

論文要旨

氏名	松山 篤史
タイトル	Celecoxib inhibits osteoblast differentiation independently of cyclooxygenase activity
<p>論文の要旨</p> <p>非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) はシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害することによりアラキドン酸からプロスタグランジン (PG) 類の合成を阻害して, 解熱・鎮痛・抗炎症作用を現し, リウマチ, 頭痛, 歯痛および術後痛などに対し日常の医療現場で頻繁に用いられている. 一方, NSAIDs には COX-2 選択的阻害薬 celecoxib などのように血管新生の阻害を介した抗腫瘍活性など, 解熱・鎮痛・抗炎症以外の作用を有するものも少なくない. このような作用は一部の NSAIDs で認められることから, COX 阻害を介さない作用機序の存在が予想される. 本研究では, NSAIDs の新規標的の同定を目指し, 骨芽細胞分化をモデルシステムとして用いて, celecoxib をはじめとする NSAIDs の COX 阻害以外の効果の有無について検討した. マウス頭蓋冠由来骨芽細胞様細胞株 MC3T3-E1 の骨芽細胞分化において, celecoxib 及び valdecoxib は分化に伴う ALP 活性の上昇を強く抑制した. celecoxib の ALP 活性への効果は COX 阻害活性と相関がなかった. さらに, COX 活性を阻害しない celecoxib 類似体である 2,5-ジメチル (DM)-celecoxib も, 細胞の骨芽細胞分化を阻害した. celecoxib および DM-celecoxib は, C2C12 マウス筋芽細胞株を骨形成タンパク質 (BMP) -2 によって誘導する骨芽細胞分化も阻害した. celecoxib はいくつかの腫瘍細胞増殖を抑制することが知られているが, MC3T3-E1 および C2C12 細胞の生存率および増殖には影響を与えなかった. 一方, celecoxib および DM-celecoxib は, 両細胞株における BMP 受容体下流の主要な標的分子である Smad1/5 の, BMP-2 刺激によるリン酸化を抑制した. COX 活性が骨芽細胞分化において重要な役割を担っていることはよく知られているが, 本研究結果から, NSAID であっても celecoxib などは, 骨のリモデリングに関し細胞内リン酸化シグナル伝達の制御など COX 以外の標的を介していることが示唆された.</p>	