2</sub>が、さらにパーオキシダーゼ作用によりPGH<sub>2</sub>が産生される。PGH<sub>2</sub>はそれぞれの細胞で特異的な酵素により代謝され、特異的な作用を有するPGが産生される。このうち代表的なものが血小板でのトロンボキサンA<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)と血管内皮細胞でのプロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)であり、それぞれ特異的な受容体を介して相反する作用を示し、血管緊張や血液凝固を調節している(図1)。無核である血小板には構成型のCOX-1のみが発現しており、アスピリンの少量投与の際には、血小板でのTXA<sub>2</sub>産生が抑制されるのに対して、血管内皮細胞ではCOX遺伝子の転写調節によりその合成が亢進するためPGI<sub>2</sub>産生は影響を受けない。これに対して高

濃度アスピリンや非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)投与の際には、血小板および血管内皮細胞でのPG合成がいずれも抑制される結果、これら薬物の抗血栓作用は弱められる。血管壁細胞のCOX-2はサイトカインやリポポリサッカライド(LPS)など種々の炎症性メディエーターにより誘導される。最近ではCOX-2が構成的にも存在し生体内で生理的に機能していることが知られている<sup>1,2)</sup>一方、COX-1が誘導されるとの報告もある<sup>3,4)</sup>。

### COX-2と疾患

従来より、COX-1はすべての細胞に構成的に存在し、生体の恒常性維持に働く一方、COX-2はサイトカインや増殖因子などの刺激により誘導発現し、炎症反応を修飾して様々な疾患の病態に関与していることが知られている。

発癌とCOX-2の関連については、すでに1970年代から報告されている。疫学的にはアスピリンやイブプロフェン等のNSAIDの長期服用が、大腸癌の発生率およびその死亡率を低下させることが知られており<sup>5,6)</sup>、臨床的にもCOX-2阻害薬が家族性大腸ポリポーシス患者でのポリープの大きさや数を減少させることが報告されている<sup>7)</sup>。COX-2阻害薬による発癌抑制機構は未だ解明されていないが、癌細胞周囲における血管新生の抑制や<sup>8,9)</sup>、癌細胞のアポトーシス誘導および増殖抑制を介していると考えられている<sup>10,11)</sup>。食道<sup>12)</sup>、胃<sup>13)</sup>、肝臓<sup>14)</sup>、膵臓<sup>15)</sup>、胆嚢<sup>16)</sup>、腎<sup>17)</sup>、膀胱<sup>18)</sup>、前立腺<sup>19)</sup>など様々な部位に発生した癌組織においてCOX-2が高発現していることが最近明らかになり、大腸に限らず、種々の臓器の発癌にCOX-2が関与している可能性が示され、発癌予防を目的とする選択的COX-2阻害薬の開発が注目されている。

同様にNSAIDの服用者ではアルツハイマー病の

\*兵庫医科大学環境予防医学

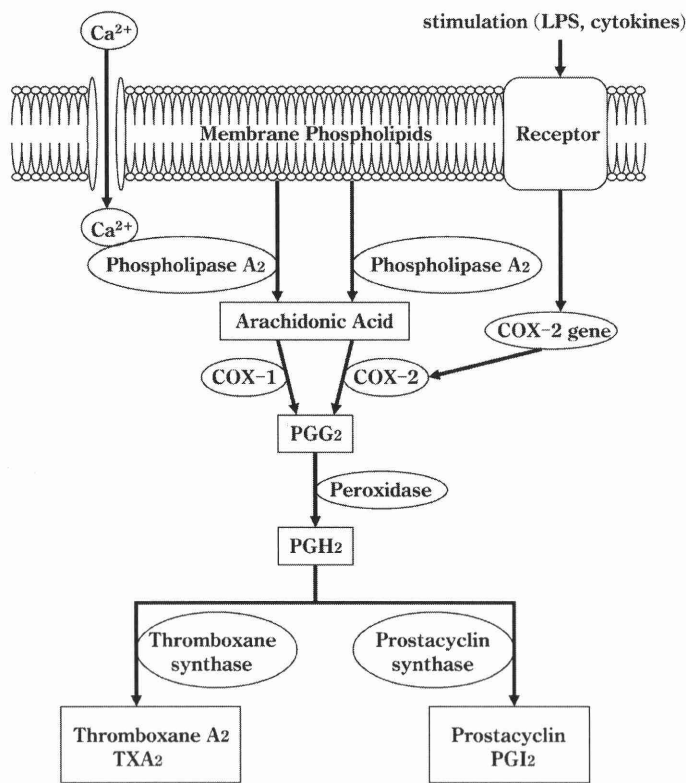


図1 COX-1 および COX-2 を介するプロスタグランジン産生経路

発症率が低いことが疫学的に知られていたが<sup>20,21)</sup>、アルツハイマー病の病因である大脳皮質における神経原繊維変化と老人斑形成にも、COX-2 を介した慢性炎症が関与していることが明らかになり<sup>22,23)</sup>、癌と同様に COX-2 を阻害することによって、アルツハイマー病の発症が予防される可能性に期待がもたれている。

また、慢性関節リウマチ患者においては、関節炎に伴う関節機能障害や骨破壊の進行に COX-2 が関与していることが知られており<sup>24,25)</sup>、抗リウマチ薬の進歩に伴ってリウマチ治療が大きく変化した今日でも、コントロール不良の本疾患患者に対して NSAID が用いられることが少なくない。

### COX-2 と心疾患

このように COX-2 は様々な疾患の発症因子として作用すると考えられているが、心血管病変との関連においては二面的な作用をもつことが知られている。

心筋梗塞モデル動物における心筋傷害部位では

COX-2 が高発現しており、また傷害の程度が COX-2 阻害薬の投与により軽減されたという報告がある<sup>26)</sup>。また急性心筋梗塞により死亡した患者の剖検臓器を用いた研究においても、虚血部位の心筋細胞には COX-2 が高率に発現しており、心筋虚血に起因して誘導された COX-2 が心筋細胞のアポトーシスを惹起している可能性が示唆された<sup>27,28)</sup>。さらに急性心筋梗塞の症例に対し、アスピリンと併せて COX-2 阻害薬を投与したところ、動物実験における結果と同様に、COX-2 発現の抑制を介した臨床所見上の改善が見られたという報告もあり<sup>29)</sup>、COX-2 は虚血性心疾患の病態に促進的に作用をするという見解がある。

これに対して、抗癌剤として使用されるドキソルビシンを投与して酸化ストレスを誘発させたラットの心筋細胞においては COX-2 も誘導され、産生された PG が心筋保護的に働くという報告や<sup>30)</sup>、COX-2 ノックアウトマウスにおいては野生型マウスと比較して、虚血に起因する心臓組織傷害の程度が強いという報告があり、COX-2 が心疾患発症

に対して抑制的な作用も持つことが明らかになっている<sup>31)</sup>。

また心臓においては、一過性虚血の先行が心筋の虚血に対する耐性を誘導することにより、長時間にわたる虚血が後続した場合の心筋傷害が軽減される、虚血プレコンディショニング (IPC) という現象が認められる<sup>32)</sup>。IPC 機構の主軸は誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) が担うと考えられているが<sup>33)</sup>、実験的に IPC を誘発したラビットの心筋細胞においては顕著な COX-2 発現の増加も認められる。そこで選択的 COX-2 阻害薬によって、COX-2 発現を抑制したところ IPC を介した心保護効果も抑制されたという報告から、iNOS のみならず COX-2 も IPC に関連した心保護作用の一端を担っていることが明らかになった<sup>34)</sup>。

心疾患の発症に関する COX-2 の二面的な作用については、未解明の部分が多く定説を持たないが、虚血および COX-2 発現の程度が影響しているものと考えられる。これまで報告されている iNOS と心疾患の関係と同様に<sup>35)</sup>、COX-2 も心筋梗塞発症初期においては適度に産生されて心保護的に働くが、心不全終末期や敗血症に合併するような多臓器不全時には過剰に誘導産生され、細胞傷害的に働くという見解が一般的である。

### 選択的 COX-2 阻害薬と血管病変

古くから発熱や疼痛を伴う炎症性疾患に頻用され、近年では癌やアルツハイマー病の予防薬としても注目されている NSAID には、構成型の COX-1 も抑制してしまうことから胃・十二指腸障害を生じ易いという問題点があった。このため 1990 年代より COX-2 を選択的に阻害する薬剤の開発が進められたが、この開発過程において、選択的 COX-2 阻害薬は心血管イベントのリスクを高めることが明らかとなり<sup>36)</sup>、COX-2 が関与する冠血管系の生理的調節が見直されることとなった。選択的 COX-2 阻害薬により心筋梗塞のリスクが高まる原因としては、血管由来の PGI<sub>2</sub> の合成のみが抑制され、血小板由来の TXA<sub>2</sub> の合成は影響を受けないため、血管系全体として相対的な TXA<sub>2</sub> 作用の増強を招き、易血栓形成状態に陥るためであると考えられている (図2)<sup>37,38)</sup>。また、PGI<sub>2</sub> と TXA<sub>2</sub> は血管内皮細胞の白血球接着因子である intercellular

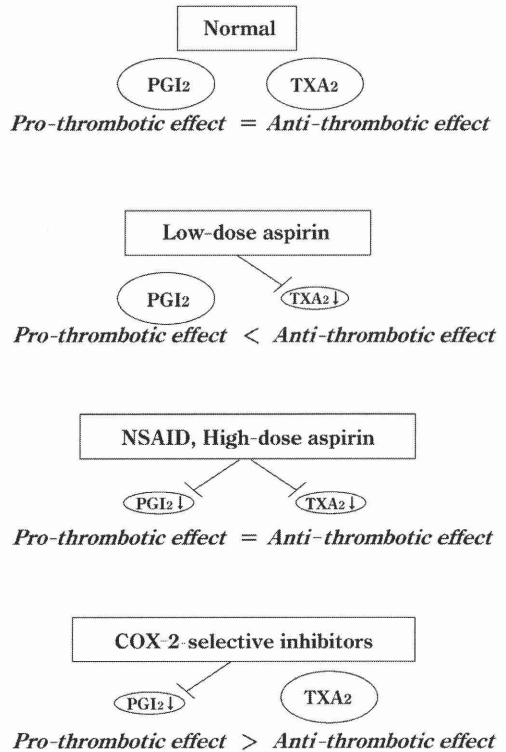


図2 PGI<sub>2</sub> と TXA<sub>2</sub> 産生に及ぼす各種薬剤による影響の相違

adhesion molecule 1 (ICAM-1) の発現を、それぞれ低下および上昇させる作用を持つため、COX-2 の選択的阻害は血管壁へのマクロファージの接着、浸潤を介した動脈硬化の進展を促進すると報告されている<sup>39)</sup>。したがって、長期にわたる選択的 COX-2 阻害薬の使用は動脈硬化促進の結果、心筋梗塞の誘因となる可能性もあると考えられている。加えて、アンジオテンシン II などにより過剰な昇圧機構が働いた場合に、COX-2 により産生される PGI<sub>2</sub> と PGE<sub>2</sub> は、血管拡張作用をもって緩衝的な働きを示すことが知られているが<sup>40)</sup>、COX-2 阻害によるその均衡破綻も心筋梗塞を惹き起こす一因と考えられている。

このような理由から、非選択的 COX-2 阻害薬と比較して選択的 COX-2 阻害薬は胃・十二指腸障害などの副作用軽減に明らかな有意差をもって優れていることが示されたにも拘らず<sup>41)</sup>、本邦における使用は疼痛コントロールの目的に限定されたものであり、その副作用発現に対して厳重な注意が必要になっている。米国においては選択的 COX-2

阻害薬は癌やアルツハイマー病の予防に対して、リスクを上回る効果があるという判断のもとに臨床研究が継続されているが、臨床症例への使用に際してはアスピリンやヘパリンを併用するなど、心血管イベントの予防に慎重な姿勢が求められている。

### おわりに

COX-2の循環動態への影響について、循環器疾患の発症と予防的観点からの知見を中心に紹介した。癌やアルツハイマー病など、様々な疾患の予防薬としても期待されている選択的COX-2阻害薬の安全性を高めるために、今後の更なる研究が待たれる。

### 文 献

- 1) FitzGerald GA: COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 879-90.
- 2) Hinz B, Brune K: Cyclooxygenase-2-10 years later. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 367-75.
- 3) Parente L, Perretti M: Advances in the pathophysiology of constitutive and inducible cyclooxygenases: two enzymes in the spotlight. *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 153-9.
- 4) Murphy JF, Steele C, Belton O, et al: Induction of cyclooxygenase-1 and -2 modulates angiogenic responses to engagement of alphavbeta3. *Br J Haematol* 2003; 121: 157-64.
- 5) Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG, et al: A hypothesis: nonsteroidal anti-inflammatory drugs reduce the incidence of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 355-8.
- 6) Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al: Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995; 333: 609-14.
- 7) North GL: Celecoxib as adjunctive therapy for treatment of colorectal cancer. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1638-43.
- 8) Sumitani K, Kamijo R, Toyoshima T, et al: Specific inhibition of cyclooxygenase-2 results in inhibition of proliferation of oral cancer cell lines via suppression of prostaglandin E2 production. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 41-7.
- 9) Rahman MA, Dhar DK, Yamaguchi E, et al: Coexpression of inducible nitric oxide synthase and COX-2 in hepatocellular carcinoma and surrounding liver: possible involvement of COX-2 in the angiogenesis of hepatitis C virus-positive cases. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1325-32.

- 10) Qiao L, Kozoni V, Tsioulis GJ, et al: Selected eicosanoids increase the proliferation rate of human colon carcinoma cell lines and mouse colonocytes in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1258: 215-23.
- 11) Sheng H, Shao J, Morrow JD, et al: Modulation of apoptosis and Bcl-2 expression by prostaglandin E2 in human colon cancer cells. *Cancer Res* 1998; 58: 362-6.
- 12) Zimmermann KC, Sarbia M, Weber AA, et al: Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59: 198-204.
- 13) Sawaoka H, Kawano S, Tsuji S, et al: Cyclooxygenase-2 inhibitors suppress the growth of gastric cancer xenografts via induction of apoptosis in nude mice. *Am J Physiol* 1998; 274 (6 Pt 1): G1061-7.
- 14) Koga H, Sakisaka S, Ohishi M, et al: Expression of cyclooxygenase-2 in human hepatocellular carcinoma: relevance to tumor dedifferentiation. *Hepatology* 1999; 29: 688-96.
- 15) Yip-Schneider MT, Barnard DS, Billings SD, et al: Cyclooxygenase-2 expression in human pancreatic adenocarcinomas. *Carcinogenesis* 2000; 21: 139-46.
- 16) Ghosh M, Kawamoto T, Koike N, et al: Cyclooxygenase expression in the gallbladder. *Int J Mol Med* 2000; 6: 527-32.
- 17) Hara S, Kondo Y, Hashimoto Y, et al: Expression of cyclooxygenase-2 in human bladder and renal cell carcinoma. *Adv Exp Med Biol* 2002; 507: 123-6.
- 18) Shariat SF, Kim JH, Ayala GE, et al: Cyclooxygenase-2 is highly expressed in carcinoma in situ and T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 2003; 169: 938-42.
- 19) Yoshimura R, Sano H, Masuda C, et al: Expression of cyclooxygenase-2 in prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 589-96.
- 20) Andersen K, Launer LJ, Ott A, et al: Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs decrease the risk for Alzheimer's disease? The Rotterdam Study. *Neurology* 1995; 45: 1441-5.
- 21) Beard CM, Waring SC, O'Brien PC, et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer's disease: a case-control study in Rochester, Minnesota, 1980 through 1984. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 951-5.
- 22) Pasinetti GM, Aisen PS: Cyclooxygenase-2 expression is increased in frontal cortex of Alzheimer's disease brain. *Neuroscience* 1998; 87: 319-24.
- 23) Lukiw WJ, Bazan NG: Cyclooxygenase 2 RNA message abundance, stability, and hypervariability in sporadic Alzheimer neocortex. *J Neurosci Res* 1997; 50: 937-45.
- 24) Okada Y, Lorenzo JA, Freeman AM, et al: Prostaglandin G/H synthase-2 is required for maximal formation of osteoclast-like cells in culture. *J Clin Invest* 2000; 105: 823-32.
- 25) Inoue K, Motonaga A, Suzuka H, et al: Effect of eto-

- dolac on type-II collagen-induced arthritis in mice. *Agents Actions* 1993; 39: 187-94.
- 26) Saito T, Rodger IW, Hu F, et al: Inhibition of cyclooxygenase-2 improves cardiac function in myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 273: 772-5.
  - 27) Abbate A, Santini D, Biondi-Zoccai GG, et al: Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression at the site of recent myocardial infarction: friend or foe? *Heart* 2004; 90: 440-3.
  - 28) Wong SC, Fukuchi M, Melnyk P, et al: Induction of cyclooxygenase-2 and activation of nuclear factor-kappaB in myocardium of patients with congestive heart failure. *Circulation* 1998; 98: 100-3.
  - 29) Manakier D, Mates M, Klutstein MW, et al: Rofecoxib, a COX-2 inhibitor, lowers C-reactive protein and interleukin-6 levels in patients with acute coronary syndromes. *Chest* 2004; 125: 1610-5.
  - 30) Dowd NP, Scully M, Adderley SR, et al: Inhibition of cyclooxygenase-2 aggravates doxorubicin-mediated cardiac injury in vivo. *J Clin Invest* 2001; 108: 585-90.
  - 31) Dinchuk JE, Car BD, Focht RJ, et al: Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature* 1995; 378: 406-9.
  - 32) Murry CE, Jennings RB, Reimer KA: Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-36.
  - 33) Yellon DM, Downey JM: Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol Rev* 2003; 83: 1113-51.
  - 34) Shinmura K, Tang XL, Wang Y, et al: Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 10197-202.
  - 35) Poon BY, Raharjo E, Patel KD, et al: Complexity of inducible nitric oxide synthase: cellular source determines benefit versus toxicity. *Circulation* 2003; 108: 1107-12.
  - 36) Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286: 954-9.
  - 37) Frankish H: Why do COX-2 inhibitors increase risk of cardiovascular events? *Lancet* 2002; 359: 1410.
  - 38) Fitzgerald GA: Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1709-11.
  - 39) Kobayashi T, Tahara Y, Matsumoto M, et al: Roles of thromboxane A(2) and prostacyclin in the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J Clin Invest* 2004; 114: 784-94.
  - 40) Qi Z, Hao CM, Langenbach RI, et al: Opposite effects of cyclooxygenase-1 and -2 activity on the pressor response to angiotensin II. *J Clin Invest* 2002; 110: 61-9.
  - 41) Kawai S: Cyclooxygenase selectivity and the risk of gastro-intestinal complications of various non-steroidal anti-inflammatory drugs: a clinical consideration (supple). *Inflamm Res* 1998; 47: S102-6.