

平成 30 年 4 月 23 日現在

機関番号：32607

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K21350

研究課題名(和文) 肝修復、肝類洞再生を制御するプロスタグランジン受容体シグナルの解析

研究課題名(英文) Regulation of liver repair via PGE receptor signaling

研究代表者

大久保 博世 (Ohkubo, Hirotoiki)

北里大学・医学部・助教

研究者番号：50406930

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：プロスタグランジン(PG)E2誘導膜型PG合成酵素(mPGES-1)が肝障害後の肝修復を抑制する作用があることをみいだした。そのメカニズムとして、mPGES-1は肝障害部に集積するマクロファージを修復に關与する働きをもつマクロファージよりも、炎症を促進する働きをもつマクロファージに分化させることで肝修復が遅延することがわかった。さらにmPGES-1を阻害することで肝修復が促進することを証明した。

研究成果の概要(英文)：Impaired liver repair after liver surgery causes liver dysfunction, which is associated with a increased risk of morbidity and mortality. Here, we show that membranous prostaglandin synthase suppresses liver repair after liver injury in mice. mPGES-1 promotes accumulation of inflammatory macrophages, but not reparative macrophages, leading to delay in liver repair. Mice treated with the mPGES-1 inhibitor displayed increased liver protection and repair.

研究分野：外科学

キーワード：肝修復 プロスタグランジン

1. 研究開始当初の背景

肝虚血再灌流障害は肝切除手術、肝移植、外傷、出血性ショックなどに起こりうる病態で、術後肝障害や肝不全などの合併症をきたすと、患者の予後は不良になる。肝移植術においては虚血再灌流障害により10%が早期グラフト機能不全となるだけでなく、急性または慢性拒絶反応などにも関連する。従って、肝修復・肝再生は肝虚血再灌流障害の予後を左右する決定因子といえる。しかしながら、肝虚血再灌流障害に対しては有効かつ確実な対処法がいまだに確立されていない。さらに肝虚血再灌流障害においては、これまで主として障害成立機序に焦点が当てられ、障害後の肝修復・肝再生に関する解明は十分には進んでいない。

2. 研究の目的

肝虚血再灌流障害後の肝修復制御機構におけるプロスタグランジンの役割を解明することを本研究目的とした。

3. 研究の方法

PGE2の産生と機能を解明するために、PGE2の最終合成酵素であるmPGES-1に焦点をあてた。このために遺伝子改変動物mPGES-1ノックアウトマウスと野生型マウス(WT)を用いて既報に従い(*Faseb J* 2013, Ohkubo H et al)肝虚血再灌流障害モデル(70%肝部分温虚血(45分))を作成し、再灌流後の肝修復について比較検討した。またPGE受容体サブタイプの検討のためにEP4ノックアウトマウスを使用した。

4. 研究成果

WTでは肝障害(ALT値)が再灌流後6時間でピークとなり以後漸減した。mPGES-1ノックアウトマウスでも同様であったが、ALTは肝修復期(再灌流後48~96時間)でWTより減少した。増殖細胞核抗原(PCNA)や肝増殖関連因子(EGF、HGF)発現はmPGES-1ノックアウトマウスで増強した。再灌流48、96時間後の集積マクロファージはWTよりmPGES-1ノックアウトマウスで増加した。さらに再灌流48時間後においてWTでは炎症性マクロファージ(M1)が、mPGES-1ノックアウトマウスでは修復性マクロファージ(M2)が優位であった。さらにmPGES-1阻害薬(Compound III)をWTに投与すると肝修復は促進した。PGE2がどのPGE受容体サブタイプ(EP1~EP4)に作用して肝修復を制御しているかを検討した。するとPGE受容体サブタイプ(EP1~EP4)のなかで、EP4の肝発現がWTで増強し、その発現はマクロファージに局在した。EP4ノックアウトマウスは、野生型マウスと比較して肝修復期のALTが低値を示し、PCNAが増加した。以上の結果から肝虚血再灌流後においてmPGES-1から合成されるPGE2はPGE受容体サ

ブタイプであるEP4に作用して炎症性マクロファージを集積させることで肝修復を遅延させている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

Nishizawa N, Ito Y, Eshima K, Ohkubo H, Kojo K, Inoue T, Raouf J, Jakobsson P, Uematsu S, Akira S, Narumiya S, Watanabe M2, Majima M. Inhibition of microsomal prostaglandin E synthase-1 facilitates liver repair after hepatic injury in mice. *J Hepatol*. 査読有 2018 Feb 16. pii: S0168-8278(18)30126-0. doi: 10.1016/j.jhep.2018.02.009.

Inoue T, Kitamura T, Torii S, Hirata M, Mishima T, Sugimoto K, Ohkubo H, Kobayashi K, Motokawa M, Shibata M, Matsushiro T, Tsuchida Y, Miyata Y, Ono M, Miyaji K. Daily transient discontinuation of extracorporeal LVAD to prevent thromboembolism of mechanical aortic valve prosthesis. *J Artif Organs*. 査読有 2017 Sep;20(3):274-276. doi: 10.1007/s10047-017-0963-8.

Kobayashi K, Kitamura T, Kohira S, Torii S, Horai T, Hirata M, Mishima T, Sugimoto K, Ohkubo H, Irisawa Y, Matsushiro T, Hayashi H, Miyata Y, Tsuchida Y, Ohtomo N, Miyaji K. Factors associated with a low initial cerebral oxygen saturation value in patients undergoing cardiac surgery. *J Artif Organs*. 査読有 20: 110-116, 2017. doi: 10.1007/s10047-016-0941-6.

Kojo K, Ito Y, Eshima K, Nishizawa N, Ohkubo H, Yokomizo T, Shimizu T, Watanabe M, Majima M. BLT(1) signalling protects the liver against acetaminophen hepatotoxicity by preventing excessive accumulation of hepatic neutrophils. *Sci Rep*. 査読有 2016 Jul 11;6:29650. doi: 10.1038/srep29650.

Okizaki S, Ito Y, Hosono K, Oba K, Ohkubo H, Kojo K, Nishizawa N, Shibuya M, Shichiri M, Majima M. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Type 1 Signaling Prevents Delayed Wound Healing in Diabetes by Attenuating the Production of IL-1 by Recruited Macrophages. *Am J Pathol*. 査読有 2016

Jun;186(6):1481-98. doi:
10.1016/j.ajpath.2016.02.014. Epub
2016 Apr 13. PubMed PMID: 27085138.

〔学会発表〕(計 9 件)

伊藤義也、西澤伸恭、大久保博世、古城憲、井上智仁、中本修治、大高史聖、都留世里、天野英樹、馬嶋正隆. 肝虚血再灌流障害後の肝修復過程におけるプロスタグランジンE2の役割 第31回肝臓洞壁細胞研究会学術集会 2017年11月24-25日 津(三重)

井上智仁、伊藤義也、西澤伸恭、古城憲、大久保博世、馬嶋正隆. 膜結合型PGE合成酵素-1(mPGES-1)による肝虚血再灌流障害後の肝修復抑制作用 第32回日本Shock学会総会 2017年9月29-30日 岐阜

西澤伸恭、伊藤義也、井上智仁、大久保博世、古城憲、天野英樹、渡邊昌彦、馬嶋正隆. 膜結合型プロスタグランジン合成酵素-1により産生されたプロスタグランジンE2はEP4シグナルを介して肝虚血再灌流障害における肝修復を遅延させる 第38回日本炎症・再生医学会 2017年7月18-19日 大阪

伊藤義也、西澤伸恭、大久保博世、古城憲、井上智仁、大高史聖、中本修司、津留世里、天野英樹、馬嶋正隆. mPGES-1抑制による肝虚血再灌流後の肝修復促進作用 第136回日本薬理学会関東部会 2017年7月8日 東京

Nobuyuki Nishizawa, Yoshiya Ito, Ken Kojo, Hirotohi Ohkubo, Masahiko Watanabe, Masataka Majima. PGE2 Derived from Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 (Mpges-1) Induces Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury through EP4 Receptor Signaling. 40th ANNUAL CONFERENCE ON SHOCK Marriott Harbor Beach Resort & Spa Fort Lauderdale, Florida June 3 - 6, 2017

K Kojo, Y Ito, N Nishizawa, H Ohkubo, Tomoyoshi Inoue, M Watanabe, and M Majima.

INHIBITION OF INDUCIBLE PROSTAGLANDIN E2 SYNTHASE PROMOTES LIVER REPAIR FOLLOWING HEPATIC ISCHEMIA/REPERFUSION 40th ANNUAL CONFERENCE ON SHOCK Marriott Harbor Beach Resort & Spa Fort Lauderdale, Florida June 3 - 6, 2017

西澤 伸恭、伊藤 義也、古城 憲、大久保 博世、渡邊 昌彦、馬嶋 正隆 PGE2

誘導膜型PG合成酵素(mPGES-1)はPGE2/EP4受容体シグナルを介して肝虚血再灌流障害を制御する 第31回 日本Shock学会総会 2016年10月6日 東京

Ohkubo H, Ito Y, Nishizawa N, Inoue T, Kojo K, Amano H, Watanabe M, Majima M. An inducible microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) contributes to hepatic ischemia/reperfusion injury via PGE2/EP4 receptors. The 8th Congress of International Federation of Shock Societies, 2016, Oct 3-5, Tokyo, Japan

古城憲、伊藤義也、井上智仁、西澤 伸恭、大久保博世、南野 勉、渡邊昌彦、馬嶋正隆. アセトアミノフェン肝障害におけるロイコトリエンB4受容体(BLT1)の役割 第23回肝細胞研究会 2016年7月7-8日 大阪

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大久保 博世 (OHKUBO, Hirotohi)
北里大学医学部・助教
研究者番号: 50406930

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3)連携研究者 ()

研究者番号：

(4)研究協力者 ()