

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：34413

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06117・19K21235

研究課題名（和文）プロスタグランジンによる肺機能の制御機構解明と新規治療法の開発

研究課題名（英文）investigation of the role of prostaglandin in lung inflammation

研究代表者

前原 都有子（Maehara, Toko）

大阪薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：60825529

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：肺炎は細菌やウイルスの感染または誤嚥によって起こる炎症性疾患である。本研究では肺炎におけるプロスタグランジンF₂（PGF₂）の機能解析及びその制御機構を解明することを目的とした。塩酸またはリポ多糖誘導性の肺炎モデルマウスを用いて、PGF₂の受容体を阻害すると、肺炎の症状が悪化することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肺炎の治療には、抗生物質が広く用いられているが十分な効果を示さないことも多く、依然として日本において死因の上位を占める。本研究の成果は、肺炎を制御する新たな分子標的を提供することができ肺炎に対する新たな治療法ならびに治療薬の開発につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：We investigated the role of prostaglandin F₂ (PGF₂) in lung inflammation. We showed that inhibition of PGF₂ receptors exacerbate lung inflammation in mice.

研究分野：脂質生化学

キーワード：プロスタグランジン 肺炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肺炎は細菌やウイルスの感染または誤嚥によって起こる炎症性疾患である。肺炎の治療には、抗生物質が広く用いられているが、十分な治療効果を示さないことも多く依然として日本において死因の上位を占める。脂質メディエタの一つであるプロスタグランジン (PG) は、炎症制御に関与していることが報告されている。また、肺炎患者の気管支肺胞洗浄液中では様々な PG 類の産生量が増加していることが報告されている。その中でも PGD2 は、血管透過性を抑制することで肺炎の悪化を抑制することが報告されているが、肺炎における PGF2 の機能は分かっていない。

2. 研究の目的

本研究では、様々な肺炎モデルマウスを用いて肺炎における PGF2 の機能を明らかにし、その制御機構を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 野生型マウスを用いて、塩酸およびリポ多糖 (LPS) を用いて肺炎マウスモデルを作製した。PGF2 の機能を解析するために PGF2 の受容体阻害剤を用いた。PGF2 の受容体阻害剤を投与していないマウスと投与したマウスで肺炎を誘導した後に症状および炎症の程度を比較した。症状の指標として血中酸素飽和度を、炎症の指標として肺組織における炎症性サイトカインの遺伝子発現量をリアルタイム PCR で、組織の炎症像を HE 染色を用いて評価した。

(2) マウスの肺組織において、どの細胞に PGF2 の受容体が発現しているのか免疫化学染色を用いて検討した。

(3) マウスマクロファージ細胞株である RAW264.7 細胞を用いて、PGF2 の受容体の阻害の処理により、LPS 刺激により促進されるマクロファージの炎症性サイトカイン産生量にどのような影響を与えるか検討した。

(4) PGF2 の受容体の阻害が LPS 投与によるマクロファージの炎症性サイトカインの遺伝子発現量を増加させる機序を明らかにするために NF- κ B および I κ B のウエスタンブロット解析を行った。

4. 研究成果

(1) 肺炎マウスモデルを作製し、肺炎における PGF2 の機能を明らかにした。肺炎モデルマウスでは肺浮腫、炎症性サイトカインの遺伝子発現上昇、および炎症性細胞の浸潤促進が観察された。さらに HE 染色像から、軽度の気管支上皮細胞の破壊および肺胞構造の破綻が観察された。一方で、PGF2 の受容体阻害剤を投与して肺炎を誘導したマウスでは、肺浮腫の促進や炎症性サイトカインの遺伝子発現量の上昇および炎症性細胞のさらなる浸潤が促進した。さらに PGF2 の受容体阻害剤を投与したマウスでは、PGF2 の受容体阻害剤を投与していないマウスに区画し、気管支上皮細胞および肺胞構造の顕著な破綻が観察された。

(2) 肺炎モデルマウスの肺組織を用いて免疫化学染色を行うと、PGF2 の受容体は肺胞マクロファージおよび気管支上皮細胞に発現していた。

(3) 肺炎モデルマウスでは、肺の血管透過性が亢進された。PGF2 の受容体阻害剤を投与して、肺炎を誘導したマウスでは、PGF2 の受容体阻害剤を投与していないマウスに比較し顕著な血管透過性亢進がみられた。

(4) PGF2 の受容体阻害は LPS 刺激によるマクロファージ RAW264.7 細胞の炎症性サイトカインの遺伝子発現をさらに上昇させた。

(5) PGF2 の受容体阻害は、NF- κ B の活性化促進させることで、抗炎症性サイトカインである IL-10 の産生を抑制し炎症性サイトカインの遺伝子発現量が増加することが明らかとなった。

(6) 血管内皮細胞を用いて PGF2 の受容体阻害剤が血管内皮細胞間の接着に与える影響を検討した。PGF2 の受容体阻害剤は直接的には内皮細胞間の接着には影響を与えなかった。この結果から、PGF2 の受容体阻害剤を投与したマウスでみられた血管透過性亢進は、血管内皮細胞間の接着を破綻するためではないことが明らかとなった。

これらの結果から、PGF₂ は肺炎の抑制因子であることが明らかとなった。マクロファージ上のPGF₂ の受容体を阻害すると、NF- κ B の活性化が促進することで抗炎症性サイトカインであるIL-10の遺伝子発現量が低下する。そのため、マクロファージによる炎症性サイトカインの遺伝子発現量が増加し、炎症性細胞の浸潤を伴う肺炎の悪化がみられた。本研究の成果は、肺炎の治療に対する新たな治療標的を提供することが期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Maehara Toko, Fujimori Ko	4. 巻 1865
2. 論文標題 Contribution of FP Receptors in M1 Macrophage Polarization via IL-10-regulated Nuclear Translocation of NF- κ B p65	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids	6. 最初と最後の頁 158654
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） j.bbaliip.2020.158654	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawakami Tomoya, Koike Atsushi, Maehara Toko, Hayashi Tetsuya, Fujimori Ko	4. 巻 167
2. 論文標題 Bicarbonate enhances the inflammatory response by activating JAK/STAT signalling in LPS + IFN- γ -stimulated macrophages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 623-631
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/jb/mvaa010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsumoto Chihiro, Maehara Toko, Tanaka Reiko, Fujimori Ko	4. 巻 67
2. 論文標題 Limonoid 7-deacetoxy-7-oxogedunin from andiroba, Carapa guianensis, Meliaceae, decreased body weight gain, improved insulin sensitivity, and activated brown adipose tissue in high-fat-diet-fed mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Agricultural and Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 10107-10115
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.jafc.9b04362	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Maehara Toko, Nakamura Tatsuro, Maeda Shingo, Aritake Kosuke, Nakamura Masataka, Murata Takahisa	4. 巻 19
2. 論文標題 Epithelial cell-derived prostaglandin D2 inhibits chronic allergic lung inflammation in mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 8202-8210
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.201802817R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshiki Tsubosaka, Toko Maehara, Daiki Imai, Tatsuro Nakamura, Koji Kobayashi, Nanae Nagata, Wataru Fujii, Takahisa Murata	4. 巻 19
2. 論文標題 Hematopoietic prostaglandin D synthase-derived prostaglandin D2 ameliorates adjuvant-induced joint inflammation in mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 6829-6837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201802153R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ko Fujimori, Kosuke Aritake, Yo Oishi, Nanae Nagata, Toko Maehara, Michael Lazarus, Yoshihiro Urade	4. 巻 9
2. 論文標題 L-PGDS-produced PGD2 in premature, but not in mature, adipocytes increases obesity and insulin resistance.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1931
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-38453-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Toko Maehara, Fumiyoshi Higashitarumi, Risa Kondo, Ko Fujimori
2. 発表標題 PGF2 exaggerates LPS-induced sepsis in mice
3. 学会等名 2019ASCB/EMBO Meeting Cell Biology for the 21st Century (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toko Maehara, Fumiyoshi Higashitarumi, Risa Kondo, Ko Fujimori
2. 発表標題 PGF2 regulates the progression of LPS-induced sepsis
3. 学会等名 16th International Conference Bioactive Lipids in Cancer, Inflammation and Related Diseases (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toko Maehara, Ko Fujimori
2. 発表標題 The role of PGF2 in the progression of LPS-induced sepsis
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前原都有子、東垂水郁圭、近藤理沙、藤森 功
2. 発表標題 プロスタグランジンF2 は敗血症の悪化を抑制する
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前原都有子、東垂水郁圭、近藤理沙、藤森 功
2. 発表標題 プロスタグランジンF2 による敗血症制御機構の解明
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前原 都有子、藤森 功
2. 発表標題 敗血症におけるプロスタグランジンF2 の機能解明
3. 学会等名 第61回 日本脂質生化学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前原都有子、藤森 功
2. 発表標題 プロスタグランジンF2 は肺炎の悪化を制御する
3. 学会等名 第66回日本生化学会近畿支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前原都有子 中村達郎 藤森功 村田幸久
2. 発表標題 肥満細胞由来のPGD2は気道のムチン合成と放出を制御する
3. 学会等名 第60回 日本脂質生化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前原都有子 藤森功
2. 発表標題 PGF2 は肺炎の悪化を抑制する
3. 学会等名 第17回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前原都有子 藤森功
2. 発表標題 マクロファージの極性変化におけるプロスタグランジンの影響
3. 学会等名 第91回 日本生化学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前原都有子 藤森功
2. 発表標題 急性肺炎におけるプロスタグランジンF2 の機能解析
3. 学会等名 第68回 日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前原都有子 中村達郎 藤森功 村田幸久
2. 発表標題 H-PGDS由来のPGD2は気道のムチン合成と放出を制御する
3. 学会等名 第1回 日本比較薬理学毒性学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----