



報道機関 各位

熊本大学

プロスタグランジン E₂ による 皮膚炎症惹起のメカニズムを解明 ～副作用がなく炎症を抑える薬の開発に道～

熊本大学生命科学研究部・薬学生化学分野の杉本幸彦教授らは、皮膚などの炎症の原因となるプロスタグランジン(PG)E₂という生理活性脂質の代表種が炎症を引き起こす際のメカニズムを解明しました。

プロスタグランジン(PG)は、生体内で局所ホルモンとして働く生理活性脂質であり、最も代表的なPGであるPGE₂が炎症を引き起こすことはよく知られていましたが、PGE₂がどの細胞に作用して炎症を引き起こすかは不明でした。

解熱鎮痛薬として知られるアスピリンは、PGの生合成を阻害することで、強力な抗炎症作用を発揮しますが、生体に不可欠な作用も同時に阻害するため、副作用が不可避であり、副作用のない抗炎症薬が切望されています。

熊本大学生命科学研究部・薬学生化学分野の杉本幸彦教授らは、EP1からEP4まで4種類存在するPGE₂受容体に注目しました。炎症を引き起こすPGE₂受容体を同定し、この受容体のみを阻害する薬を開発すれば、副作用のない抗炎症薬に繋がると考えたためです。

杉本教授らは、EP1からEP4までの各受容体を個々に欠損するマウスを用いて、皮膚炎症がどの受容体欠損で弱まるのかを調べた結果、EP3受容体欠損のみ炎症反応が減弱することを発見しました。

杉本教授らは、さらにそのメカニズムを入念に調べた結果、PGE₂は、EP3受容体を介してマスト細胞（血球系の細胞でアレルギー反応を引き起こす原因細胞の一つ）を活性化させ、ヒスタミンを介して（アレルギーと同じ機序で）炎症を引き起こすことを見出しました。

マスト細胞は皮膚以外にも全身の組織や臓器に存在することから、PGE₂は他の臓器でも同様のメカニズムで急性炎症を起こすと考えられるため、EP3受容体遮断薬は様々な用途に使用できる副作用のない抗炎症薬の候補として大いに期待されます。

【研究論文の説明】

- 1) アスピリン様薬物は、感冒による発熱や関節の痛み、打撲などの炎症を鎮める抗炎症薬の第一選択薬として広く使用され、解熱・鎮痛・抗炎症の各作用を発揮します。
- 2) アスピリンの作用機序は、生体内で局所ホルモンとして働くプロスタグランジン(PG)の生合成を阻害することです。
- 3) つまり、アスピリンは発熱・疼痛・炎症惹起の各作用を発揮する最も代表的なPG・PGE₂の生合成を阻害することでその作用を発揮しているのです(図1参照)。実際、PGE₂が発熱や痛覚過敏の各作用を発揮することは実験的にも示されてきました。しかし、PGE₂による炎症惹起については、その作用機序に不明な点が多く残されていました。
- 4) 1970年代に行われた実験結果によると、PGE₂は炎症部位の血管弛緩により血流量を増大させ、これにより発赤や熱感を惹起します。しかし、PGE₂そのものは血管透過作用(血漿成分の末梢への漏出を引き起こす作用)を示さず、全く別の起炎物質(ブラジキニンなど)による透過作用を増強すると考えられてきました。(図2参照)
- 5) しかし、これがPGE₂による炎症惹起の主な作用機序であるのかどうか、つまりPGE₂が本当に血管透過作用を引き起こす能力がないのかどうかは不明でした。
- 6) 一方、アスピリンは上述のように強力な抗炎症作用を発揮しますが、全身のPG産生を阻害し、胃粘膜保護作用のように生体に良い作用をも阻害してしまうので、胃腸管障害などの副作用が不可避であり、こうした副作用のない抗炎症薬の登場が望まれています。
- 7) 熊本大学生命科学研究部・薬学生化学分野の杉本幸彦教授らは、EP1からEP4まで4種類存在するPGE₂受容体に注目しました。炎症惹起に関わるPGE₂受容体を同定し、この受容体のみを阻害する薬を開発すれば、副作用のない抗炎症薬に繋がると考えたためです。
- 8) 杉本教授らは、各受容体を個々に欠損するマウスを作成し、これらを横

並びにして、皮膚に刺激を与えて起こした炎症がどの受容体欠損で弱まるのかを調べたところ、EP3受容体欠損で炎症反応が減弱することを発見しました。

- 9) さらにその作用機序を入念に調べた結果、PGE₂の炎症惹起作用は、抗ヒスタミン薬でブロックされ、ヒスタミン産生酵素の欠損マウスやヒスタミンの供給源であるマスト細胞の欠損マウスでは顕著に減弱することを発見しました。
- 10) そこで、マウス体内から単離したマスト細胞や骨髄から分化させたマスト細胞を用いて調べたところ、PGE₂が単独でヒスタミン顆粒を放出（マスト細胞を活性化）させる能力があることを確認しました。
- 11) 以上の結果から、PGE₂は、EP3受容体を介して皮膚マスト細胞を活性化させること、ヒスタミン放出を介して（アレルギーと同様の機序で）炎症を惹起するとの結論に至りました。（[図3参照](#)）
- 12) 皮膚組織においては、漆や化粧品による皮膚かぶれでも同様の現象が起きている可能性が考えられ、EP3受容体遮断薬を用いれば、こうした疾患の予防・治療が可能となるかもしれません。
- 13) さらにマスト細胞は皮膚以外にも全身の組織や臓器に存在するため、PGE₂は他の臓器でも同様のメカニズムで急性炎症を起こすと考えられ、EP3受容体遮断薬は副作用のない抗炎症薬の候補として大いに期待されます。

【参考図】

図1. プロスタグランジン(PG)の生合成・作用

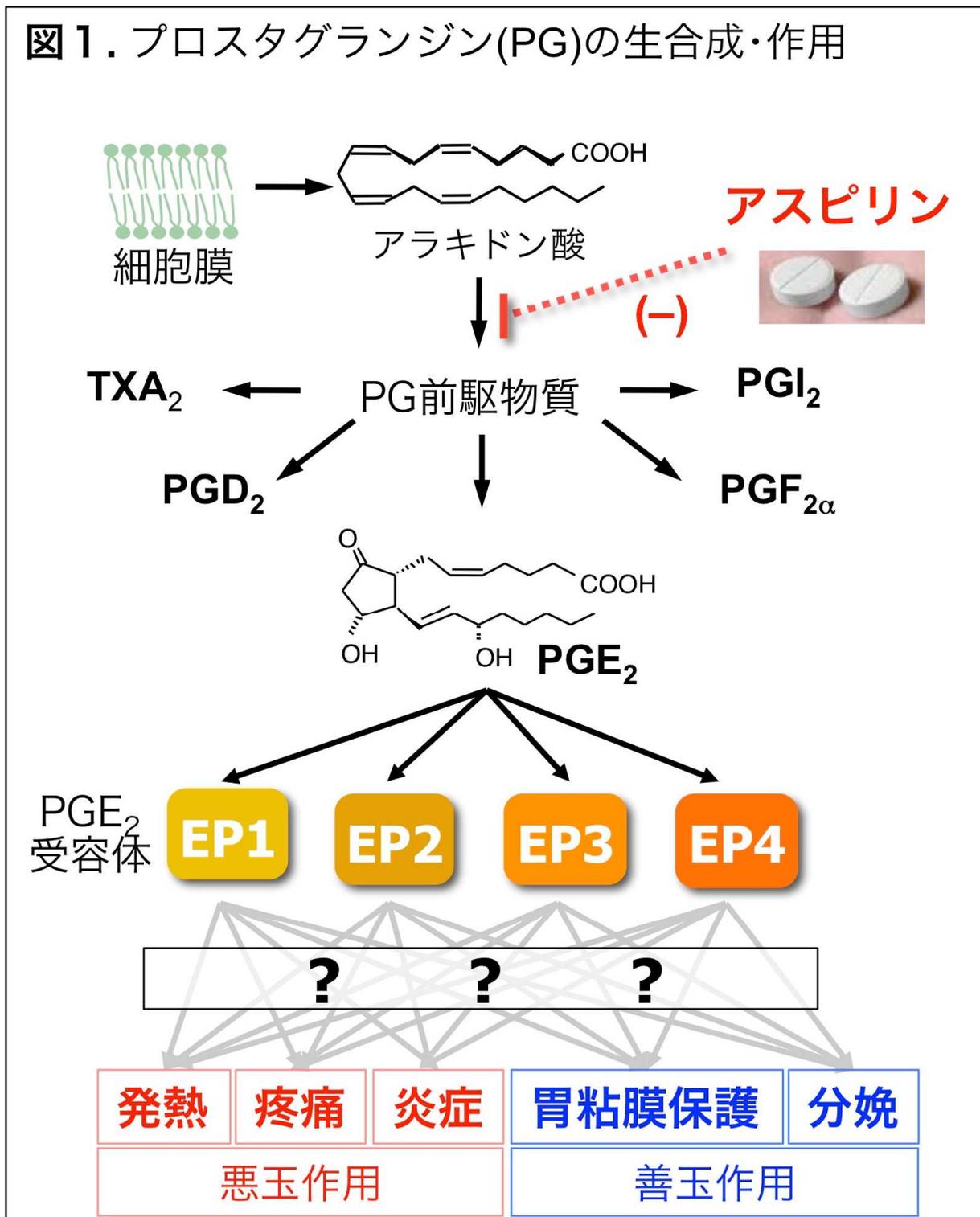
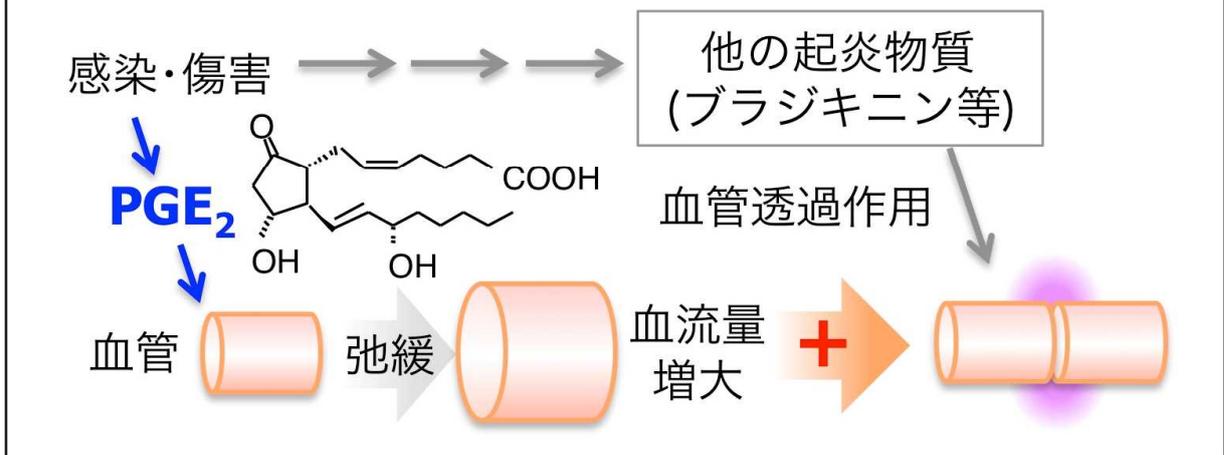
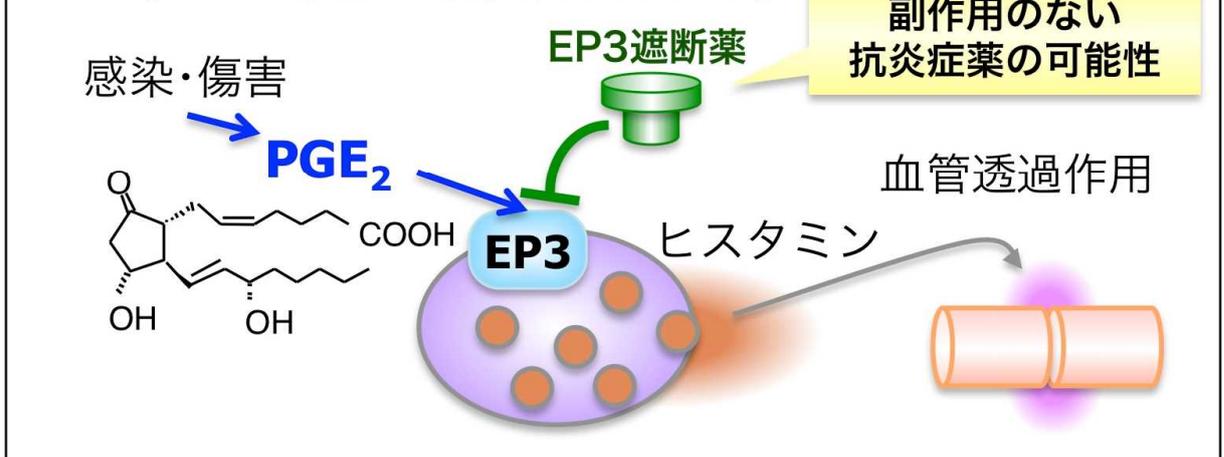


図2. 従来考えられてきたPGE₂の炎症惹起作用
【起炎物質作用の増強】



プロスタグランジン(PG)E₂は、血管拡張作用により血流を増大させ、発赤や熱感を引き起こす。PGE₂はこうした血流増大作用を介して、他の起炎物質による血管透過作用を増強すると考えられてきた。しかし、PGE₂それ自体が血管透過作用を発揮するのかわかるとは不明であった。

図3. 今回明らかとなったPGE₂の炎症惹起作用
【マスト細胞の活性化を介する】



本研究では、図1で示した作用以外に、プロスタグランジン(PG)E₂は、マスト細胞上のEP3受容体に作用してマスト細胞を活性化させることが明らかとなった。活性化マスト細胞は、アレルギーと同様、脱顆粒によって放出されたヒスタミンが血管透過作用を発揮して炎症を惹起する。EP3遮断薬は副作用のない抗炎症薬となる可能性を秘めている。

本研究は、2013年12月17日（米国時間）に米国免疫学会誌「The Journal of Immunology」オンライン版に掲載されました。

（雑誌名および doi）

The Journal of Immunology, published as an on-line article on December 16, 2013, doi:10.4049/jimmunol.1300290

（論文名）

Prostaglandin E₂-EP3 Signaling Induces Inflammatory Swelling by Mast Cell Activation

（プロスタグランジン E₂-EP3 受容体シグナルは、マスト細胞を活性化することで炎症性浮腫を惹起する）

（著者名）

森本和志^{1,2}、白田成俊¹、武富義隆^{3,4}、土屋創健^{1,4}、瀬木-西田恵里¹、稲住知明^{1,2,4}、椛島健治⁵、田中智之⁶、村上誠^{3,4}、成宮周^{4,5}、杉本幸彦^{1,2,4}

¹ 京都大学薬学研究科

² 熊本大学生命科学研究部（薬学系）

³ 東京都医学総合研究所

⁴ CREST

⁵ 京都大学医学研究科

⁶ 岡山大学医歯薬学総合研究科

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部(薬学系)・薬学生化学分野

杉本幸彦（すぎもと ゆきひこ）教授

電話・FAX：096-371-4357

e-mail：ysugi@kumamoto-u.ac.jp