

機関番号：12601

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2007～2009

課題番号：19688014

研究課題名（和文）睡眠誘発物質 PGD₂ による新たな血管恒常性維持機構の解明研究課題名（英文）A new role of Prostaglandin D₂ in vascular homeostasis

研究代表者

村田 幸久（MURATA TAKAHISA）

東京大学・大学院農学生命科学研究科・助教

研究者番号：40422365

研究成果の概要（和文）：本研究では睡眠誘発物質として知られるプロスタグランジン D₂ (PGD₂)の血管機能に及ぼす影響についての検討を行った。その結果、①PGD₂は血管内皮細胞に存在する受容体 DP を刺激して、血管透過性を強く抑制する物質であること、②DP 受容体作動薬は固形腫瘍における血管透過性・血管新生を抑制して腫瘍の成長を妨げることができること、③PGD₂による DP 受容体刺激は血圧を低下させる作用がある一方で、その過剰投与は他の PG 受容体 TP を刺激し血圧を上昇させる作用があることなどを明らかにし、報告した。

研究成果の概要（英文）：In this project, we attempted to elucidate the effects of prostaglandin D₂ (PGD₂) which is well-known as a sleep promoter on vascular function. We found that ①PGD₂ strongly inhibits vascular permeability through its distinct receptor DP, ②DP agonism represents strong inhibition on tumor vascular permeability, angiogenesis, and growth, ③While PGD₂ decreases blood pressure through DP activation, excessive amount of PGD₂ can stimulate other PG receptor TP and then increases blood pressure. We published these results in 12 scientific journals and presented in 15 research conferences.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	9,600,000	2,880,000	12,480,000
2008 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2009 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
年度			
年度			
総計	19,800,000	5,940,000	25,740,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学・基礎獣医学・基礎畜産学

キーワード：プロスタグランジン・血管・血管透過性・腫瘍

1. 研究開始当初の背景

炎症が起こった時に産生されるプロスタグランジン(PG)は、血圧・痛み・体温など多彩な生理作用を示す。PG の中で PGE₂ や PGF₂α、PGI₂ の生理作用については多くの報告がある一方で、PGD₂ については脳脊髄液中に大量に産生されて睡眠誘発物質として機能していること以外よく分かっていなかった。

2. 研究の目的

本研究では PGD₂ の血管機能に対する生理作用について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

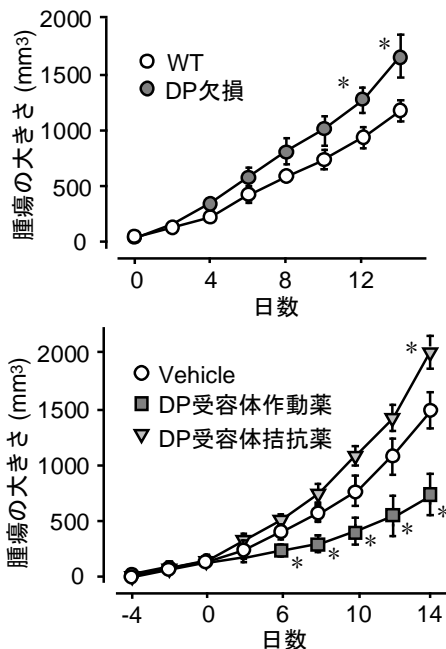
(1) PGD₂ 合成酵素や受容体の遺伝子欠損マウス、受容体刺激薬を用い、PGD₂ が固形腫瘍における血管の透過性、血管新生、そして

腫瘍の成長に及ぼす影響について検討した。

- (2) 単離内皮細胞を用いた血管透過性アッセイを行い、PGD₂がどのように血管透過性を抑制するのか、その機構についての検討を行った。
- (3) 組織の微小血管内皮細胞を覆う筋線維芽細胞は収縮能をもち、組織内の血圧調節に関与している。ラットとウシから単離した筋線維芽細胞を用い、PGD₂が筋線維芽細胞の収縮に与える影響についての検討を行った。
- (4) 腫瘍や炎症組織に遊走浸潤してくるマクロファージは様々なサイトカインを産生し、血管新生や炎症を調節する働きをもつ。マクロファージに PGD₂ 合成酵素の発現が確認されていることから、PGD₂がマクロファージ自身の性状(遊走能)に与える影響を検討した。

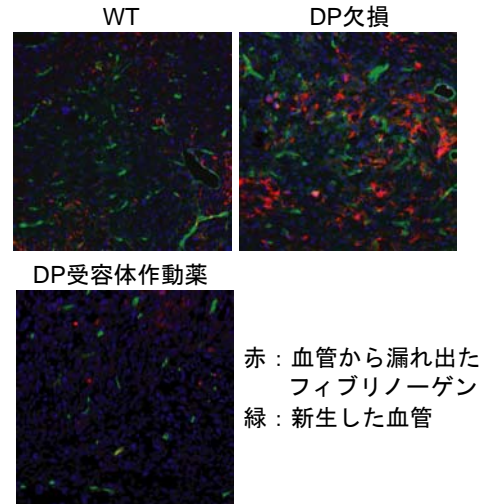
4. 研究成果

- (1) PGD₂ 受容体 DP の遺伝子欠損マウスや DP 受容体の拮抗薬の投与では皮下に移植した腫瘍(Lung Carcinoma)の成長が促進されること、逆に DP 受容体刺激により腫瘍の成長が抑制できることが分かった。下の図に結果を示す。



- (2) 免疫染色により腫瘍の新生血管内皮細胞に DP 受容体が発現していること。その遺伝子欠損は腫瘍における血管透過性(フィブリノーゲン漏出)や血管新生を促進すること、逆に DP 受容体刺激はそれらを抑制

することが分かった。下に結果を示す。



- (3) 単離内皮細胞を用いた検討により、PGD₂ は DP 受容体を刺激して細胞内 cAMP 濃度を上昇させて血管透過性を抑制することが分かった。
- (4) 単離した筋線維芽細胞を用いた検討により、DP 受容体の刺激したの PG 受容体である EP とともに筋線維芽細胞を弛緩させることが分かり、組織内の血圧を低下させる可能性が示唆された。一方で過剰の PGD₂ は他の PG 受容体 TP を刺激することで筋線維芽細胞を収縮させることが分かった。
- (5) 単離マクロファージを用いた検討では PGD₂ が PGE₂ とともに、その遊走を促進することが分かった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

下線：代表者、

*：代表者が責任著者の論文

- ① *Murata T, Lin MI, Aritake K, Matsumoto S, Narumiya S, Ozaki H, Urade Y, Hori M, Sessa WC. 2008. Role of prostaglandin D2 receptor DP as a suppressor of tumor hyperpermeability and angiogenesis in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:20009-20014. 査読有
- ② Maruyama T, *Murata T, Ayabe S, Hori M, Ozaki H. 2008. Prostaglandin D(2) induces contraction via thromboxane A(2) receptor in rat liver myofibroblasts. *Eur J Pharmacol* 591:237-242. 査読有
- ③ Iwanaga K, *Murata T, Okada M, Hori M, Ozaki H. 2009. Carbachol induces Ca(2+)-dependent contraction via muscarinic M2 and M3 receptors in rat intestinal subepithelial myofibroblasts. *J Pharmacol Sci*.

- 110(3):306-14. 査読有
- ④ Tajima T, Murata T, Aritake K, Urade Y, Hirai H, Nakamura M, Ozaki H, Hori M. 2008. Lipopolysaccharide induces macrophage migration via prostaglandin D(2) and prostaglandin E(2). *J Pharmacol Exp Ther* 326:493-501. 査読有
- ⑤ Ayabe S, *Murata T, Maruyama T, Hori M, Ozaki H. 2009. Prostaglandin E(2) induces contraction of liver myofibroblasts by activating EP(3) and FP prostanoid receptors. *Br J Pharmacol* 156(5):835-45. 査読有
- ⑥ Kida T, *Murata T, M. Hori, and H. Ozaki. 2009. Chronic stimulation of farnesoid X receptor impairs nitric oxide sensitivity of vascular smooth muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 296:H195-201. 査読有
- ⑦ *Murata T. 2009. In vitro and in vivo angiogenesis assays. *Nippon Yakurigaku Zasshi*. 133(5):261-5. 査読有
- ⑧ Iwanaga K, *Murata T, Hori M, Ozaki H. 2010. Isolation and characterization of bovine intestinal subepithelial myofibroblasts. *J Pharmacol Sci*.112(1):98-104. 査読有
- ⑨ Kida T, Chuma H, *Murata T, Yamawaki H, Matsumoto S, Hori M, Ozaki H. 2011. Chronic treatment with PDGF-BB and endothelin-1 synergistically induces vascular hyperplasia and loss of contractility in organ-cultured rat tail artery. *Atherosclerosis*. 214(2):288-94. 査読有
- ⑩ Kajita M, Murata T, Horiguchi K, Iizuka M, Hori M, Ozaki H. 2011. iNOS expression in resident macrophages contributes to circulatory dysfunction of splanchnic vascular smooth muscle contractions in portal hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 300(3):H1021-31. 査読有
- ⑪ Maruyama T, Ayabe S, *Murata T, Hori M, Ozaki H. 2011. Relaxant Effect of Prostaglandin D(2)-Receptor DP Agonist on Liver Myofibroblast Contraction. *J Pharmacol Sci. in press*. 査読有
- ⑫ Kobayashi K, *Murata T, Hori M, Ozaki H. 2011. Prostaglandin E(2)-prostanoid EP(3) signal induces vascular contraction via nPKC and ROCK activation in rat mesenteric artery. *Eur J Pharmacol*. 660(2-3):375-80. 査読有

[学会発表] (計 15 件)

- ① 村田幸久, Lin ML, 有竹浩介, 成宮周, 尾崎博, 裏出良博, 堀正敏, Sessa WC Prostaglandin D2 受容体 DP の腫瘍新生血管透過性における役割 第 17 回 日本循環薬理学会 2007 年 11 月 30 日 京都大学

- ② Tajima T, Murata T, Aritake K, Urade Y, Ozaki H, Hori M. PGD2 and PGE2 contribute to LPS-induced migration of macrophages, 16th International Symposium of Molecular Cell Biology of Macrophages, 2007 年 6 月 14 日 静岡
- ③ 部信哉, 丸山智晴, 村田幸久, 堀正敏, 尾崎博 肝筋線維芽細胞におけるプロスタグランジン E2 の収縮制御機 第 144 回 日本獣医学会学術集会 2007 年 9 月 3 日 北海道大学
- ④ 山智晴, 村田幸久, 堀正敏, 尾崎博 肝筋線維芽細胞におけるプロスタグランジン D2 の収縮作用 第 144 回 日本獣医学会学術集会 2007 年 9 月 3 日 北海道大学
- ⑤ 部信哉, 丸山智晴, 村田幸久, 堀正敏, 尾崎博 プロスタグランジン E2 受容体 EP3 を介した肝筋線維芽細胞の収縮機構 第 81 回 日本薬理学会年会 2008 年 3 月 28 日 パシフィコ横浜
- ⑥ 山智晴, 村田幸久, 堀正敏, 尾崎博 肝筋線維芽細胞におけるプロスタグランジン D2 のトロンボキサン A2 受容体を介した収縮作用 第 81 回 日本薬理学会年会 2008 年 3 月 28 日 パシフィコ横浜
- ⑦ 村田幸久, Lin Michelle, 有竹浩介, 松本重子, 成宮周, 尾崎博, 裏出良博, 堀正敏, Sessa William Prostaglandin D2 受容体 DP の腫瘍血管透過性抑制作用 第 146 回 日本獣医学会学術集会 2008 年 9 月 24 日 宮崎ワールドコンベンションセンター
- ⑧ 山智晴, 村田幸久, 堀正敏, 尾崎博 DP 受容体作動薬 BW245C は肝筋線維芽細胞に対して cAMP/PKA シグナルを介して弛緩反応を誘起する 第 82 回 日本薬理学会年会 2009 年 3 月 16 日 パシフィコ横浜
- ⑨ T. Murata, K. Aritake, T. Nakagawa, M Hori. Y. Urade, H. Ozaki Mast cell-derived PGD2 is a novel anti-angiogenic factor in lung carcinoma 14th international congress of immunology 2010 年 8 月 26 日 神戸国際会議場
- ⑩ Murata T PGD2 is a mast cell-derived anti-angiogenic factor in lung carcinoma 第 69 回 日本癌学会学術総会 2010 年 9 月 22 日 大阪国際会議場
- ⑪ 岩永剛一, 岡田宗善, 村田幸久, 堀正敏, 尾崎博 PGE2 は腸筋線維芽細胞の損傷刺激による遊走を促進する 第 150 回 日本獣医学会学術集会 2010 年 9 月 16 日 帯広畜産大学
- ⑫ 太田康博, 田島剛, 村田幸久, 堀正敏, 尾崎博 腹膜炎時の消化管運動機能障害における NO/PGE2 の役割 第 150 回 日本獣医学会学術集会 2010 年 9 月 16 日 帯

- 広畜産大学
- ⑬ 小林幸司、村田幸久、堀正敏、尾崎博 プ
ロスタグランジン D2 受容体刺激は
Epac/Rac の活性化を介して内皮バリア機
能を亢進する 第 151 回日本獣医学会学
術集会 2011 年 3 月 30 日 東京農工大
学
- ⑭ Murata T., Aritake K, Matsumoto S,
Nakagawa T, Momotani E, Hori M, Urade Y,
Ozaki H. Mast cell-derived PGD₂ inhibits
neoangiogenesis in lung carcinoma Gordon
Research Conference 2011 年 2 月 23 日
Ventura CA
- ⑮ 村田幸久 PGD₂ による血管透過性・血管
新生制御機構とその病態治療への応用
第 151 回日本獣医学会学術集会シンポジ
ウム 2011 年 3 月 31 日 東京農工大学

研究者番号：

〔産業財産権〕

○出願状況（計 1 件）

名称：血管新生促進剤
発明者：村田幸久、有竹浩介、裏出良博
権利者：大学法人・東京大学
種類：特許
番号：2009-247492
出願年月日：2009 年 10 月 28 日
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

- (1) <http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/>
(2) <http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/200901096873654568>

報道

- ①日刊工業新聞 19 面 2008 年 12 月 1 日 東
大 血管中の受容体でがん抑制 栄養補給
絶つ仕組み解明 東京大学・村田幸久
②日経産業新聞 11 面 2008 年 11 月 26 日が
ん増殖血管から断つ 受容体刺激、成長阻
む 東大、副作用抑制狙う 東京大学・村
田幸久

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村田幸久 (MURATA TAKAHISA)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・助教
研究者番号：40422365

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()