

胃潰瘍副作用の少ないNSAID・フルオロロキソプロフェンに関する薬理学的研究

生命薬科学専攻 生命・環境科学講座 (環境分子保健学分野) 末益慎太郎

非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) は、シクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し炎症増悪因子であるプロスタグランジン (PG) を低下させることにより、解熱、鎮痛、抗炎症作用を発揮する医薬品で、大変よく使用されている。しかし、その主な副作用である胃潰瘍 (NSAID 潰瘍) のため、その使用を制限しなければならないことが、臨床現場で大きな問題となっている。

これまで NSAID は、胃粘膜防御因子である PG を低下させることにより胃潰瘍を引き起こすと考えられてきた。これに対して我々は、NSAID 潰瘍の形成には、この PG 低下作用に加えて、NSAID が持つ膜傷害作用による胃粘膜細胞死が重要であること、及びこの膜傷害作用は抗炎症作用には無関係であることを発見した。そこで我々は、膜傷害作用の弱い NSAID が、胃潰瘍副作用の少ない有用な NSAID になると考えた。

ロキソプロフェン (LOX) は日本で最もよく使用されている NSAID で、他の NSAID と比べて胃潰瘍副作用が弱いことが知られている。最近我々は、LOX の膜傷害作用が他の NSAID と比べて弱いことを見出した。そこで我々はこの LOX を修飾し、より膜傷害作用の弱い NSAID を発見し、胃潰瘍副作用の少ない NSAID として開発することを起案した。種々の LOX 誘導体を合成しその膜傷害作用を調べた結果、ほとんど膜傷害作用を持たない NSAID として、フルオロロキソプロフェン (F-LOX) を同定した。そこで私は、この F-LOX に関する薬理学的な解析を行った。

私はまずラットを用いて、F-LOX は LOX と同程度の抗炎症作用を持つにも関わらず、ほとんど胃潰瘍を起こさないことを見出した。一方、胃粘膜での PG 量を測定したところ、PG 低下作用において両方で差が見られなかった。以上の結果から、F-LOX が胃潰瘍を起こしにくいのは、その膜傷害作用が弱いためであると考えられた。しかし、他のメカニズムも関与している可能性を考え、私は別の観点からも検討を行った。

前述のように経口投与においては、F-LOX はほとんど胃潰瘍を誘発しなかった。しかし私は、経口投与の場合とは異なり、皮下投与では F-LOX は LOX と同程度に胃潰瘍を起こすことを見出した。また興味深いことに、F-LOX をあらかじめラットに経口投与しておく、その後投与した LOX (あるいは他の NSAID) による胃潰瘍形成が顕著に抑制されることを見出した。以上の結果から、F-LOX は胃粘膜に直接作用し、胃粘膜を保護する働きがあることが考えられたので、私はその分子機構を検討した。

胃潰瘍は、胃酸等の攻撃因子の増加、あるいはムチン等の防御因子の低下により起こる。そこで私は、F-LOX がこのような攻撃因子や防御因子に対しどのような影響を与えるかを検

討した。他のNSAID同様LOXを経口投与すると、胃粘膜でのpHやムチン量は低下した。一方興味深いことに、F-LOXを経口投与すると、それらが逆に上昇することを見出した。また胃酸の分泌を亢進した条件では、LOXとF-LOXの胃潰瘍副作用には大きな差が見られなかった。以上の結果から、F-LOXが胃粘膜でのpHやムチン量を上昇させることが、胃潰瘍を起こしにくい原因の一つであると考えられる。

次に、ラット正常胃粘膜細胞であるRGM1細胞を用いて、F-LOXがムチン量を増加させるメカニズムを検討した。まず、細胞にLOXもしくはF-LOXを添加し、培地中のムチン量を定量した。その結果、ムチン量はLOX依存に減少したが、F-LOX存在下では逆に増加した。このF-LOXによるムチン量の増加がタンパク質合成を阻害した細胞でも見られたこと、及びF-LOXの添加によりムチン構成タンパク質のmRNA発現が誘導されたことから私は、F-LOXはムチンの産生と分泌の両方を促進することにより、ムチン量を増加させていると考えた。

さらに、F-LOXがどのような分子機構でムチン量を増加させているのか検討を行った。胃粘膜のムチン産生を促進させる因子として、PGE₂が知られている。このPGE₂によるムチン産生の促進はEP₁受容体とEP₄受容体を介していることが知られている。EP₁受容体の活性化は細胞内カルシウム濃度の上昇を、EP₄受容体の活性化はアデニル酸シクラーゼの活性化を介して細胞内cAMP量の増加を誘導する。私は、F-LOXもPGE₂と同様、EP₁受容体やEP₄受容体を介して、ムチン産生を促進しているのではないかと考え検討した。その結果、F-LOXはEP₁受容体やEP₄受容体を活性化しないことを見出した。次に、F-LOXが、EP₁受容体やEP₄受容体非依存的に、細胞内カルシウム濃度や細胞内cAMP量を増加させ、ムチン産生を促進している可能性を考え検討した。その結果、F-LOXは細胞内cAMP量の増加を介してムチン産生を促進していることを示唆した。

以上の結果をまとめると、F-LOXは直接細胞傷害作用（膜傷害作用）が弱いことに加え、胃粘膜防御因子を増やしたり攻撃因子を減らしたりすることにより、胃潰瘍を起こしにくいことが考えられる。またF-LOXは、ムチンの産生と分泌の両方を促進することにより、ムチン量を増加させていること、さらにそのムチン産生の促進には、細胞内cAMP量の増加が関与していることが示唆された。このような性質を持つF-LOXは大変ユニーク、かつ有用なNSAIDであるので、今後その医薬品としての開発が期待される。