

平成 21 年 6 月 16 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007 -2008  
 課題番号：19590912  
 研究課題名（和文） 難治性炎症性肺疾患の病態形成におけるプロスタグランジン D2 とその受容体の関与  
 研究課題名（英文） Prostaglandin D2 and its receptors in the pathogenesis of refractory inflammatory pulmonary diseases  
 研究代表者  
 浅野 浩一郎（ASANO KOICHIRO）  
 慶應義塾大学・医学部・准教授  
 研究者番号：60192944

## 研究成果の概要：

ウイルス気道感染によって喘息が悪化するメカニズムに関与している分子（プロスタグランジン D2 とその受容体 CRTH2）とを発見し、それを阻害する薬が喘息悪化の予防に使用できる可能性を明らかにした。また、これらの分子が別の肺疾患（肺線維症）の病態を修飾していることも明らかにしたが、その詳細な機序については引き続き検討中である。

## 交付額

（金額単位：円）

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2007年度 | 1,900,000 | 570,000   | 2,470,000 |
| 2008年度 | 1,500,000 | 450,000   | 1,950,000 |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 総計     | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

## 研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・呼吸器内科学

キーワード：呼吸器病学・ウイルス感染症

## 1. 研究開始当初の背景

マスト細胞は T リンパ球や好酸球などとともに喘息の病態を修飾している主要な炎症細胞の一つであり、また、自然免疫を介した感染免疫応答や、肺線維症などにおける線維化病態も修飾している可能性が示唆されている。喘息、肺線維症などの炎症性肺疾患において、マスト細胞が産生する脂質メディエーターの重要性が最近クローズアップされているが、その中でプロスタグランジン D<sub>2</sub>

（PGD<sub>2</sub>）に関する検討はやや遅れていた。

この状況は最近、新規 PGD<sub>2</sub> 受容体 CRTH2（DP2）が同定されたことを契機に転機を迎え、CRTH2 は創薬のターゲットとしても確かに注目されている分野となっている。

しかしながら、これら PGD<sub>2</sub> 受容体の炎症性肺疾患における病態生理学的意義については一見、相矛盾するようなデータがみられることもあり、DP1、CRTH2 受容体拮抗薬の臨床応用へ向けての取り組みがまだ本格化で

きていない。さらに、臨床応用のためには炎症修飾以外の DP 1、CRTH2 受容体の機能、とくに感染応答や線維化病態への関与についても知見を集積することが必須である。

## 2. 研究の目的

喘息、肺線維症などの炎症性肺疾患において、ウイルス感染に対する過剰な免疫応答や、異常な修復課程としての線維化が病態の難治化と関連すると考えられる。脂質メディエーター、プロスタグランジン D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) とその 2 つの受容体 DP1 と CRTH2 がこれらの疾患及び難治化病態形成にはたす役割を解明し、DP1、CRTH2 受容体拮抗薬の臨床応用の可能性を検討する。

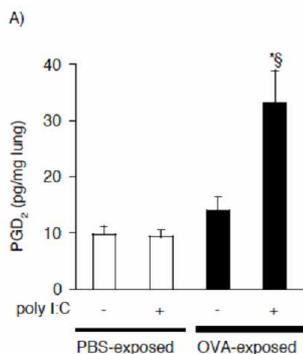
## 3. 研究の方法

喘息増悪モデルとして卵白アルブミンを抗原として感作・曝露したラットあるいはマウスに合成 dsRNA である poly(I:C) を気道内投与する系を用いた。

肺線維症モデルとしてプレオマイシンを気道内注入する系を用いた。6 週齢の雄性 CRTH2 ノックアウトマウス (Balb/c) 及び野生型マウスにプレオマイシン (5-10 mg/kg) を気道内投与し、肺線維症モデルを作成した。投与 21 日後までの体重、生存率、肺機能、気管支肺胞洗浄 (BAL) 液および組織所見、肺総蛋白量、肺コラーゲン量について評価した。

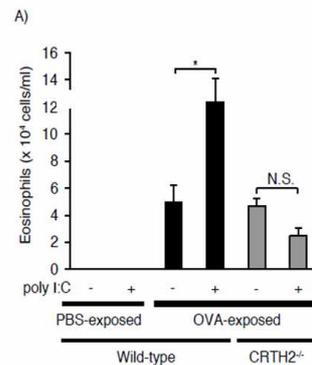
## 4. 研究成果

図 1 2 本鎖 RNA (poly I:C) 気道内投与は抗原暴露肺からの PGD<sub>2</sub> 産生を亢進させる



喘息増悪モデルでは気道好酸球数が増加するとともに、メサコリン気道過敏性が亢進した。

Th2 サイトカイン、CC ケモカイン濃度の変化は認められず別の好酸球遊走因子の関与が示唆されることから、脂質メディエーターの産生を検討したところ、PGD<sub>2</sub> 産生が



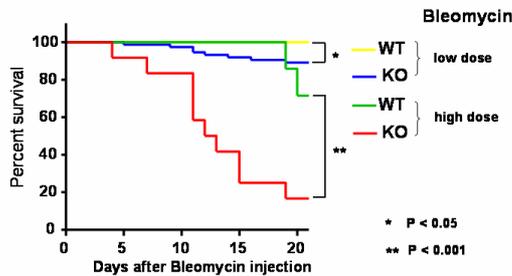
poly(I:C) 存在下で増加することが明らかとなった (図 1)。この PGD<sub>2</sub> 産生は抗原曝露肺特異的であり、抗原曝露で誘導されるシクロオキシゲナーゼ 2 (Cox-2) の発現依存性である。

図 2 2 本鎖 RNA (poly I:C) 気道内投与は好酸球性気道炎症を悪化させるが、CRTH2 ノックアウトマウスではその反応が消失する

PGD<sub>2</sub> 受容体には DP1 と CRTH2 の 2 つの受容体があるが、CRTH2 アゴニストは好酸球性気道炎症を増悪させ、逆に CRTH2 拮抗薬投与や CRTH2 ノックアウトマウスでは poly(I:C) による好酸球数増加が抑制された (図 2)。以上から、ウイルス感染時の自然免疫系活性化は、脂質メディエーター系である Cox-2/PGD<sub>2</sub>/CRTH2 経路を介して気道炎症の増悪に関与していることが明らかとなった。

一方、プレオマイシン肺線維症モデルにおいて CRTH2 が欠損していると、野生型マウスに比して高用量プレオマイシン投与後の体重減少、死亡率が顕著であった (図 3)。

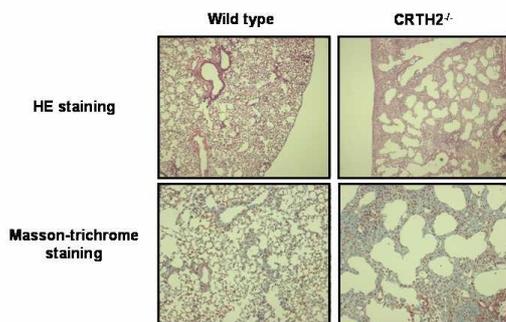
図3 プレオマイシン肺臓炎モデルマウスの生存曲線



CRTH2 ノックアウトマウスではプレオマイシン投与後の生存率が野生型マウスと比較して有意に低下する。

また中用量プレオマイシン投与 21 日後の肺コンプライアンス低下、肺の炎症及び線維化(図4)、肺総蛋白量・肺コラーゲン量増加が野生型マウスよりも高度であった。さらに CRTH2 ノックアウトマウスの BAL 液中 IL-10 濃度は野生型マウスと比べ有意に低値であった(論文準備中)。

図4 プレオマイシン肺臓炎モデルにおける炎症と線維化はCRTH2 ノックアウトマウスでより増強する。



これは何らかの炎症抑制性分子あるいは細胞の機能調節に P G D<sub>2</sub> / C R T H 2 経路が重要な役割を果たしていることを示唆しているが、その本態は不明であり、今後の検討課題として残された。

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 8 件)

K. Asano, S. Nakade, T. Shiomi, et al. Impact of pharmacokinetics on pharmacogenetic association of pranlukast in Japanese asthmatics. **Respirology** in press, 2009 (査読有り)

② Y. Shiraishi, K. Asano, K. Niimi, et al. Cyclooxygenase-2/Prostaglandin D<sub>2</sub>/CRTH2 pathway mediates double-stranded RNA-induced enhancement of allergic airway inflammation. **J Immunol** 180: 541-549, 2008 (査読有り)

Y. Suzuki, K. Asano, K. Niimi, et al. TP receptor-mediated release of eosinophil chemotactic activity from human bronchial smooth muscle cells. **Eur J Pharmacol** 600(1-3):133-139, 2008 (査読有り)

K. Asano and A. Ishizaka. Pharmacogenetics of anti-leukotriene drugs. **Clin Exp Allergy Rev** 8: 45-49, 2008(査読なし)

T. Oguma, K. Asano, and A. Ishizaka. Role of prostaglandin D<sub>2</sub> and its receptors in the pathophysiology of asthma. **Allergol Int** 57: 307-312, 2008 (査読なし)

浅野浩一郎 「炎症と脂質メディエーター」 脂質メディエーターと呼吸器疾患 **BioClinica** 23, 26-30, 2008(査読なし)

浅野浩一郎 ウイルス感染による喘息・COPD急性増悪の病態生理 呼吸 27, 96-102, 2008 (査読なし)

白石良樹、浅野浩一郎 プロスタグランジン・ロイコトリエンと好酸球 アレルギー・免疫 14, 1022-1027, 2007 (査読なし)

〔学会発表〕(計 7件)

加川志津子、浅野浩一郎、福永興壱、他  
気道リモデリングにおけるプロスタグラン  
ジンD<sub>2</sub>受容体CRTH2の意義 第58回日  
本アレルギー学会総会, 2008. 11. 28,  
東京

浅野浩一郎 気道の病原体認識システム  
とアレルギー疾患 第11回 Forum on  
Allergy in Nagoya, 2008. 10. 18, 名古屋

S. Ueda, K. Asano, T. Oguma, et al. A  
role of prostaglandin D<sub>2</sub> receptor,  
CRTH2, on bleomycin -induced pulmonary  
fibrosis. European Respiratory  
Society Annual Congress 2008, Germany,  
2008. 10. 6, Berlin

上田壮一郎、浅野浩一郎、白石良樹、他  
プレオマイシン肺臓炎モデルにおける  
PGD<sub>2</sub>受容体CRTH2の役割 第48回日本呼  
吸器学会総会, 2008. 6. 16, 神戸

浅野浩一郎 シンポジウム「アレルギー  
疾患の遺伝子と分子生物学」 自然免疫  
系と脂質メディエーターの接点 第20  
回日本アレルギー学会春期臨床大会,  
2008. 6. 13, 横浜

浅野浩一郎、白石良樹、石坂彰敏 喘息・  
COPD急性増悪モデルにおける  
Cox-2/PGD<sub>2</sub>/CRTH2経路の関与、第16回バ  
イオフィジオロジー研究会, 2008. 2. 28,  
京都

浅野浩一郎 ウイルス感染による喘息・  
COPD急性増悪の病態生理 第35回箱根  
呼吸討論会, 2007. 6. 16, 福岡

〔図書〕(計 0件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

なし

取得状況(計 0件)

なし

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

浅野 浩一郎(ASANO KOICHIRO)  
慶應義塾大学・医学部・准教授  
研究者番号: 60192944

(2)研究分担者

小熊 剛(OGUMA TSUYOSHI)  
慶應義塾大学・医学部・共同研究員  
研究者番号: 20255441

福永 興壱(FUKUNAGA KOICHI)  
慶應義塾大学・医学部・共同研究員  
研究者番号: 60327517

(3)連携研究者

なし