

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 研究開発領域：炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出
2. 研究開発課題名： プロスタグランジンを引き金とする炎症慢性化機構の解明
3. 研究開発代表者： 成宮 周（京都大学大学院医学研究科）
4. 研究開発の成果

慢性炎症は、血管・がん・免疫・代謝疾患など様々な慢性疾患の基盤を為している。本研究では、これらの疾患での慢性炎症の成り立ちと病態への寄与をプロスタグランジン（PG）の役割を軸に解析した。まず、血管疾患の対象としたのは、**脳動脈瘤**である。脳動脈瘤は人口の3～5%に認められ、くも膜下出血の原因疾患として社会的に重要である。我々は、前年度まで、脳動脈瘤がマクロファージの浸潤を主とする脳血管の慢性炎症であり、これが $PGE_2 \rightarrow EP2 \rightarrow NF\kappa B \rightarrow COX-2/MCP-1$ というシグナル伝達経路により増幅されていることを動物モデルで明らかにしていた。本年度はこれを受け、ヒト脳動脈瘤摘出標本を解析し、ヒト脳動脈瘤壁で **COX-2** と **EP2** の発現を見出し、これがマクロファージ浸潤と相関することを確認した。**自己免疫病**は、IL-12により誘導される Th1 細胞や IL-23により増幅される Th17 細胞が引き起こす難治性の慢性免疫炎症疾患である。我々は、これまで PGE_2 が EP2/EP4 受容体を介して IL-12 受容体を誘導し Th1 細胞分化を促進すること、この経路が、また、樹状細胞からの IL-23 遊離を起こすとともに、Th17 細胞で IL-23 受容体誘導を起こし Th17 細胞の増幅に働くことを明らかにしていたが、本年度は後者2つの機構を分子レベルで解明するとともに、乾癬の動物モデルを用いて EP2/4 受容体の阻害が病態形成を抑制することを明らかにした。**大腸がん**は、近年我が国で増加し年間5万人以上が死亡しているが、疫学によりアスピリン等の PG 合成阻害薬が予防効果を示すことが報告されている。我々は前年度まで AOM-DSS による炎症性大腸がんモデルで好中球と腫瘍付随線維芽細胞に発現する PGE 受容体 EP2 が、サイトカインを協調して **positive feedback loop** を形成して炎症を増幅し腫瘍形成に寄与することを明らかにしていた。本年度は、ヒトの炎症性大腸がんの病理組織標本において、動物モデルと同様の好中球と TAF における EP2 の発現を確認し、さらに、大腸がん以外の癌腫でも浸潤好中球での EP2 発現を見いだした。**非アルコール性脂肪肝炎（NASH）**は、単純性脂肪肝を基に発症する肝臓の慢性炎症性疾患で、高率に肝硬変・肝細胞がんへ進展し、治療法が確立されていないことから大きな社会問題となっている。我々は、前年度までに、メチオニン・コリン欠乏食負荷を用いたマウス NASH モデルで、NASH 病態の PGI 受容体 IP 欠損マウスでの促進と IP アゴニスト投与による抑制を見出していた。本年度は、その機構として、LPS 刺激に伴うクッパー細胞での TNF- α や MCP-1 の発現抑制を確認した。これに加え、PGD₂ の役割を解析、DP 欠損や DP アンタゴニストが NASH 発症・進展、繊維化関連因子の発現を強く抑制することを見出した。**うつ病**は、我が国の生涯有病率が3～7%、全世界の有病者数が3.5億人以上とされ、自殺・うつ病による我が国の社会的損失は年間2兆円程度と推計されている。本研究では、前年度まで、マウスの社会ストレスによるうつ病モデルで、うつ状態の発症に PGE_2 -EP1 経路による腹側被蓋野から前頭前皮質に投射するドパミン神経の減弱が関係していることを示した。本年度は、更に、うつ状態発現に前頭前皮質でのミクログリアの自然免疫分子の活性化が関係していることを明らかにした。これは、精神疾患発症での脳内炎症の役割を示唆するものである。本研究では、さらに、X線結晶構造解析により PG 受容体の構造を明らかにして構造に基づいた薬物創成に途を開くことを目標としてきた。本年度は、前年度に引き続き、アンタゴニストの結合した不活性型 EP4 受容体を中心に精製方法やコンストラクトを検討し、最終的に、**ヒト由来 EP4 受容体の立体構造**を分解能 3.2 Å で決定することに成功した。PG 受容体としては世界で初めての構造解明である。