
総 説

大腸がん化学予防剤としての アスピリンの歴史と現状の課題

武藤 倫弘^{1*}, 成田 匠¹, 藤井 元²

¹京都府立医科大学大学院医学研究科分子標的予防医学

²国立がん研究センター研究所 RI 実験施設

History and Current Topics of Aspirin as a Colorectal Cancer Chemopreventive Agent

Michihiro Mutoh¹, Takumi Narita¹ and Gen Fujii²

¹*Department of Molecular-Targeting Prevention, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

²*Central Radioisotope Division, National Cancer Center Research Institute*

抄 録

アスピリンは抗炎症、解熱、鎮痛、血小板凝集抑制作用を有し、120年以上販売されている実績を持つスーパードラッグである。その大腸がん抑制効果が約30年前に疫学的に示されてからエビデンスが蓄積されており、副作用のデメリットよりも大腸がん発症予防効果と言うメリットの方が大きいのではないかと考えられ始めている。発がんリスクの高い遺伝性疾患である家族性大腸腺腫症に対する大腸がん予防臨床試験も進められ、この古い薬が新しい効能を持つ薬として見直され始めている。アスピリンと大腸がん予防研究の歴史をここにまとめ、将来の布石としたい。

キーワード：アスピリン，がん化学予防剤，大腸がん，前がん病変。

Abstract

Aspirin possesses anti-inflammatory, antipyretic, analgesic and platelet aggregation inhibitory effects, and being a super drug sold for over 120 years. Its' colorectal cancer prevention effects were shown epidemiologically 30 years ago. To date, solid evidences have been accumulated, and it is beginning to be considered that the merit against colorectal cancer is greater than the disadvantages due to the side effects of aspirin. Clinical trials for the prevention of colorectal carcinogenesis in familial adenomatous polyposis, a genetic disorder with a high risk of carcinogenesis, are underway. We would like to summarize the research history of aspirin against colorectal carcinogenesis here for a future strategy of this old drug with new potential.

Key Words: Aspirin, Chemopreventive agent, Colorectal cancer, Precancerous lesion.

令和2年4月20日受付 令和2年5月29日受理

*連絡先 武藤倫弘 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

mimutoh@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.129.07.469

はじめに

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) は抗炎症作用、解熱作用、鎮痛作用などを有するステロイド構造を持たない薬物の総称である。その中で最も使われている NSAIDs がアスピリン（一般名称：アセチルサリチル酸）である。紀元前 400 年頃にはギリシャでヤナギに鎮痛作用があることが知られており、19 世紀にヤナギからサリチル酸が分離された¹⁾。サリチル酸そのものには強烈な苦みがあり、これを直接服用すると消化管障害が生じるため、1897 年にバイエル社のフェリックス・ホフマンはサリチル酸をアセチル化して副作用の少ないアセチルサリチル酸を化学合成した。そして、1899 年よりバイエル社よりアスピリンという商品名で鎮痛薬として売り出されたのである¹⁾²⁾。

アスピリンはシクロオキシゲナーゼ (Cyclooxygenase: COX) をアセチル化してその酵素活性を不可逆的に抑えることによってプロスタグランジン (Prostaglandin: PG) の産生を阻害して炎症作用、解熱作用、鎮痛作用を示す。加えて、アスピリンは血小板の凝集促進因子であるトロンボキサン A₂ の合成阻害作用も有するため、低用量アスピリンが抗血小板薬として脳梗塞や心筋梗塞の治療（再発予防）にも用いられている。そして今、この古典的薬剤であるアスピリンにがんの予防薬として可能性への期待が高まっている。以下にがん化学予防剤としてのアスピリンに関するエビデンスを示していく。

アスピリンのがん予防疫学研究 (症例報告とコホート研究)

アスピリンとがん予防との関連性は、1971 年に初めて報告されている³⁾。それ以来、特に炎症が関連するがんにおいて、アスピリンのがん予防および抗がん作用が数多く報告された⁴⁾⁵⁾。この中でも予防臨床試験が最も多く行われているがんは大腸がんである。

1988 年に Kune らが症例対照研究において、アスピリンに大腸がんの発生活予防効果があることを初めて報告した (図 1)⁶⁾。また、1991 年

に Thun らがメタ解析を行い、アスピリン長期服用により男女ともに大腸がんの致死リスクが 40% 程度減少する (男: リスク比 0.60 [95% CI: 0.40~0.89]; 女: リスク比 0.58 [95% CI: 0.37~0.90]) ことを報告したことから、アスピリンの大腸がん予防効果が広く世界に知れ渡ることになった⁷⁾。

しかしながら 2007 年のアメリカ予防医療サービス委員会 (USPSTF) からの勧告では、消化管出血などのリスクがベネフィットを超えるとして大腸がん予防に関するレベルは「平均的リスク例へのルーチンな予防内服を推奨しない (グレード D)」であった。その後も継続的に研究が続けられ、Rothwell らによって様々ながんに対するアスピリンのがん予防効果有望性がメタ解析によって示されたことから⁸⁾、2016 年に示された USPSTF の勧告では、10 年以内の心血管疾患 (CVD) リスクが 10% 以上で出血リスクが小さく、余命が 10 年以上の 50~59 歳において、という条件付きながら、CVD ならびに大腸がんの初発予防を目的とした低用量アスピリン使用を「推奨する (グレード B)」ことになった (図 1; USPSTF)⁹⁾。

アスピリンのがん予防基礎研究

非臨床から臨床研究の多くのデータが、低用量アスピリンに大腸がん予防効果があることを示唆している。しかし、その分子メカニズムには未だ不明な点が実に多い。低用量アスピリンの大腸がん予防効果には COX 依存性と非依存性のそれぞれのメカニズムが示唆されている。

まず COX 依存性のメカニズムに関しては、プロスタノイド合成の誘導型律速酵素である COX-2 が 80~90% のヒト大腸がんでは強発現していることが予防効果の要となっていると提唱されている¹⁰⁾。他の NSAIDs と異なるアスピリンの作用の一つとして COX-2 のアセチル化があり、このアセチル化は腫瘍増殖因子である PGE₂ の生成を阻害する¹¹⁾¹²⁾。アスピリンの COX-2 阻害作用こそが大腸がん予防効果に寄与しているとする考えは COX-2 が高発現している大腸がん組織においてはリスク比 0.64

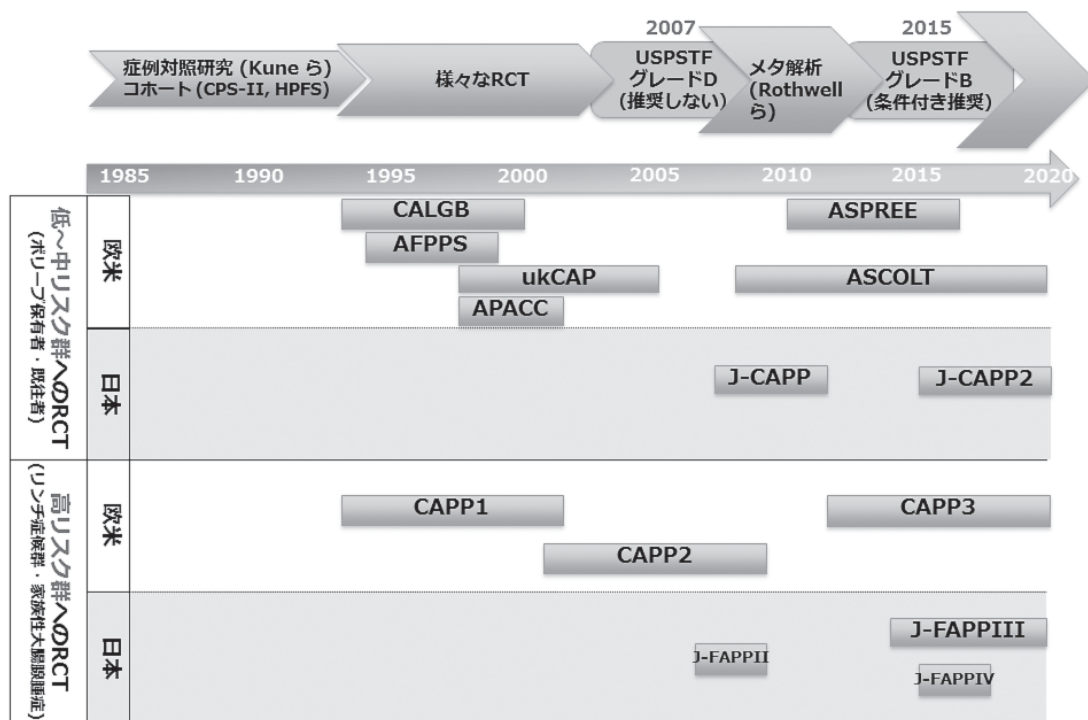


図1 アスピリンを用いた大腸がん化学予防剤の歴史
 ランダム化比較試験を大腸がんの低～中リスク群と高リスク群に分け、さらに欧米諸国で行われた臨床試験と日本で行われた試験に分けている。それぞれの試験の開始年から終了年までを帯にて示している。RCT, randomized controlled trials; USPSTF, The United States Preventive Services Task Force.

(95% CI: 0.52～0.78) とアスピリンのリスク抑制効果が見られるものの、低発現群ではリスク比 0.96 (95% CI: 0.73～1.26) と効果が見られなかったことから支持されている¹³⁾。

一方 COX 非依存性のメカニズムに関しては、例えば PIK3CA に変異を有する患者に対してアスピリンの予防効果が高いことなどが報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。PI3K は細胞の成長・増殖に主要な役割を果たし、発がん時にはこのシグナルに異常が起きる¹⁶⁾。アスピリンは、このシグナル異常に対し、PI3K およびその下流シグナルのリン酸化を抑制することで mTOR 複合体を形成するラプターの発現を抑え、アポトーシスやオートファジーを促進する効果があるとされている¹⁷⁾。COX 非依存性のメカニズムとしては NF-κB シグナル伝達経路の調節¹⁸⁾¹⁹⁾ や WNT/β カテニン、ERK のような発がんシグ

ナル経路の抑制²⁰⁾²²⁾ が他にも考えられている。

アスピリンの臨床介入試験

臨床試験に於いて最もエビデンスの高い研究方法として二重盲検法によるランダム化比較試験がある。この方法では集団に対して無作為に真薬（我々の実施した試験の場合はアスピリン）とプラシーボ（偽薬）を投与し、与えた薬剤が判らない状態のまま結果を収集する。最終結果を得た後、真薬と偽薬のどちらを投与していたかというキーオープンを行って解析を行うことで、無作為・公平な検討を確保する方法なので、比較したい治療以外の要因が確率論的にバランスよく分かれる、最も科学的エビデンスが高い臨床試験手法である。そしてこの科学的エビデンスをより高めるためには、できるだけ多数の試験参加者を確保すること、つまり参

加施設を多施設集め、地域によるバイアスができるだけ排除する大規模な試験を行う必要がある。

さて大腸発がん予防に関する臨床試験を行う場合、大腸がんの発生の有無をエンドポイントとする予防臨床試験はその出現確率から考えて膨大な参加者数と長期間の介入が必要となる。そのため、実際は大腸がんの前がん病変である大腸腺腫をエンドポイントとして評価を行うことが多い。また、臨床試験を行う対象集団としては、生涯大腸がん罹患率の低い一般集団（約8%）ではなく、発がんリスクが高い遺伝性疾患である家族性大腸腺腫症（Familial adenomatous polyposis: FAP）や Lynch 症候群（LS）患者、または中等度のリスク保持者と考えられる大腸腺腫や大腸がんの既往者などが対象となることが多い。大腸腺腫の発生の有無をエンドポイントとしたアスピリンによる大規模な二重盲検ランダム化比較試験はこれまでに欧米中心に世界で4試験が報告されており（図1；AFPPS, APACC, CALGB, ukCAP）²³⁻²⁶、それらのメタ解析も行われている²⁷。これらの4つの試験の対象者は、3つは大腸腺腫を内視鏡的に摘除し終えた者であり、1つは大腸がんの手術後の患者である。アスピリンは81 mg/日から325 mg/日の用量で投与され、主エンドポイントは新たな大腸腺腫の発生の有無、副エンドポイントは、advanced lesion（絨毛成分あり、直径1 cm以上、腺腫内がんや浸潤がん）や有害事象の発生の有無であった。4試験とも腺腫およびadvanced lesionの両方の指標（バイオマーカー）においてアスピリンはその発生を抑制する傾向が示された。メタ解析では、アスピリンは腺腫の発生を対照群の83%、advanced lesionで72%、有意に抑制した。これらのデータよりアスピリンは大腸前がん病変である腺腫の発生を抑制しうることが強く示唆された。

このように欧米諸国では、アスピリンの大腸発がんの抑制作用が示されていたが、二重盲検ランダム化比較試験レベルでのアジア人のがん予防エビデンスはこれまで示されていなかった。そこで我々は、大腸ポリープの保有者を対象

に、腸ポリープ摘出後の新たな腸ポリープ発生を低用量アスピリン腸溶錠（100 mg/日）がどの程度抑制できるかを検討することにした²⁸。試験参加者は、組織診断で確定診断された大腸腫瘍（粘膜内がん・腺腫）を1個以上持ち、それらすべてを内視鏡的に摘除できた40歳以上、70歳以下の者である。試験薬は低用量アスピリン腸溶錠またはプラシーボ錠であり、主エンドポイントは、2年目の大腸内視鏡検査における新たな大腸腫瘍の発生の有無とした。490人へ参加を呼び掛け、最終的には311人が2年目の大腸内視鏡検査を受け、試験を完遂した。この結果アスピリン群152人中の96人、プラシーボ群159人中の86人に2年間大腸腫瘍の発生を認めなかった。年齢、性別、エントリー前の大腸腫瘍数で補正したオッズ比は0.60（95% CI: 0.36~0.98）であり、アスピリンが有意に新たな大腸腫瘍の発生を抑制しうることが初めてアジア人で示された²⁸。

これまでに欧米から報告されている同様の試験のメタ解析による腺腫の発生のリスク比は前出の様に0.83であるため、我々の研究成績は若干良い結果であったと考えられる。アジア人のアスピリンによる大腸がん予防感受性が高いのかどうかはさらなる検証が必要であるが、少なくとも効果が認められ、欧米のがんの罹患率・死亡率に対するデータがアジア人にも当てはまる可能性が示された。前出のRothwellらによる報告では、体重70 kg未満の集団において低用量アスピリン（75~100 mg）を投与することによる大腸がんのハザード比は0.64（95% CI: 0.50~0.82）であり抑制効果が見られたが、70 kg以上のハザード比は0.87（95% CI: 0.71~1.07）であり、効果は確認できなかったとしている⁸。この点なども加味して、今後はアジア人の体重、体型を考慮した低用量アスピリンの臨床試験が必要と考えられる。

さて、FAPは日本に約7,000人いると見積もられており、大腸に多数の腺腫が発生する疾患である。その多くは生殖細胞系列におけるAPC遺伝子の変異に起因する。10歳代から大腸に多数の腺腫がみられ、20歳頃から腺腫を

母地とした大腸がんが発生し (Adenoma-carcinoma sequence 理論に則る), 40 歳までに FAP 患者の半数に大腸がんが発生する大腸がんのハイリスク集団である. FAP と診断された場合, 大腸がんがなくても 20 歳頃に大腸がんの発症予防のために大腸全摘または亜全摘が行われるが, 患者の生活の質は著しく低下することが問題となっている.

FAP に対するアスピリンの効果を調べた臨床試験としては, 高用量のアスピリンを用いた試験 (CAPP1) のみが報告されていた²⁹⁾. この試験は 10 歳から 21 歳までの心血管障害の生じにくい若年 FAP 患者に対して, アスピリン 600 mg/日, 難消化性デンプンまたは各々のプラセボを用いた 2×2 ファクトリアルデザインの試験 (ランダム化比較試験の一つ) であった. この試験では難消化性デンプンは大腸ポリープ発生に与える影響はなかったが, アスピリンは S 状結腸から直腸のポリープ数に関して有意ではないものの減少させる傾向が見られた, という結果が示された.

さらに低用量のアスピリンを用いた FAP 患者に対するアスピリン有効性に関する臨床試験の報告はこれまでなかったため, 我々は, 国内 FAP 患者を対象に低用量アスピリン腸溶錠とプラセボを用いた二重盲検ランダム化比較試験を新たに行った³⁰⁾. 主エンドポイントを大腸ポリープ数の減少に設定して, 低用量アスピリン腸溶錠 (100 mg/日) を 6 ヶ月間投与した. アスピリン群, プラセボ群ともに 17 人ずつが割り付けられていたのだが, 主エンドポイントである大腸ポリープ数の減少を認めた試験参加者がアスピリン投与群で多くなる (リスク比 2.33 [95% CI: 0.72~7.55]) という, アスピリンの有効性を示唆できる傾向を示す結果に留まった.

一方 LS は DNA ミスマッチ修復遺伝子における病的バリエーションの遺伝により, 若くから高率に大腸がんや LS 関連がん (子宮内膜がん, 小腸がん, 腎盂・尿管がんなど) を引き起こす遺伝性疾患である. FAP では一般的となっている予防的大腸全摘手術などの標準的がん予

防法が LS では過侵襲であるとされて行われていないため, 喫緊に標準治療を確立させる必要性が高い疾患である. LS を対象としたアスピリンを用いる臨床試験 (CAPP2) は Burn らにより行われた³¹⁾. CAPP2 も試験デザインは前述の CAPP1 と同様, アスピリンと難消化性デンプンを用いている. しかし, LS 患者 861 名に対する 4 年間 (平均 25 ヶ月間) に渡る 600 mg/日アスピリンの投与が大腸腺腫やがんの発生に予防効果を示すことはなかった. ただ大変興味深いことに, この試験の追跡調査により, 55.7 ヶ月後の大腸がん発生率は低下していた (ハザード比 0.63) ことが報告されている³²⁾. そこで現在, 3,000 人の LS のバリエーション保持者を対象とした, アスピリン 100~600 mg/日投与の効果に関する試験 (CAPP3) が進行中である³³⁾.

この様に, 多くの大腸がん高リスク群に対する低用量アスピリンの大腸がん予防臨床試験が実施されてきたが, 日本人 LS 患者に対する予防臨床試験の実施など, まだまだ進めるべき課題は多い. そして大腸がん予防<薬>としてのアスピリン投与を社会実装していくためには, 有害事象を起こすことなく大腸ポリープ縮小効果が高い大腸がんハイリスクグループ集団の同定法や, アスピリンの投与量や投与期間のさらなる検討が必要であると思われる.

アスピリンの副作用とその対策

繰り返しになるが, 低用量アスピリン腸溶錠は抗血小板作用に基づく血栓予防薬として用いられている. その機序は血小板の COX-1 がアスピリンによりアセチル化され失活し, この酵素によるトロンボキサン A₂ の合成が阻害されることによって血小板凝集が抑制されることにある. この結果, アスピリン摂取により比較的容易に出血が促されること, さらに出血した場合には止血されづらくなることが示されている. アスピリンを大腸がん予防剤として利用することを考えた場合には, この点が最も大きな副作用要因となり得る.

アスピリン摂取の禁忌としては, 1) 過敏症

の既往歴のある患者 2) 消化性潰瘍のある患者 3) 出血傾向のある患者 4) アスピリン喘息又はその既往歴のある患者 5) 出産予定日 12 週以内の妊婦 6) 低出生体重児, 新生児又は乳児が挙げられている。低用量アスピリン腸溶錠は、胃ではなく腸で融解するデザインとなっているため胃障害の発現は抑制されているものの、有害事象として消化管粘膜傷害（胃痛, 胃部不快感, 胃潰瘍, 十二指腸潰瘍, 小腸潰瘍）や出血傾向に起因する疾患（脳出血, 吐血, 下血, 貧血）などが報告されている。

低用量アスピリンの心血管疾患に対する一次予防効果をメタ解析した結果では、心筋梗塞は 361 人に 1 人が減り、脳梗塞は 540 人に 1 人が減り、逆に脳出血は 927 人に 1 人が増え、消化管出血は 334 人に 1 人が増えるという結果であった。心筋梗塞の一次予防効果においても、効果がある反面、消化管出血のリスクが増すデメリットが示唆されている³⁴⁾。

我々の試験（J-CAPP study）において、2 年間の試験中に患者の希望または、重篤な副作用のためキーオープンしたのは 9 例であったが、重篤な副作用である出血性十二指腸潰瘍、ステーブンス・ジョンソン症候群、硬膜下血腫、肺線維症の 4 例は、全例プラシーボ群において認められており、投与群には認められなかった²⁸⁾。J-CAPP study は 2 年間の服用であったが、これがより長期になった場合の大腸がん中～超高危険度群の患者における副作用のリスク評価を明らかにすることは実用化までの大きな課題として残っている。

アスピリンの副作用に対する対策としては、個々人における i) 他疾患併発の有無 ii) 他剤の服用履歴 iii) 一塩基多型（single nucleotide polymorphisms: SNPs）など遺伝的背景面でのリスク、といった諸要因をリスト化し、個別に対応する必要がある。例えばアスピリンの重篤な副作用である消化管出血においては、*H. pylori* の除菌がその予防に重要である。また出血性脳卒中においては、高齢者（70 歳以上）や管理不良の高血圧に注意を払う必要がある。その他、他の抗血栓剤（ヘパリンやワーファリン）の服

用、肝障害も事前の確認が必要である。SNPs に関しては現在、J-CAPP study II にて探索中であるが、J-CAPP study における 2 次解析により飲酒や喫煙と大腸ポリープ生成との関連性を示唆するデータが得られたので、aldehyde dehydrogenases などの SNPs の寄与を中心に検証する必要があると考えている。

まとめ（現在行われている アスピリンを用いたがん予防介入試験）

手術を希望しない FAP 患者に対して、大腸内視鏡により多数の大腸ポリープを摘除するだけで、大腸がんの発生を予防できる可能性が報告されている³⁵⁾。この報告は単施設の結果であったため、一般化を目指して現在、多施設研究として、臨床試験（J-FAPP Study III: UMIN000009365; J-FAPP Study III-2: UMIN000018742）が進んでいる（図 1; J-FAPP Study）。しかし、多数の大腸ポリープを安全に継続的に摘除することは高い内視鏡技術が必要であり、実現化されても内視鏡専門医のいる限られた施設でのみ実施される可能性がある。このような内視鏡的手法とアスピリンの複合利用に関しては、内視鏡検査に関わる医師や、臨床試験に参加している施設とともに推進する必要があるだろう。

現在、未手術の FAP（102 例）に対する低用量アスピリン腸溶錠、メサラジン錠とプラシーボを用いた 2×2 ファクトリアルデザインの試験が正に終了したところである（UMIN000018736）。主エンドポイントは、8 ヶ月目の大腸内視鏡検査における 5.0 mm 以上の腺腫の発生の有無であり、その結果が期待される（図 1; J-FAPP Study IV）。

前節で述べた大腸がんハイリスク集団である LS の疾患原因となりうる遺伝子異常を有した推定バリエント保有者数は本邦で現在 30 万人もいる。近年本格的に始動したゲノム医療/ゲノム解析によって、高 MSI（マイクロサテライト不安定性）症状を示すがん患者などには、LS を含めた DNA ミスマッチ修復遺伝子にヘテロな病的バリエント保有者が更に多く発見されることが予想される。このため、今後、この

様な潜在的ハイリスク集団における予防的措置の本格的臨床介入試験も必要となるであろう。

最後に、アスピリンの発がん予防効果の報告は、大腸がんに止まらない。食道腺がんの前がん病変であるバレット食道を有する患者(2,557例)において、高用量プロトンポンプ阻害薬(PPI, 40 mgを1日2回)とアスピリンの投与を行うと化学予防効果を示し、全死亡、食道腺がん、高度異形成までの時間に対する有効性があることが報告されている³⁶⁾。また、BまたはC型肝炎ウイルス慢性肝炎患者に対するス

ウェーデンの全国調査でも、低用量アスピリン(160 mg/日以下)を使用した場合(14,205例)、使用しなかった場合(50,275例)と比較して肝細胞がんのリスクが有意に低くなることが示されている³⁷⁾。アスピリンの腺がん予防に関する報告は、非常に多く、また確度も高いため、アスピリンが日本初の本格的、言い換えるならば承認を得られた、がん化学予防薬となることが大いに期待される。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Desborough MJ, Keeling DM. The aspirin story from willow to wonder drug. *Br J Haematol*, 177: 674-683, 2017.
- 2) バイエル . 世界のバイエル歴史 . <https://www.bayer.jp/ja/about/bayer-in-the-world/history/>
- 3) Cappelaere P, Adenis L, Driessens J. Value of injectable aspirin in cancerology. *Lille Med*, 17: 566-571, 1971.
- 4) Hua H, Zhang H, Kong Q, Wang J, Jiang Y. Complex roles of the old drug aspirin in cancer chemoprevention and therapy. *Med Res Rev*, 39: 114-145, 2019.
- 5) Tsoi KK, Ho JM, Chan FC, Sung JJ. Long-term use of low-dose aspirin for cancer prevention: a 10-year population cohort study in Hong Kong. *Int J Cancer*, 145: 267-273, 2019.
- 6) Kune GA, Kune S, Watson LF. Colorectal cancer risk, chronic illnesses, operations, and medications: Case control results from the Melbourne colorectal cancer study. *Cancer Res*, 48: 4399-4404, 1988.
- 7) Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med*, 325: 1593-1596, 1991.
- 8) Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncagliani MC, Morimoto T, Mehta Z. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 392: 387-399, 2018.
- 9) Bibbins-Domingo K. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*, 164: 836-845, 2016.
- 10) Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology*, 107: 1183-1188, 1994.
- 11) Wheeler MA, Yoon JH, Olsson LE, Weiss RM. Cyclooxygenase-2 protein and prostaglandin E2 production are up-regulated in a rat bladder inflammation model. *Eur J Pharmacol*, 417: 239-248, 2001.
- 12) Lucido MJ, Orlando BJ, Vecchio AJ, Malkowski MG. Crystal structure of aspirin-acetylated human cyclooxygenase-2: Insight into the formation of products with reversed stereochemistry. *Biochemistry*, 55: 1226-1238, 2016.
- 13) Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. *N Engl J Med*, 356: 2131-2142, 2007.
- 14) Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Qian ZR, Baba Y, Shima K, Sun R, Nosho K, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med*, 367: 1596-1606, 2012.
- 15) Zumwalt TJ, Wodarz D, Komarova NL, Toden S, Turner J, Cardenas J, Burn J, Chan AT, Boland CR, Goel A. Aspirin-induced chemoprevention and response kinetics are enhanced by PIK3CA mutations in colorectal cancer cells. *Cancer Prev Res (Phila)*, 10: 208-218, 2017.

- 16) Liu P, Cheng H, Santiago S, Raeder M, Zhang F, Isabella A, Yang J, Semaan DJ, Chen C, Fox EA, Gray NS, Monahan J, Schlegel R, Beroukhim R, Mills GB, Zhao JJ. Oncogenic PIK3CA-driven mammary tumors frequently recur via PI3K pathway-dependent and PI3K pathway-independent mechanisms. *Nat Med*, 17: 1116-1120, 2011.
- 17) Chen Z, Wang C, Dong H, Wang X, Gao F, Zhang S, Zhang X. Aspirin has a better effect on PIK3CA mutant colorectal cancer cells by PI3K/Akt/Raptor pathway. *Mol Med*, 26: 14, 2020.
- 18) Stark LA, Din FV, Zwacka RM, Dunlop MG. Aspirin-induced activation of the NF-kappaB signaling pathway: a novel mechanism for aspirin-mediated apoptosis in colon cancer cells. *FASEB J*, 15: 1273-1275, 2001.
- 19) Yin MJ, Yamamoto Y, Gaynor RB. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I (kappa) B kinase-beta. *Nature*, 396: 77-80, 1998.
- 20) Bos CL, Kodach LL, van den Brink GR, Diks SH, van Santen MM, Richel DJ, Peppelenbosch MP, Hardwick JC. Effect of aspirin on the Wnt/beta-catenin pathway is mediated via protein phosphatase 2A. *Oncogene*, 25: 6447-6456, 2006.
- 21) Din FV, Valanciute A, Houde VP, Zibrova D, Green KA, Sakamoto K, Alessi DR, Dunlop MG. Aspirin inhibits mTOR signaling, activates AMP-activated protein kinase, and induces autophagy in colorectal cancer cells. *Gastroenterology*, 142: 1504-1515, 2012.
- 22) Pan MR, Chang HC, Hung WC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs suppress the ERK signaling pathway via block of Ras/cRaf interaction and activation of MAP kinase phosphatases. *Cell Signal*, 20: 1134-1141, 2008.
- 23) Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R, McKeown-Eyssen G, Summers RW, Rothstein R, Burke CA, Snover DC, Church TR, Allen JI, Beach M, Beck GJ, Bond JH, Byers T, Greenberg ER, Mandel JS, Marcon N, Mott LA, Pearson L, Saibil F, van Stolk RU. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *New Engl J Med*, 348: 891-899, 2003.
- 24) Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R, Petrelli N, Pipas JM, Karp DD, Loprinzi CL, Steinbach G, Schilsky R. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *New Engl J Med*, 348: 883-890, 2003.
- 25) Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR; ukCAP Trial Group. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology*, 134: 29-38, 2008.
- 26) Benamouzig R, Deyra J, Martin A, Girard B, Jullian E, Piednoir B, Couturier D, Coste T, Little J, Chaussade S. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology*, 125: 328-336, 2003.
- 27) Cole BF, Logan RF, Halabi S, Benamouzig R, Sandler RS, Grainge MJ, Chaussade S, Baron JA. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst*, 101: 256-266, 2009.
- 28) Ishikawa H, Mutoh M, Suzuki S, Tokudome S, Saida Y, Abe T, Okamura S, Tajika M, Joh T, Tanaka S, Kudo S, Matsuda T, Iimuro M, Yukawa T, Takayama T, Sato Y, Lee K, Kitamura S, Mizuno M, Sano Y, Gondo N, Sugimoto K, Kusunoki M, Goto C, Matsuura N, Sakai T, Wakabayashi K. The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on development of colorectal tumor in Asian patients. *GUT*, 63: 1755-1759, 2014.
- 29) Burn J, Bishop DT, Chapman PD, Elliott F, Bertario L, Dunlop MG, Eccles D, Ellis A, Evans DG, Fodde R, Maher ER, Möslein G, Vasen HF, Coaker J, Phillips RK, Bülow S, Mathers JC; International CAPP consortium. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. *Cancer Prev Res (Phila)*, 4: 655-665, 2011.
- 30) Ishikawa H, Wakabayashi K, Suzuki S, Mutoh M, Hirata K, Nakamura T, Takeyama I, Kawano A, Gondo N, Abe T, Tokudome S, Goto C, Matsuura N, Sakai T. Preventive effects of low-dose aspirin on colorectal adenoma growth in patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Med*, 2: 50-56, 2013.
- 31) Burn J, Bishop DT, Mecklin JP, Macrae F, Möslein G, Olschwang S, Bisgaard ML, Ramesar R, Eccles D, Maher ER, Bertario L, Jarvinen HJ, Lindblom A, Evans DG, Lubinski J, Morrison PJ, Ho JW, Vasen HF, Side L, Thomas HJ, Scott RJ, Dunlop M, Barker G, Elliott F, Jass JR, Fodde R, Lynch HT, Mathers JC; CAPP2 Investigators. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. *New Engl J Med*, 359: 2567-2578, 2008.
- 32) Burn J, Gerdes AM, Macrae F, Mecklin JP,

- Moeslein G, Olschwang S, Eccles D, Evans DG, Maher ER, Bertario L, Bisgaard ML, Dunlop MG, Ho JW, Hodgson SV, Lindblom A, Lubinski J, Morrison PJ, Murday V, Ramesar R, Side L, Scott RJ, Thomas HJ, Vasen HF, Barker G, Crawford G, Elliott F, Movahedi M, Pylvanainen K, Wijnen JT, Fodde R, Lynch HT, Mathers JC, Bishop DT; CAPP2 Investigators. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet*, 378: 2081-2087, 2011.
- 33) Burn J, Mathers JC, Bishop DT. Chemoprevention in Lynch syndrome. *Fam Cancer*, 12: 707-718, 2013.
- 34) Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 321: 277-287, 2019.
- 35) Ishikawa H, Mutoh M, Iwama T, Suzuki S, Abe T, Takeuchi Y, Nakamura T, Ezoe Y, Fujii G, Nakajima T, Wakabayashi K, Sakai T. Endoscopic management of familial adenomatous polyposis in patients refusing colectomy. *Endoscopy*, 48: 51-55, 2016.
- 36) Jankowski JAZ, de Caestecker J, Love SB, Reilly G, Watson P, Sanders S, Ang Y, Morris D, Bhandari P, Brooks C, Attwood S, Harrison R, Barr H, Moayeddi P; AspECT Trial Team. Esomeprazole and aspirin in Barrett's oesophagus (AspECT): a randomised factorial trial. *Lancet*, 392: 400-408, 2018.
- 37) Simon TG, Duberg AS, Aleman S, Chung RT, Chan AT, Ludvigsson JF. Association of aspirin with hepatocellular carcinoma and liver-related mortality. *N Engl J Med*, 382: 1018-1028, 2020.

著者プロフィール



武藤 倫弘 Michihiro Mutoh

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科分子標的予防医学・教授

略歴：1995年3月 山口大学医学部 卒業

1995年6月 筑波大学附属病院 内科レジデント

1997年4月 がん研究振興財団（国立がんセンター研究所）リサーチレジデント

2001年7月 米国立がん研究所客員研究員

2004年1月 国立がんセンター研究所 がん予防基礎研究プロジェクト研究員

2016年1月 国立がん研究センター社会と健康研究センター予防研究部 室長

2020年2月～現職

専門分野：がん予防学

最近興味のあること：がん予防薬の1剤目を世に出すこと

- 主な業績：1. Ishikawa H, Mutoh M, Suzuki S, Tokudome S, Saida Y, Abe T, Okamura S, Tajika M, Joh T, Tanaka S, Kudo S, Matsuda T, Imuro M, Yukawa T, Takayama T, Sato Y, Lee K, Kitamura S, Mizuno M, Sano Y, Gondo N, Sugimoto K, Kusunoki M, Goto C, Matsuura N, Sakai T, Wakabayashi K. The preventive effects of low-dose enteric-coated aspirin tablets on the development of colorectal tumours in Asian patients: a randomized trial. *Gut*, **63**: 1755-1759, 2014.
2. Mutoh M, Teraoka N, Takasu S, Takahashi M, Onuma K, Yamamoto M, Kubota N, Iseki T, Kadowaki T, Sugimura T, Wakabayashi K. Loss of adiponectin promotes intestinal carcinogenesis in Min and wild-type mice. *Gastroenterology*, **140**: 2000-2008, 2011.
3. Mutoh M, Watanabe K, Kitamura T, Shoji Y, Takahashi M, Kawamori T, Tani K, Kobayashi M, Maruyama T, Kobayashi K, Ohuchida S, Sugimoto Y, Narumiya S, Sugimura T, Wakabayashi K. Involvement of prostaglandin E receptor subtype EP4 in colon carcinogenesis. *Cancer Res*, **62**: 28-32, 2002.