プロスタグランジンの血管新生制御機構

Regulation of Angiogenesis by Prostaglandin E₂

平澤典保

東北大学大学院薬学研究科
機能分子生化学分野
〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3

Noriyasu HIRASAWA
Laboratory of Pathophysiological
Biochemistry,
Graduate School of Pharmaceutical
Sciences,
Tohoku University,
6-3 Aoba Aramaki, Aoba-ku, Sendai,
Miyagi, 980-8578, JAPAN

大内和雄

東北大学大学院薬学研究科
機能分子生化学分野
〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3

Kazuo OHUCHI
Laboratory of Pathophysiological
Biochemistry,
Graduate School of Pharmaceutical
Sciences,
Tohoku University,
6-3 Aoba Aramaki, Aoba-ku, Sendai,
Miyagi, 980-8578, JAPAN

論文要旨：炎症の chemical mediator である prostaglandin (PG) E₂ は、急性炎症反応だけでなく、慢性炎症にも関与していることが明らかにされてきた。ここでは、cyclooxygenase (COX)-2 に由来する PGE₂ が肉芽組織における血管新生に関与していることについて、筆者らのラットのカラゲニン空気嚢型炎症モデルにおける研究成果を中心に最近の知見を紹介する。

ラット背部皮下に作製した空気嚢内にカラゲニン溶液を注射すると3日後から6日後に血管新生を伴う肉芽組織の増大が見られた。COX-2 選択的阻害薬 NS-398 及び COX-1/COX-2 阻害薬 indomethacin は滲出液重量、肉芽重量及び血管新生の増大を抑制し、COX-2 は炎症反応だけでなく、血管新生にも関与していることが示唆された。NS-398 は滲出液中の血管内皮増殖因子 (VEGF) 量を低下させたこと、PGE₂ は in vitro において、肉芽組織による VEGF 産生を増大させたことから、COX-2 に由来する PGE₂ が VEGF の産生を誘導し、肉芽組織中の血管新生を増大させることが示唆された。さらに PGE₂ の VEGF 産生誘導機序についても言及する。

Abstract: The possible participation of prostaglandin (PG) E₂ in angiogenesis in the granulation tissue was analyzed using an air pouch-type carrageenin-induced inflammation model in rats. Injection of carrageenin solution into a pre-formed air pouch on the dorsum induced the increase in the pouch fluid volume, the granulation tissue formation and the angiogenesis in the granulation tissue. The cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor NS-398 as well as the COX-1/COX-2 inhibitor indomethacin inhibited all of these parameters, suggesting that COX-2 plays a role in angiogenesis in addition to inflammatory responses. The increase in protein levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the supernatant fraction of the pouch fluid was inhibited by treatment with NS-398 or indomethacin. To clarify the role of PGE₂ in VEGF production, the minced granulation tissue was incubated in the presence of various concentrations of PGE₂. It was shown that PGE₂ (0.01–1 μM) increased VEGF protein levels in the conditioned medium of the minced granulation tissue and VEGF mRNA levels in the minced granulation tissue in a concentration-dependent manner. These findings suggest that COX-2-derived PGE₂ plays a significant role in angiogenesis in the carrageenin-induced granulation tissue through VEGF formation. The mechanism by which PGE₂ induces VEGF production is discussed.

Key words: Prostaglandin E₂, Cyclooxygenase-2, Angiogenesis, Vascular Endothelial Growth Factor, Inflammatory Granulation Tissue

1 はじめに

血管新生は、既存の血管から新しい血管が出芽し、毛

細血管を形成する反応である。この血管新生は、卵巣における黄体の形成時など生理的に重要な反応であるだけでなく、癌の増殖や損傷治癒、慢性関節リウマチなどの増殖型炎症、糖尿病性網膜症など様々な病態形成に深く関わっている¹⁾。

連絡者：平澤典保
E-mail: hirasawa@mail.pharm.tohoku.ac.jp

生体に炎症刺激が加わると、まず血管透過性亢進反応と好中球浸潤を主体とする急性炎症反応が生じる。続いてマクロファージが浸潤して、炎症反応が次第に鎮静化するが、組織傷害などが伴う場合などでは、肉芽形成を伴う慢性炎症に進展することがある。このような急性炎症反応から慢性炎症反応へと進展する機構には不明な点が多い。

Prostaglandin (PG) E_2 は古くから炎症の chemical mediator の1つとして注目されており、発熱や痛み、血管透過性亢進などを誘発する。近年、 PGE_2 は急性炎症だけでなく、血管新生・肉芽組織の形成を伴う慢性炎症への進展にも関与していることが明らかにされてきた。 PG_s が血管新生を誘導する作用を示すことはすでに1980年代前半から報告されていた。すなわち、1982年には PGE_1 がウサギの角膜において血管新生を誘発すること²⁾、1983年には PGE_2 がニワトリ胚漿尿膜において血管新生を誘導すること³⁾が報告され、さらに1984年にはindomethacin がウサギ角膜における血管新生を抑制すること⁴⁾が報告された。しかし、慢性炎症における肉芽組織中で見られる血管新生に内因性の PG_s が関与しているかどうか、また PG_s がどのように血管新生を誘導するかについては近年まで明らかにされていなかった。血管新生を誘導する増殖因子として血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) が見いだされ⁵⁾、 PG_s が VEGF の産生を誘導することが明らかにされて、 PG_s による血管新生誘導作用機構が分子レベルで議論されるようになった。本稿では、炎症性肉芽組織中の血管新生及び VEGF 産生における PG_s の関与について、ラットの増殖型炎症モデルを用いた筆者らの知見⁶⁾を中心に紹介する。

2 PG_s の産生機構と受容体

PG_s は細胞膜の構成成分であるリン脂質から phospholipase A_2 (PLA $_2$) により切り出された不飽和脂肪酸 arachidonic acid から産生される。Cyclooxygenase (COX) は arachidonic acid に2分子の酸素を付加して PGG $_2$ を産生し、続いて PGH $_2$ に還元する2段階反応を触媒する。生成した PGH $_2$ はさらに PGE 合成酵素 (PGE synthase; PGES) により PGE_2 へ変換される。また PGD 合成酵素、PGI 合成酵素及び TX 合成酵素によりそれぞれ PGD $_2$ 、PGI $_2$ 及び TXA $_2$ が合成される。COX には構成的に発現している COX-1 と炎症性サイトカイン等の刺激により誘導される COX-2 の2つのアイソザイムが存在する。また PGES にも構成的に細胞質に存在する cPGES と誘導型で膜に局在する mPGES がある⁷⁾。構成的な COX-1 及び cPGES は主として生理的な PG_s

の産生に、誘導型の COX-2 と mPGES は病理的な PG_s 産生に関与しており、COX-2 を選択的に阻害する薬物の中には副作用の少ない抗炎症薬として使用されているものがある。

PG_s は受容体を介して作用を発現するが、 PGE_2 、PGD $_2$ 、PGI $_2$ 及び TXA $_2$ の受容体はそれぞれ、EP、DP、IP 及び TP と命名された。さらに EP 受容体には EP 1 から EP 4 までの4種類が報告されている⁸⁾。EP 1 は Ca^{2+} 動員系、EP 2 と EP 4 は adenylate cyclase の活性化、EP 3 は adenylate cyclase の抑制に共役しており、 PGE_2 の多様な生理作用が受容体レベルで明らかにされつつある。

3 カラゲニン誘発空気嚢型炎症モデルにおける肉芽組織の形成と血管新生

筆者らは炎症性肉芽組織中の血管新生に COX-2 由来の PGE_2 が関与しているかどうか、ラットのカラゲニン空気嚢型炎症モデルを用いて解析した⁶⁾。本実験モデルは、ラットの背部皮下に空気 8 ml を注射して空気嚢を作製し、翌日、空気嚢内に起炎剤であるカラゲニン溶液 (2% (w/v) carrageenin - 0.9% (w/v) NaCl 溶液) 4 ml を注入して炎症反応を誘発するものである。空気嚢は腹腔や関節腔などに相当する体腔を背部皮下に人工的に作製したものであり、炎症反応により毛細血管から漏出した血漿成分が貯留する場になる。このモデルは空気嚢内に貯留した滲出液の重量や滲出液中の浸潤白血球数、並びに各種 chemical mediators について再現性よく定量的に測定することが可能であり、炎症反応や薬物効果を薬理学的にも、生化学的にも解析することができる利点を備えたモデルである。このモデルは血漿滲出反応が強いだけでなく、増殖型肉芽組織の形成も顕著である。カラゲニン溶液を注入して3日後には空気嚢内壁に沿った袋状の肉芽組織を肉眼的に観察することができ、6日後にかけて肉芽組織の重量が増加する (Table 1)。この間、袋状の肉芽組織内に貯留する滲出液量は著しく増大し (Table 1)、血管新生に伴う血漿漏出が生じていると考えられる。そこで、この肉芽形成に伴う血管新生を定量化及び可視化することを試みた。肉芽組織中の血管量を測定するために、carmine dye を用いた。37℃に保温した 5% (w/v) carmine dye - 5% (w/v) gelatin を含む水溶液 3 ml を静脈注射したのち、肉芽組織を摘出してその重量を測定後、ホモジナイズして carmine dye を抽出し、比色定量した。その結果、3～6日にかけて肉芽組織の増大に伴い、肉芽組織中の carmine dye 量も増大した (Table 1)。この増加が血管新生によるものかどうかを明らかにするために、形成された血管網を可視化し

Table 1 Time Course of Pouch Fluid Accumulation, Total Number of Infiltrated Leukocytes in the Pouch Fluid, Granulation Tissue Weight and the Carmine Dye Content in the Whole Granulation Tissues in the Carrageenin-induced Inflammation.

	Days after Carrageenin Injection		
	1	3	6
Pouch Fluid (ml)	6.9 ± 0.6	7.1 ± 1.9	29.2 ± 3.3 ^a
Total number of Leukocytes (×10 ⁷ cells)	47.0 ± 6.3	23.3 ± 2.5 ^a	6.3 ± 0.2 ^a
Granulation Tissue (g)	N.D.	6.9 ± 0.7	11.1 ± 1.0 ^b
Carmine Dye Content (mg/whole granulation tissue)	N.D.	0.45 ± 0.03	1.03 ± 0.07 ^b

Values are the means ± S.E.M. from 6 rats. ^aP<0.001 vs. day 1, ^bP<0.001 vs. day 3. N.D., not determined.

た。血管内皮細胞に特異的に結合するレクチン *Griffonia simplicifolia* agglutinin-I を用いて5日目の肉芽組織中の血管内皮細胞を染色したところ、Fig. 1A に示すように既存の血管から新生血管が発芽している様子が観察された。また、肉芽組織を固定・脱水処理後、cederwood oil 中に14日間浸した後、顕微鏡下で carmine dye を含む血管を観察したところ、肉芽重量が増加する3日目から6日目にかけて肉芽組織中の毛細血管が著しく増加した (Fig. 1B)。これらのことから、肉芽形成に伴い、血管新生が生じていることが示唆された。

4 COX 阻害薬の抗炎症効果

カラゲニン溶液を空気嚢内に注射して6日後の肉芽組織中の COX を Western blot 法により検出した結果、COX-1 及び COX-2 とともに検出された (データ未掲載)。また、6日目の滲出液中には PGE₂ が検出された (Table 2)。COX-2 選択的阻害薬である NS-398 (100 µg) あるいは COX-1/COX-2 非選択的阻害薬である indomethacin (100 µg) をカラゲニン溶液注射直後、2日後及び4日後に空気嚢内に注射した結果、6日後の滲出液中の PGE₂ レベルは両薬物によって著しく低下した (Table 2)。したがって、本モデルの慢性炎症の滲出液中の PGE₂ の増加には COX-2 が大きく関与していることが示唆された。NS-398 (10, 30, 100 µg) は滲出液量、浸潤白血球数及び肉芽重量を濃度依存的に有意に低下させた (Table 2)。NS-398 (100 µg) の抑制作用は indomethacin (100 µg) とほぼ同程度であった。また、両薬物とも肉芽組織中の carmine dye 量を肉芽重量よりもやや強く低下させた。これらの結果から、COX-2 阻害薬は抗炎症作用を示すとともに、血管新生を低下させることが示唆された。

Majima ら⁹⁾は塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibrob-

(A)
Day 5

(B)
Day 3

Day 6

Fig. 1 Small Vascular Network Formation in Carrageenin-induced Granulation Tissue. Four milliliters of a 2% (w/v) carrageenin solution in saline was injected into the air pouch. (A) The endothelial cells in the granulation tissue 5 days after carrageenin injection were stained with *Griffonia simplicifolia* agglutinin-I (400×magnification). The sprouts of vessels are indicated by arrows. (B) The small vascular network in the granulation tissues 3 days (left) and 6 days (right) after carrageenin injection was visualized as described in the text (40×magnification).

Table 2 Effects of NS-398 and Indomethacin on Pouch Fluid Accumulation, Total Number of Infiltrated Leukocytes in the Pouch Fluid, Granulation Tissue Weight and the Carmine Dye Content in the Whole Granulation Tissues 6 Days after Carrageenin Injection. NS-398 or indomethacin was injected into the pouch 0, 2 and 4 days after carrageenin injection.

	NS-398 (μg)				Indomethacin (μg)
	0	10	30	100	100
Pouch Fluid (ml)	30.6 ± 1.2	25.6 ± 1.0^a	22.4 ± 2.1^b	20.0 ± 1.2^c	19.8 ± 1.3^c
Total number of Leukocytes ($\times 10^7$ cells)	6.3 ± 1.2	5.5 ± 1.9^b	4.3 ± 1.6^c	3.1 ± 1.1^c	2.9 ± 0.7^c
Granulation Tissue (g)	9.4 ± 0.3	8.4 ± 0.1^b	7.8 ± 0.3^b	7.3 ± 0.2^c	7.5 ± 0.2^c
Carmine Dye Content (mg/whole granulation tissue)	1.09 ± 0.03	0.85 ± 0.02^c	0.72 ± 0.03^c	0.62 ± 0.01^c	0.63 ± 0.01^c
PGE ₂ (ng/pouch)	42 ± 8	N.D.	N.D.	3 ± 0.4^c	3 ± 0.5

Values are the means $\pm$ S.E.M. from 9 rats. ^aP<0.05, ^bP<0.01, ^cP<0.001 vs. control. N.D., not determined.

last growth factor; bFGF) をスポンジにしみ込ませて皮下に移植するラットのモデルを用いて、増殖因子による血管新生機構を解析し、bFGF によりスポンジの周囲に血管新生を伴う肉芽形成が増加すること、この増大は NS-398 で抑制されることを示した。さらに Kuwano ら¹⁰⁾ は COX-2 欠損マウスでは炎症性のサイトカイン interleukin-1 β (IL-1 β) による血管新生亢進作用が著しく減弱することを報告している。このように、マウス増殖因子や炎症性サイトカインによる血管新生の誘導にも COX-2 が関与していることが明らかにされている。

5 VEGF の産生と COX 阻害薬の効果

カラゲニン空気嚢型炎症モデルにおいて、COX-2 阻害薬の血管新生抑制作用機構を明らかにするために、滲出液中の VEGF 量を Western blot 法で解析した⁶⁾。その結果、カラゲニン溶液注射 3 日後の滲出液中に VEGF が検出され、さらに 6 日後の滲出液中の VEGF 濃度は 3 日後の約 2 倍に増加した⁶⁾。そこで VEGF 産生に対する NS-398 及び indomethacin の効果を検討した。NS-398 及び indomethacin をカラゲニン溶液注射直後、2 日後及び 4 日後に空気嚢内に注射して、6 日後に採取した滲出液中の VEGF 濃度は NS-398 の濃度 (10, 30, 100 μg) に依存して低下し、100 μg の NS-398 は 100 μg の indomethacin と同程度の抑制作用を示した (Fig. 2)。これらの結果から、COX-2 阻害薬は VEGF 産生を低下させることにより、肉芽組織中の血管新生を抑制することが示唆された。さらに、Kamei ら¹¹⁾ は、炎症局所での PGE₂ の産生、VEGF の産生及び血管新生に mPGES-1 が関与していることを mPGES-1 欠損マウスを用いて明らかにした。すなわち、mPGES-1 を欠損するマウスでは、起炎刺激として cotton thread を移植した場合、野生型マウスに比べて PGE₂ の産生が低下し、さらに VEGF の産生及び血管新生が減弱した¹¹⁾。これらの結果

から、炎症反応により形成される肉芽組織では COX-2 及び mPGES-1 の誘導が生じ、これらの酵素により合成される PGE₂ が VEGF の産生を誘導して、血管新生を促進すると考えられる。

6 PGE₂ による肉芽組織における VEGF 産生

COX 阻害薬は、Table 2 に示すように白血球浸潤や肉芽増殖も抑制することから、VEGF 産生細胞の浸潤あるいは増殖を抑制することにより、滲出液中の VEGF レベルを低下させた可能性も考えられる。そこで、PGE₂

Fig. 2 Effects of NS-398 and Indomethacin on VEGF Protein Levels in the Pouch Fluid. Four milliliters of a 2% (w/v) carrageenin solution in saline was injected into the air pouch. NS-398 (10, 30, and 100 μg) or indomethacin (IM, 100 μg) dissolved in 500 μl of saline was injected into the pouch 0, 2 and 4 days after carrageenin injection. VEGF proteins in the supernatant fractions of the pouch fluids collected 6 days after carrageenin injection were immunoblotted and analyzed densitometrically. The immunoblots of VEGF proteins in the pouch fluid from 2 rats in each group are shown on the top. Values are the means with S.E.M. shown by vertical bars from 6 rats. The mean density in the control group is set to 100%. Statistical significance: *** $P < 0.001$ versus control.

Fig. 3 Induction of VEGF Production by PGE₂ in the Minced Granulation Tissue. The minced granulation tissue (0.8 g) was incubated in 4 ml of EMEM containing 10% (v/v) calf serum at 37°C for 3 h. After three washes, the tissue was further incubated at 37°C for the periods indicated in the presence or absence of PGE₂ (1 μM) (A and C), or for 6 h (B) or 1 h (D) in the presence of PGE₂ at the concentrations indicated. VEGF protein in the conditioned medium of the minced granulation tissue were detected by immunoblotting (A and B). The VEGF mRNA in the minced granulation tissue was detected by RT-PCR (C and D). The rat glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) gene (a housekeeping gene) was used as an internal standard gene.

に肉芽組織中の細胞の VEGF 産生を直接誘導する活性があるかどうか、肉芽組織の培養系で解析した⁶⁾。内因性の PGE₂ の影響を少なくするためにカラゲニン溶液を空気嚢内に注入した直後及び 2 日後に indomethacin (100 μg) を空気嚢内に投与し、3 日目の肉芽組織を摘出した。得られた肉芽組織を 1 ~ 2 mm 角に mince し、PGE₂ 存在下で培養して、VEGF の産生について解析した。PGE₂ (1 μM) で刺激し、経時的に培養液上清中の VEGF 濃度を Western blot 法で解析したところ、VEGF 濃度は培養開始 3 時間目ごろから経時的に増大した (Fig. 3A)。また、VEGF 濃度の上昇は 0.01 μM 以上の濃度の PGE₂ で認められた (Fig. 3B)。

PGE₂ による VEGF 濃度の上昇は、肉芽組織中の細胞内に合成・貯留されていた VEGF が PGE₂ により細胞外

に放出された可能性が考えられたため、肉芽組織中の VEGF mRNA レベルを RT-PCR 法で解析した。その結果、VEGF mRNA レベルは PGE₂ を添加して 1 時間後をピークとして増大し (Fig. 3C)、VEGF タンパク量の増加とはほぼ同様の濃度依存性が認められた (Fig. 3D)。これらの結果から、PGE₂ は肉芽組織中の細胞の VEGF 産生を誘導することが示唆された。また VEGF には 3 つのアイソフォームがあり¹²⁾、RT-PCR で 711, 636 及び 504 bp に検出された PCR 産物は、それぞれ 188 アミノ酸、164 アミノ酸及び 120 アミノ酸からなる VEGF のアイソフォームに相当する。このように肉芽組織ではこれら 3 つのアイソフォームがいずれも産生されていることが明らかになった。

7 VEGF 産生誘導機構

VEGF は血管の周囲の線維芽細胞などの実質細胞が低酸素状態に陥った時に産生され、血管内皮細胞に作用して血管新生を誘導する。低酸素状態における VEGF 産生は、転写因子 hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) が関与している¹³⁾。HIF-1 は HIF-1α と HIF-1β のヘテロ 2 量体である¹⁴⁾。HIF-1β レベルは酸素分圧によって変化しないが、HIF-1α は正常酸素分圧下では分解が亢進して、そのタンパク質レベルは極めて低く維持されている。しかし、低酸素分圧下になると、HIF-1α の安定性が増大して HIF-1α レベルが上昇し、HIF-1β と 2 量体を形成して VEGF の転写を増大させる¹⁵⁾。

PGE₂ がどのような分子機序で VEGF の産生を増大させるかについては、in vitro 及び in vivo で解析されており、低酸素状態における VEGF 産生機序とは異なった機序によることが明らかにされている。PGE₂ は上述のように、EP 2 及び EP 4 受容体を介して細胞内セカンドメッセンジャーである cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate (cAMP) を増加させ、EP 1 を介して細胞内 Ca²⁺ 濃度の上昇と protein kinase C (PKC) の活性化を誘導する。Harada ら¹⁶⁾ は骨芽細胞株 RCT-3 を用いて、PGE₂ による VEGF 産生は cAMP 拮抗薬で抑制されることを示し、また、Ben-Av ら¹⁷⁾ は、リウマチ患者の滑膜由来線維芽細胞は EP 1 と EP 2 を発現していること、PGE₂ による VEGF 産生は PKA 阻害薬により抑制されるが、PKC の down-regulation によっては影響されないことから、EP 2-cAMP 系が関与していることを示唆した。

動物レベルでも PGE₂ による VEGF 産生に cAMP が関与していることが示されている。Amano ら¹⁸⁾ は、ラットスポンジ移植モデルにおいて、PGE₂、cAMP のアナログである 8-bromo-cAMP、adenylate cyclase の

活性化薬 forskolin, あるいは cAMP 分解酵素 phosphodiesterase の阻害薬 amrinone が VEGF の産生を亢進するとともに, 血管新生を増大させることを示している。これらの薬物による VEGF の産生及び血管新生の亢進は PKA 阻害薬で抑制されることも示されており, in vivo においても PGE₂ は cAMP-PKA を介して VEGF の産生を誘導すると考えられる。これらの知見はまた PGE₂ は cAMP の増加を誘導する EP 2/EP 4 を介して VEGF を産生することを示唆している。一方, 癌に伴う血管新生について各種 EP 受容体欠損マウスを用いた解析から, 血管新生が EP 3 欠損マウスで著しく減弱することから EP 3 受容体を介するものであることが報告された¹⁹⁾。EP 3 受容体には EP 2/EP 4 と同様に adenylate cyclase を活性化するサブクラスがあり, VEGF 産生に関わる EP 受容体についてはさらに詳細な解析が必要である。また, PGE₂ により活性化される cAMP-PKA 経路がどのように VEGF の転写を促進するかについては明らかではなく, HIF-1 の転写活性に対する PKA の関与の有無など, 今後解明すべき点が残されている。

8 VEGF 産生以外の作用

PGE₂ だけでなく, arachidonic acid の COX 代謝物のうち TXA₂ 及び PGI₂ にも血管新生促進作用があることが報告されている²⁰⁾。これらの PG_s は血管内皮細胞に直接作用し, その遊走を誘導して血管新生を増大させる作用を持つ。例えば TXA₂ の受容体拮抗薬は角膜における血管新生モデルで, bFGF による血管内皮細胞の遊走と血管新生を抑制すること, また TXA₂ アゴニストは COX-2 を阻害した条件下でこれらの反応を増大させること²¹⁾が報告されている。また, IL-1β はヒト臍帯静脈内皮細胞に COX-2 の発現を誘導するとともにこの内皮細胞の遊走を増大させること, この IL-1β による血管内皮細胞の遊走は COX-2 阻害薬や EP 4 アンタゴニストあるいは TXA₂ アンタゴニストで抑制されること¹⁰⁾が示されている。このように COX-2 は PGE₂ だけでなく TXA₂ の産生を介しても血管新生を増大させる。このほか, PG_s は血管内皮細胞の生存延長作用, matrix metalloproteinase の誘導作用, IL-12 産生抑制作用などにより血管新生を促進すること²⁰⁾が示唆されている。このように PG_s には VEGF の産生を亢進するだけでなく, 多様な作用機構により血管新生を増加させる作用がある。

9 おわりに

血管新生は, 癌細胞の増殖や転移などに関与しているだけでなく, 多くの炎症性疾患の病態形成にも深く関わっている。本総説に記載したように, 筆者らを始め,

多くの研究グループが, 炎症局所で誘導された COX-2 により合成される PGE₂ が VEGF の産生を介して肉芽組織中の血管新生に関与することを明らかにした。また, COX-2 選択的阻害薬が, 抗炎症作用とともに血管新生を抑制する作用をもつことも明らかになった。さらに, histamine^{22, 23)} や bradykinin²⁴⁾ など様々な炎症の mediators が血管新生に関与していることも明らかにされ, 今後, COX-2 選択的阻害薬を中心に薬物による血管新生の制御の試みが急速に発展すると考えられる。

文 献

- 1) J.R. Jackson, M.P. Seed, C.H. Kircher, D.A. Willoughby & J.D. Winkler, *FASEB J.*, 11, 457-65 (1997).
- 2) M. Ziche, J. Jones & P.M. Gullino, *J. Natl. Cancer Inst.*, 69, 475-82 (1982).
- 3) D.M. Form & R. Auerbach, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 172, 214-8 (1983).
- 4) J. Frucht & H. Zauberman, *Br. J. Ophthalmol.*, 68, 656-9 (1984).
- 5) K.A. Houck, N. Ferrara, J. Winer, G. Cachianes, B. Li & D.W. Leung, *Mol. Endocrinol.*, 5, 1806-14 (1991).
- 6) A.K. Ghosh, N. Hirasawa & K. Ohuchi, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 295, 802-9 (2000).
- 7) M. Murakami & I. Kudo, *Prog. Lipid Res.*, 43, 3-35 (2004).
- 8) S. Narumiya, *Ann. New York Acad. Sci.*, 744, 126-38 (1994).
- 9) M. Majima, M. Isono, Y. Ikeda, I. Hayashi, K. Hatanaka, Y. Harada, O. Katsumata, S. Yamashina, M. Katori & S. Yamamoto, *Jpn. J. Pharmacol.*, 75, 105-14 (1997).
- 10) T. Kuwano, S. Nakao, H. Yamamoto, M. Tsuneyoshi, T. Yamamoto, M. Kuwano & M. Ono, *FASEB J.*, 18, 300-10 (2004).
- 11) D. Kamei, K. Yamakawa, Y. Takegoshi, M. Mikami-Nakanishi, Y. Nakatani, S. Oh-ishi, H. Yasui, Y. Azuma, N. Hirasawa, K. Ohuchi, H. Kawaguchi, Y. Ishikawa, T. Ishii, S. Uematsu, S. Akira, M. Murakami & I. Kudo, *J. Biol. Chem.*, 279, 33684-95 (2004).
- 12) E. Tischer, R. Mitchell, T. Hartman, M. Silva, D. Gospodarowicz, J.C. Fiddes & J.A. Abraham, *J. Biol. Chem.*, 266, 11947-54 (1991).
- 13) J.A. Forsythe, B.H. Jiang, N.V. Iyer, F. Agani, S.W. Leung, R.D. Koos, & G.L. Semenza, *Mol. Cell. Biol.*, 16, 4604-13 (1996).
- 14) G.L. Wang & G.L. Semenza, *J. Biol. Chem.*, 270, 1230-7 (1995).
- 15) S. Salceda & J. Caro, *J. Biol. Chem.*, 272, 22642-7 (1997).
- 16) S. Harada, J.A. Nagy, K.A. Sullivan, K.A. Thomas, N. Endo, G.A. Rodan & S.B. Rodan, *J. Clin. Invest.*, 93, 2490-6 (1994).
- 17) P. Ben-Av, L.J. Crofford, R.L. Wilder & T. Hla, *FEBS Lett.*, 372, 83-7 (1995).
- 18) H. Amano, K. Ando, S. Minamida, I. Hayashi, M. Ogino, S. Yamashina, H. Yoshimura & M. Majima, *Jpn. J.*

- Pharmacol.*, **87**, 181-8 (2001).
- 19) H. Amano, I. Hayashi, H. Endo, H. Kitasato, S. Yamashina, T. Maruyama, M. Kobayashi, K. Satoh, M. Narita, Y. Sugimoto, T. Murata, H. Yoshimura, S. Narumiya & M. Majima, *J. Exp. Med.*, **197**, 221-32 (2003).
- 20) S. Gately, *Cancer Metastasis Rev.*, **19**, 19-27 (2000).
- 21) T.O. Daniel, H. Liu, J.D. Morrow, B.C. Crews, L.J. Marnett, *Cancer Res.*, **59**, 4574-7 (1999).
- 22) A.K. Ghosh, N. Hirasawa & K. Ohuchi, *Br. J. Pharmacol.*, **134**, 1419-28 (2001).
- 23) A.K. Ghosh, N. Hirasawa, H. Ohtsu, T. Watanabe & K. Ohuchi, *J. Exp. Med.*, **195**, 973-82 (2002).
- 24) Y. Ikeda, I. Hayashi, E. Kamoshita, A. Yamazaki, H. Endo, K. Ishihara, S. Yamashina, Y. Tsutsumi, H. Matsubara & M. Majima, *Cancer Res.*, **64**, 5178-85 (2004).
-