

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 5 日現在

機関番号：17401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2013

課題番号：23659044

研究課題名(和文) マスト細胞による免疫抑制の分子機構の探索

研究課題名(英文) Exploration of molecular mechanism underlying immune modulation by mast cells

研究代表者

杉本 幸彦 (Sugimoto, Yukihiro)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・教授

研究者番号：80243038

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円、(間接経費) 840,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、皮膚のマスト細胞(MC)に注目し、リンパ節移行に伴う機能変化を捉えること、ならびにプロスタグランジン(PG)によるMCの成熟・活性化の分子機構解明を目的とし、以下の成果をえた。リンパ節移行に伴いT細胞サブセットで発現変動する遺伝子群を同定した。未成熟MCが分泌するPLA2G3は、線維芽細胞からのPGD2産生を促し、これがMCに作用して成熟することを見出した。PGE2による皮膚炎惹起がEP3受容体を介したマスト細胞活性化に起因することを見出した。

研究成果の概要(英文)：In this study, by focusing on dermal mast cells (MCs), we tried to identify functional changes in association with transition to lymph node, and to understand molecular mechanism underlying MC maturation and activation driven by prostaglandins (PGs). We identified a class of genes up-regulated in particular subset of T cells upon transition to lymph node. We found that PLA2G3 released from immature MC stimulates PGD2 synthesis in fibroblasts, and the PGD2 stimulates MC maturation through DP1 receptor. We further found that PGE2 triggers dermatitis by MC activation in an EP3-Gi-dependent manner.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：生物系薬学

キーワード：マスト細胞 免疫抑制 T細胞サブセット 遺伝子発現プロファイル リンパ節 プロスタグランジン
皮膚炎 血管透過性

1. 研究開始当初の背景

(1) 皮膚免疫細胞による免疫抑制

マスト細胞(MC)は、骨髄の造血幹細胞に由来し未成熟なまま組織へと移行し、末梢組織の局所環境に適応して最終成熟を遂げる。MCは、寄生虫感染時には自然免疫細胞として寄生虫の排除に働くのみならず、アレルギー応答や自己免疫疾患の進展にも中心的な役割を果たす。一方、紫外線(UV)照射による免疫抑制にMCが関与することが示唆されている(J Exp Med 187: 2045, 1998; J Invest Dermatol 113: 983, 1999)。すなわち、UV照射による免疫抑制は、MC欠損マウスでは見られず、MC再構成により回復する。さらに、UV照射はMCのリンパ節への移行を引き起こすこと、この移行を阻害すると免疫抑制が消失することが示された(J Immunol 180: 4648, 2008)。これは、UV照射により移行したMCが、リンパ節で全身性の免疫抑制を引き起こすことを示唆している。しかしながら、UV照射によりリンパ節へ移行したMCがどのような分子機構で免疫抑制を引き起こすのかについては全く不明であった。

研究代表者は、組織切片から特定の細胞を一細胞ずつ回収・プールして超微量RNAを増幅する技術を確立し、組織MCの遺伝子発現プロファイルと比較した実績をもつ(Tsuchiya et al. BMC genomics 10: 35, 2009)。

一方、連携研究者の梶島は皮膚内細胞のみを光変換でラベルし、炎症時に皮膚からリンパ節へ遊走した制御性T細胞が皮膚炎症の終息に重要であることを示した(Tomura et al. J Clin Invest 120: 883, 2010)。

本研究では、「UV照射によって皮膚からリンパ節へ移行したMC(あるいはT)が、リンパ節で他の細胞に影響して全身性の免疫抑制応答を引き起こす」と仮説を立て、超微量RNA増幅技術と細胞可視化マウスを組み合わせることで、皮膚からリンパ節へ移行したMC(T)を選別し、その発現プロファイルを明らかにすることをめざした。

(2) 脂質メディエーターによるマスト細胞成熟および活性化の分子機構

未成熟MCは、上述のように末梢組織の局所環境に適応して最終成熟を遂げるが、例えば、未成熟MCが皮膚組織に移行した後、どの細胞とのいかなる相互作用を介して成熟を遂げるのか、といったMC成熟の分子メカニズムは不明であった。

一方、プロスタグランジンE₂(PGE₂)に代表される生理活性脂質は、古くから皮膚炎症を惹起する炎症性メディエーターとして知られるが、PGE₂が具体的に皮膚組織のどの細胞のどの受容体に作用して、炎症を発揮するのかは長い間ほとんど不明であった。

研究代表者は、エイコサノイド型脂質メディエ

ーターの初発産生酵素であるホスホリパーゼA₂(PLA₂)に着目し、皮膚MCの成熟あるいは機能に影響する分子種を網羅的に解析し、MC成熟や活性化に寄与する分子種の同定と分子メカニズムの解明をめざした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、(1)皮膚組織からリンパ節へ移行した免疫細胞(MCあるいはT)の遺伝子発現変化を網羅的に捉えることで遊走免疫細胞による免疫抑制の分子機構を探索・同定するとともに、(2)脂質メディエーターによる皮膚MCの成熟および活性化の分子機構を明らかにすることである。

3. 研究の方法

(1) 皮膚免疫細胞による免疫抑制

ジニトロフルオロベンゼン(DNFB)による接触性皮膚炎応答がUV照射により減弱するかどうかを、野生型(C57BL/6)、MC欠損、骨髄MC(BMMC)再構成の各マウスでまず確認する。その上で、皮膚MCをGFPやKaedeでラベルした可視化マウスを駆使して、UV照射後に皮膚からリンパ節へ移行したMCを経時的にサンプリングし、遺伝子発現変化を解析する方針とした。

(2) 脂質メディエーターによるマスト細胞成熟および活性化の分子機構

研究代表者は、村上(都医学研)と共同でMC応答として受動アナフィラキシー(PCA)に影響するPLA₂欠損マウスを網羅的に探索した。さらにそれを再現するPG受容体欠損マウスを同定するとともに、影響の見られたマウスのMC形態・機能の探索を行い、脂質メディエーターパスウェイによるMC成熟あるいは機能制御の分子機構を解析した。

一方、アラキドン酸誘導性皮膚炎を用いて、これに関与するPG受容体を網羅的に探索した。本皮膚炎モデルはアスピリン様薬物およびMC欠損で減弱することが知られるため、PGがMCを介して炎症惹起に関与する可能性が示唆されている。そこでPG直接塗布による皮膚炎モデルがMC欠損で減弱するかを確認し、さらにはPG単独でBMMCを活性化するかなどを解析することとした。

いずれの解析においても、MC再構成系を駆使して、皮膚の局所環境においてMC成熟や機能に影響する脂質メディエーターパスウェイ乃全貌解明をめざした。

4. 研究成果

(1) 皮膚免疫細胞による免疫抑制

「UV照射による免疫抑制がMC欠損(W/W)マウスで消失すること」を確認する目的で、さまざまな条件下で実験を繰り返したが、MC欠損による減弱を再現することはできなかったため、当初計画したような皮膚MCのリンパ節移行に伴う発現変化の網羅的解析を断念した。

そこで連携研究者の梶島らとともに、強力な免疫制御能をもつ $\gamma\delta$ T細胞に注目し、皮膚からリンパ節への移行に伴う遺伝子発現プロファイル変動を捉えることとした。すなわち、炎症刺激依存的にリンパ節に移行した① $\alpha\beta$ ならびに② $\gamma\delta$ CD4⁺T細胞、スタティックな条件下でリンパ節内に留まる③ $\alpha\beta$ ならびに④ $\gamma\delta$ CD4⁺T細胞、の四群間で遺伝子発現プロファイルを獲得・比較した。その結果、炎症刺激依存的にリンパ節に移行した $\gamma\delta$ CD4⁺T細胞では、スタティックな $\gamma\delta$ CD4⁺T細胞に比べて、特定のケモカイン遺伝子群が特異的に発現誘導されることを見出した。さらにこれらの分子が $\gamma\delta$ CD4⁺T細胞の機能発現に必須の役割を果たすことを見出した(投稿中)。

(2) 脂質メディエーターによるマスト細胞成熟および活性化の分子機構

研究代表者は、村上(都医学研)と共同でMC 応答として受動アナフィラキシー(PCA)に影響する PLA₂ 欠損マウスを網羅的に探索し、Pla2g3 欠損が PCA 応答を減弱させること、同様の結果は、プロスタグランジン(PG)D 合成酵素、DP1 受容体の各欠損でも再現されること、Pla2g3 欠損の皮膚 MC は顆粒内容物に乏しくヒスタミン含量も非常に低いことなどから、皮膚の局所環境における MC 成熟異常によるものと考えられた。さらにMC再構成やBMCCを用いた線維芽細胞との共培養により、以下の知見を得た。未成熟MCが皮膚組織に分泌したPLA2G3が線維芽細胞に作用し、切り出されたアラキドン酸を基質として線維芽細胞のL-PGD合成酵素によってPGD₂が産生され、さらにc-kit刺激で発現誘導されたDP1に作用することでMCが最終成熟する(図1)ことを見出した。[文献7]

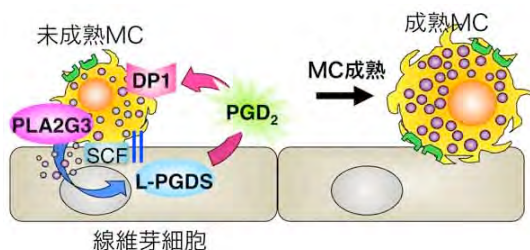


図1. 皮膚の局所環境においてPLA2G3がPGD₂経路を介してMC最終成熟を促進する

急性炎症の四大主徴は、発赤、熱感、腫脹、疼痛である。このうち、発赤と熱感は血管弛緩による局所血流の増大によって引き起こされ、腫脹は血管透過性の亢進と好中球の浸潤によって起

こる。こうした炎症反応は、組織破壊や外来物質の侵入に端を発するが、これらの異変は免疫細胞のToll様受容体 (TLR) により検出され、それに引き続くtumor necrosis factor- α (TNF- α) や interleukin- (IL-) 1 β などのサイトカインネットワークが血管透過性や白血球の浸潤を規定する。この際、様々な化学メディエーター (ブラジキニン、ヒスタミン、トロンビン、増殖因子など) がサイトカインの作用を局所で媒介・増強する。アスピリン様薬物が上記の急性炎症プロセスを緩和すること、炎症に伴って大量のPGE₂産生を認めることから、PGE₂もまた炎症応答の増悪因子であるとみなされてきた。実際、PGE₂は血管弛緩作用により局所血流を増大させるため、発赤や発熱を引き起こすのみならず、ヒスタミンやブラジキニンの血管透過作用を増強する。つまり、PGE₂の主な炎症増強作用は血管弛緩作用を介するものであると考えられてきた(図2)。しかし、PGE₂の起炎作用が血管弛緩作用を介したものだけであるのか否かは不明であった。

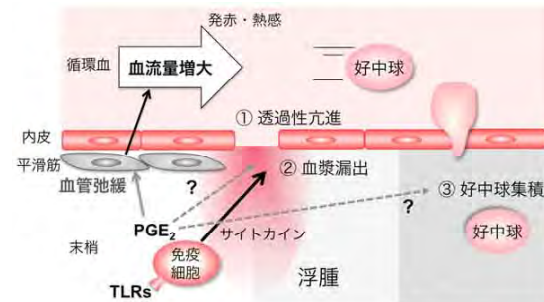


図2. 急性炎症のプロセスと従来考えられてきた PGE₂ の役割

アラキドン酸塗布耳介において炎症応答を評価したところ、EP3受容体欠損マウスにおいてのみ顕著な減弱が観察され、本炎症モデルには主にPGE₂-EP3受容体シグナルが寄与することを発見した。また耳介組織へPGE₂のみを皮内投与しても血管透過性亢進が観察されたが、この作用はEP3受容体選択的アゴニストにより再現され、EP3受容体欠損によって消失した。興味深いことに、PGE₂による血管透過性亢進は、ヒスタミンH1受容体遮断薬やヒスタミン合成酵素欠損により顕著に減弱したことから、PGE₂の炎症惹起作用はヒスタミンを介することが示唆された。

PGE₂の血管透過性亢進はマスト細胞欠損マウスでは完全に消失し、野生型培養マスト細胞の再構成で回復したが、EP3欠損マスト細胞では回復しなかった。またPGE₂は単独で野生型の腹腔マスト細胞のヒスタミン遊離を引き起こしたが、この効果はEP3欠損型の腹腔細胞では見られなかった。従って、PGE₂の血管透過性亢進はマスト細胞上のEP3受容体を介することが明らかとなった。実際、研究代表者らは、BMCCでもPGE₂は単独で脱顆粒およびIL-6産生を引き起こすことを示し、本培養系を用いてEP3受容体によるマ

スト細胞活性化に関するシグナル伝達系を解析した。その結果、これらPGE₂によるマスト細胞活性化は、EP3受容体-Gi依存的であり、さらに持続的な細胞外Ca²⁺流入およびホスファチジルイノシトール3-キナーゼ-(PI3K)-Akt系活性化の両経路を介することを明らかにした(図3)。

[文献4]

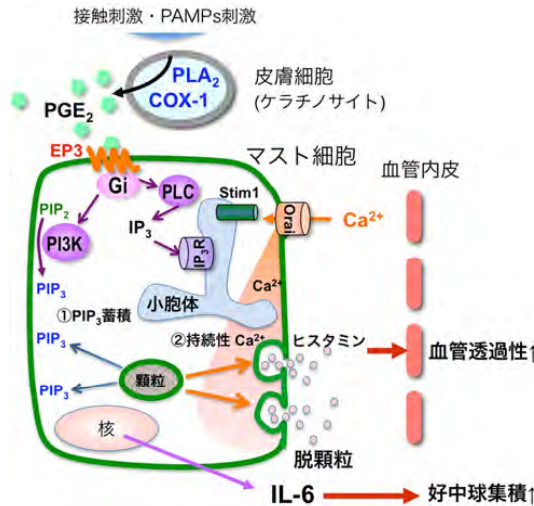


図3. 皮膚炎症において、PGE₂は単独でEP3受容体を介してMCを活性化する

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 16件)

【英文誌は、全て査読あり】

- Tani, Y., Arita, M., Isobe, Y., Imoto, Y., Segi-Nishida, E., Sugimoto, Y., and Arai, H. Eosinophils control the resolution of inflammation and draining lymph node hypertrophy through the pro-resolving mediators and CXCL13 pathway in mice. *FASEB J.* in press. (2014)
- Liu, M., Saeki, K., Matsunobu, T., Okuno, T., Koga, T., Sugimoto, Y., Yokoyama, C., Nakamizo, S., Kabashima, K., Narumiya, S., Shimizu, T., and Yokomizo, T. 12-hydroxyheptadecatrienoic acid promotes epidermal wound healing by accelerating keratinocyte migration via the BLT2 receptor. *J. Exp. Med.* in press. (2014)
- Yokoyama, U., Minamisawa, S., Shioda, A., Jin, M.-H., Ishiwata, R., Masuda, M., Asou, T., Sugimoto, Y., Aoki, H., Nakamura, T., and Ishikawa, Y. Prostaglandin E₂ inhibits elastogenesis in the ductus arteriosus via EP4 signaling. *Circulation.* **129**, 487-496. (2014)
- Morimoto, K., Shirata, N., Taketomi, Y., Tsuchiya, S., Segi-Nishida, E., Inazumi, T., Kabashima, K., Tanaka, S., Murakami, M., Narumiya, S., and Sugimoto, Y. Prostaglandin E₂-EP3 signaling induces

inflammatory swelling by mast cell activation. *J. Immunol.* **192**, 1130-1137. (2014)

- Nakazawa, S., Sakanaka, M., Furuta, K., Natsuhara, M., Takano, H., Tsuchiya, S., Okuno, Y., Ohtsu, H., Nishibori, M., Thurmond, R.L., Hirasawa, N., Nakayama, K., Ichikawa, A., Sugimoto, Y., and Tanaka, S. Enhancement of granule maturation requires histamine synthesis in murine mast cells. *Eur. J. Immunol.* **44**, 204-214. (2014)
- Otsuka, A., Nakajima, S., Kubo, M., Egawa, G., Honda, T., Kitoh, A., Nomura, T., Hanakawa, S., Sagita Moniaga, C., Kim, B., Matsuoka, S., Watanabe, T., Miyachi, Y., and Kabashima, K. Basophils are required for the induction of Th2 immunity to haptens and peptide antigens. *Nature Commun.* **4**: 1739. (2013)
- Taketomi, Y., Ueno, N., Kojima, T., Sato, H., Murase, R., Yamamoto, K., Tanaka, S., Sakanaka, M., Nakamura, M., Nishito, Y., Kawana, M., Kambe, N., Ikeda, K., Taguchi, R., Nakamizo, S., Kabashima, K., Gelb, M. H., Arita, M., Yokomizo, T., Nakamura, M., Watanabe, K., Hirai, H., Nakamura, M., Okayama, Y., Ra, C., Aritake, K., Urade, Y., Morimoto, K., Sugimoto, Y., Shimizu, T., Narumiya, S., Hara, S., and Murakami, M. Mast cell maturation is driven via a novel group III phospholipase A₂-prostaglandin D₂-DP1 receptor paracrine axis. *Nature Immunol.* **14**, 554-563. (2013)
- Nakagawa, N., Yuhki, K., Kawabe, J., Fujino, T., Takahata, O., Kabara, M., Abe, K., Kojima, F., Kashiwagi, H., Hasebe, N., Kikuchi, K., Sugimoto, Y., Narumiya, S., and Ushikubi, F. The prostaglandin E₂-EP4 system inherent in the renal tubular epithelium limits the development of tubulointerstitial fibrosis in mice. *Kidney Int.* **82**, 158-171. (2012)
- Takano, H., Furuta, K., Yamashita, K., Sakanaka, M., Itano, N., Gohda, E., Nakayama, K., Kimata, K., Sugimoto, Y., Ichikawa, A., and Tanaka, S. Restriction of mast cell proliferation through hyaluronan synthesis by co-cultured fibroblasts. *Biol. Pharm. Bull.* **35**, 408-412. (2012)
- Soontrapa K, Honda T, Sakata D, Yao C, Hirata T, Hori S, Matsuoka T, Kita Y, Shimizu T, Kabashima K, Narumiya S. Prostaglandin E₂-prostaglandin E receptor subtype 4 (EP4) signaling mediates UV irradiation-induced systemic immunosuppression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **108**: 6668-6673. (2011)

11. Inazumi, T., Shirata, N., Morimoto, K., Takano, H., Segi-Nishida, E., and Sugimoto, Y. Prostaglandin E₂-EP4 signaling suppresses adipocyte differentiation in mouse embryonic fibroblasts via an autocrine mechanism. *J. Lipid Res.* **52**, 1500-1508. (2011)
【次の和文総説は、査読なし】
 12. 北條寛典、杉本幸彦「プロスタグランジンE₂による炎症惹起の分子機構」医学のあゆみ、248 (13)、977-983、2014.
 13. 杉本幸彦、森本和志、土屋創健「抗原非依存性急性炎症におけるプロスタグランジンの役割」血栓と循環、21 (3)、178-182、2013. (メディカルレビュー社)
 14. 森本和志、土屋創健、杉本幸彦「接触皮膚炎におけるプロスタグランジン受容体の機能と創薬への応用」薬学雑誌、132(11)、1217-1223、2012.
 15. 杉本幸彦、森本和志「CCL7」臨床免疫・アレルギー科、57(Suppl. 21)、386-390、2012. (サイトカインの種類:ケモカイン)
 16. 杉本幸彦「プロスタグランジンの作用機序の探求」ファルマシア、47(12)、1114-1116、2011.
 - 17.
- 【学会発表】(計 23 件)
1. 杉本幸彦; 脂肪組織におけるプロスタグランジンの生理機能 (シンポジウム: 創薬標的分子の同定を目指す新しい脂質マシナリー研究) 日本薬学会第134年会 2014/3/28-30 熊本【招待講演】
 2. 平井友貴、北條寛典、杉本聡子、野中夏姫、高宗暢暁、三隅将吾、土屋創健、杉本幸彦; プロスタグランジンF受容体FPの可視化系の構築; 第29回日本薬学会九州支部大会 2013/12/7-8 長崎
 3. Sugimoto, Y., Morimoto, K., Tsuchiya, S., Taketomi, Y., Murakami, M., and Shuh Narumiya.; Prostaglandins, Mast Cells, and Acute Inflammation.; 16th GEM-10th GERLI lipidomics meeting 2013/11/10-14 Saint-Jean-Cap-Ferrat, France
 4. 杉本幸彦; プロスタグランジンと雌性生殖生理 (シンポジウム: 健康維持における脂質の役割); フォーラム2013: 衛生薬学・環境トキシコロジー 2013/9/13-14 福岡【招待講演】
 5. 鈴木佑治、渡辺真由帆、森本和志、土屋創健、成宮周、杉本幸彦; IL-33誘導性マスト細胞応答におけるプロスタサイクリン受容体IPの役割; 第86回日本生化学会大会 2013/9/11-13 横浜【鈴木メモリアル賞受賞】
 6. 島津佑太朗、森本和志、土屋創健、杉本幸彦; プロスタグランジン受容体との相互作用因子の探索; 第86回日本生化学会大会 2013/9/11-13 横浜
 7. 杉本幸彦; プロスタグランジンによる炎症惹起の分子機構 (シンポジウム: 炎症と線維化); 生体機能と創薬シンポジウム2013 2013/8/29-30 福岡【招待講演】
 8. Inazumi, T., Tsuchiya, S., Narumiya, S., and Sugimoto, Y.; Role of prostaglandin EP4 receptor in adipocyte differentiation and maturation; FASEB Science Research Conferences, Lysophospholipid and other Related Mediators - From Bench to Clinic 2013/8/4-9 Niseko, Japan
 9. Yukihiro Sugimoto; Prostaglandins, mast cells and acute inflammation; FASEB Science Research Conferences, Lysophospholipid and other Related Mediators - From Bench to Clinic 2013/8/4-9 Niseko, Japan
 10. 稲住知明、土屋創健、成宮周、杉本幸彦; 脂肪細胞におけるプロスタグランジンEP4受容体の機能解析; 第55回日本脂質生化学会 2013/6/6-7 松島
 11. 杉本幸彦; プロスタグランジンの新たな生理機能 (シンポジウム: 脂質バイオロジーの最前線) 日本薬学会第133年会 2013/3/28-30 横浜【招待講演】
 12. 渡辺真由帆、森本和志、土屋創健、成宮周、杉本幸彦; IL-33誘導性マスト細胞応答におけるプロスタグランジンI2受容体IPの役割; 第85回日本生化学会大会 2012/12/14-16 福岡
 13. 稲住知明、白田成俊、瀬木-西田恵里、土屋創健、杉本幸彦; プロスタグランジンEP4受容体は脂肪細胞のインスリン応答を抑制する; 第85回日本生化学会大会 2012/12/14-16 福岡【鈴木メモリアル賞受賞】
 14. 森本和志、白田成俊、武富芳隆、土屋創健、瀬木-西田恵里、田中智之、梶島健治、村上誠、成宮周、杉本幸彦; 抗原非依存性炎症におけるプロスタグランジンの役割 (シンポジウム: 新規脂質メディエーターが制御する多彩な機能); 第85回日本生化学会大会 2012/12/14-16 福岡【招待講演】
 15. Yukihiro Sugimoto and Soken Tsuchiya; Characterization of gene expression profiles for different types of mast cells pooled from mouse stomach sub-regions by an RNA amplification method; Single Cell Analysis Summit; 2012/9/25-26 San Diego, USA
 16. 稲住知明、白田成俊、土屋創健、瀬木-西田恵里、成宮周、杉本幸彦; プロスタグランジンEP4受容体は脂肪細胞のインスリン応答を抑制する; 第11回次世代を担う若手

ファーマ・バイオフィォーラム2012 ;
2012/9/15-16 福岡 【優秀発表賞】

17. 松永拓子、岩崎亮、告恭史郎、稲住知明、森本和志、成宮周、杉本幸彦；プロスタグランジン EP2 受容体による Gs/β-arrestin 活性化の相関；日本薬学会第132年会；2012/3/28-31 札幌【優秀発表賞】
18. 森本和志、白田成俊、武富芳隆、瀬木-西田恵里、田中智之、村上誠、成宮周、杉本幸彦；プロスタグランジン E2 はマスト細胞の EP3 受容体に作用して脱顆粒を引き起こし皮膚炎症を惹起する（シンポジウム：化粧品科学・皮膚科学への薬学からの挑戦～若手の視点からの提言～）；日本薬学会第132年会；2012/3/28-31 札幌【招待講演】
19. 稲住知明、白田成俊、瀬木-西田恵里、成宮周、杉本幸彦；第10回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィォーラム2011；2011/10/8-9 仙台
20. 稲住知明、白田成俊、瀬木-西田恵里、杉本幸彦；脂肪細胞への分化における内因性プロスタグランジンの役割；第84回日本生化学会大会；2011/9/21-24 京都
21. 森本和志、白田成俊、武富芳隆、瀬木-西田恵里、田中智之、村上誠、成宮周、杉本幸彦；プロスタグランジンE2-EP3受容体シグナルはマスト細胞の活性化を介して炎症を惹起する；第84回日本生化学会大会；2011/9/21-24 京都
22. Yukihiko Sugimoto；Timely interaction between prostaglandin and chemokine signaling is a prerequisite for successful mammalian fertilization; Gordon Research Conferences; 2011/7/17-22 Holderness, NH, USA 【Invited】
23. 杉本幸彦；プロスタグランジン-ケモカイン相互作用の受精における役割（ミニシンポジウム5；卵成熟・排卵・受精機構における生理活性物質の新たな展開）；第84回日本内分分泌学会学術総会；2011/4/21-23 神戸【招待講演】

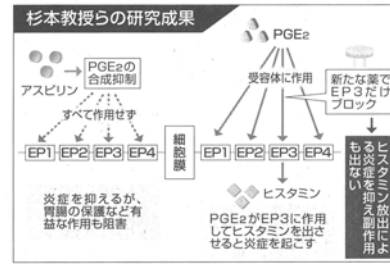
〔産業財産権〕

- 出願状況（計0件）
該当なし

〔その他〕

- 新聞掲載
① 熊本日々新聞 2014年2月5日朝刊

科学



炎症起きる仕組み解明

熊本大・杉本教授ら 抑制薬開発に手掛かり



杉本幸彦教授

熊本大大学院生命科学部 研究部（薬学生物学分野）の杉本幸彦教授（48）と、京都大大学院の森本和志博士（50）のグループが、脂質の一種「プロスタグランジンE2（PGE2）」が皮膚の細胞に作用して炎症を起こすメカニズムを解明。アレルギーの原因となる「ヒスタミン」を出させ、炎症を抑えることが分かる可能性があるという。

約10年前、細胞表面に阻害する化合物能に作用するEP1、4という4つの受容体が特定された。ここにPGE2が結合して、発熱や炎症、胃腸の粘膜保護などの働きが起きることが分かったが、受容体と作用の関わりは不明だった。杉本教授らは、遺伝子操作をして、受容体をそれぞれ欠損させたマウスを作り、PGE2と反応して炎症を起こす受容体と作用の関係を特定した。さらにPGE2は免疫反応などに作用していることが分かった。EP3は炎症を抑える働きが強いことが分かった。杉本教授らは、副作用がない抑制薬を作れると期待している。

杉本博士は昨年まで熊本大で研究を進めていた。成果は、米国生化学会誌に掲載された。（山口尚久）

○アウトリーチ活動

- 出前講義：
1. 鹿児島県立玉龍高校 2012/8/24
2. 鹿児島県立玉龍中学 2012/3/7

○研究室ホームページ

<http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/seika/>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
杉本 幸彦 (SUGIMOTO YUKIHIKO)
熊本大学・大学院生命科学部・教授
研究者番号：80243038
- (2) 研究分担者
該当なし
- (3) 連携研究者
梶島 健治 (KABASHIMA KENJI)
京都大学・医学研究科・准教授
研究者番号：00362484