

平成 30 年 5 月 15 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K18875

研究課題名(和文) プロスタグランジンEP4受容体はいかにして脂質の恒常性維持に寄与するのか？

研究課題名(英文) Physiological regulation of lipid homeostasis by prostaglandin EP4 receptor

研究代表者

稲住 知明 (Inazumi, Tomoaki)

熊本大学・大学院生命科学研究部(薬)・助教

研究者番号：80746503

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究で、プロスタグランジン(PG)E2がEP4受容体を介して、脂肪組織や肝臓における脂質蓄積のバランスを変化させ、生体内の脂質分布の制御に関与することを見出した。脂肪細胞特異的EP4受容体欠損マウスでは、全身欠損マウスと同様に脂肪組織重量の亢進が認められたことから、本PGE2作用は脂肪細胞のEP4受容体を介していることが明らかとなった。また、EP4受容体作動薬の投与は食餌誘導性肥満モデルマウスの組織中脂質分布を変化させ、EP4受容体が脂質異常症などの疾患の治療標的として有用である可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found that prostaglandin (PG) E2-EP4 receptor pathway regulates physiological lipid distribution by changing the lipid accumulation balance between adipose tissue and liver. Adipocyte-specific EP4 KO mice showed increased adiposity like in global KO mice, suggesting that PGE2 mainly acts on EP4 receptor in adipocyte. Moreover, EP4 agonist treatment to diet-induced obesity mice changed the lipid distribution in several tissues. These results show the possibility that EP4 receptor may be useful as a therapeutic target of dyslipidemia.

研究分野：生化学、分子生物学

キーワード：プロスタグランジン受容体 脂質代謝

1. 研究開始当初の背景

生体内において脂質は、エネルギー過剰時には脂肪として貯蔵され、エネルギー欠乏時には各組織で代謝されエネルギー源として働く。脂質代謝異常により、過剰な脂質が生体内に蓄積すると、肥満を引き金として、糖尿病、動脈硬化といった重篤な合併症を引き起こす。したがって、生体内における脂質代謝調節機構を理解することは、こうした生活習慣病の治療や予防を考える上でも非常に重要である。

プロスタグランジン(PG)_{E2} は生体膜リン脂質からホスホリパーゼ A2 (PLA₂)によって切り出されたアラキドン酸からシクロオキシゲナーゼ(COX)を律速酵素として産生される最も代表的な生理活性脂質であり、EP1-EP4の四種類の受容体に作用することで多彩な生理作用を発揮する。近年 PLA₂ や COX といった PG 合成酵素のノックアウトマウスでは、体重や WAT 重量が亢進あるいは減少することが報告され、生体内で PG が脂質代謝調節に寄与する可能性が示されている (*Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 65: 199, 2001; *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 86: 12, 2007; *J. Biol. Chem.* 7: 889, 2011)。しかしながら、PG が作用する受容体や、その作用機構についてはほとんど不明であった。

2. 研究の目的

研究代表者はこれまでの予備検討で、EP4 受容体の欠損マウスにおいて野生型に比べ、体重および WAT 重量が亢進することを見出し、生体内で EP4 受容体が脂肪蓄積に抑制的に働く可能性が示唆されたが、その作用機構については明らかではない。そこで本研究では、EP4 受容体が機能する細胞種を同定し、EP4 受容体シグナルによる脂質代謝調節機構を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) EP4 欠損マウスで見られた脂肪重量亢進

の原因を調べるため、摂食量測定や呼吸測定により、エネルギー収支に異常がないかを評価した。

(2) EP4 受容体の作用点を調べるため、各代謝関連組織における EP4 受容体発現や、EP4 欠損による脂質蓄積分布の変化を解析した。

(3) (2)で絞り込んだ候補の細胞特異的な EP4 欠損マウスを作成、解析し、EP4 受容体の作用点同定を試みた。

(4) どのような状況下で、PGE₂-EP4 受容体シグナルが働くのかを調べるため、組織中の各 PG 量を一斉定量するシステムの構築を試みた。

(5) 肥満マウスモデルに対して、EP4 受容体作動薬を投与し、生活習慣病の治療、予防標的としての EP4 受容体の可能性を評価した。

4. 研究成果

(1) EP4 欠損マウスにおいては、摂食量や酸素消費量に異常は見られず、エネルギー収支のバランスは正常であると考えられた。

(2) EP4 受容体は白色脂肪組織において高発現であるのに対し、骨格筋での発現レベルは低く、肝臓ではほとんど発現が認められなかった。EP4 欠損マウスの脂肪組織においては、脂肪細胞径の亢進が認められ、一方、脂肪細胞の数は野生型と差がなかったことから、EP4 受容体は脂肪細胞の分化ではなく、脂肪蓄積を負に制御すると考えられた。また、EP4 欠損マウスでは、脂肪組織への脂質蓄積が亢進している一方で、肝臓への脂質蓄積は低下していた。以上の結果から、EP4 受容体は生体中の脂質分布を制御していると考えられた。

(3) EP4 受容体が白色脂肪組織で高発現だったことから、脂肪細胞の EP4 受容体に着目し、adiponectin-cre マウスと EP4 flox マウスを交配させて、脂肪細胞特異的 EP4 欠損マウスを作成し、表現型を解析した。その結果、本マウスでも、EP4 全身欠損マウスで見られた

脂肪組織重量亢進が再現されたことから、脂肪細胞が EP4 受容体の作用点であると考えられた。

(4) LC/MS/MS システムによる脂質メダイエーターの一斉定量系を構築し、PGE₂をはじめとする 50 種類以上の脂肪酸代謝物を同時に定量することが可能となった。

(5) 高脂肪食負荷肥満マウスモデルにおいて、EP4 受容体作動薬の長期投与は、組織中の脂質分布を変化させた。

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)

稲住知明、杉本幸彦「プロスタグランジン E2 による炎症病態制御機構」細胞、50(3)、118-121、2018. 査読無し

Yano A., Takahashi Y., Moriguchi H., Inazumi T., Koga T., Otaka A., Sugimoto Y. An aromatic amino acid within intracellular loop 2 of the prostaglandin EP2 receptor is a prerequisite for selective association and activation of G_s. *Biochimica et biophysica acta* 1862(6) 615-622 2017. doi: 10.1016/j.bbailip.2017.03.006. 査読有り

告恭史郎、稲住知明、杉本幸彦「プロスタノイドクオリティと心血管系制御」血管医学、17(2)、37-43、2016. 査読なし

Kawahara K., Hohjoh H., Inazumi T., Tsuchiya S., Sugimoto Y. Prostaglandin E2-induced inflammation: Relevance of prostaglandin E receptors. *Biochimica et biophysica acta* 1851(4) 414-421 2015. doi:10.1016/j.bbailip.2014.07.0

08. 査読有り

[学会発表](計 8 件)

Sugimoto Y., Inazumi T., Tsuchiya S., Narumiya S. Prostaglandin E2 regulates physiological lipid storage status. The 15th International Conference on Bioactive Lipids in Inflammation, Cancer and Related Diseases, 2017. 10/25. Puerto Vallarta, Mexico

稲住知明、山田清隆、土屋創健、杉本幸彦 脂肪組織におけるプロスタグランジン EP4 受容体の生理機能解析 平成 29 年度日本生化学会九州支部例会 2017. 5/13. 宮崎

杉本幸彦、稲住知明、山田清隆、土屋創健、猿渡淳二、成宮周 プロスタグランジン EP4 受容体による脂質代謝調節機構 第 90 回日本内分泌学会 2017.4/21. 京都

稲住知明、山田清隆、土屋創健、成宮周、杉本幸彦 脂質代謝におけるプロスタグランジン EP4 受容体の生理機能解析 第 90 回日本薬理学会年会 2017.3/15. 長崎

山田清隆、稲住知明、土屋創健、杉本幸彦 プロスタグランジン EP4 受容体を介した脂質代謝調節機構 第 89 回日本生化学会大会 2016. 9/27. 仙台

Sugimoto Y., Inazumi T., Tsuchiya S., Narumiya S. Roles of prostaglandin EP4 receptor in adipose tissue. The 7th International conference on phospholipase A2 and Lipid Mediators(PLM2016), 2016. 5/19. San Diego, USA

稲住知明、土屋創健、猿渡淳二、中川和子、成宮周、杉本幸彦 プロスタグランジン EP4 受容体による脂肪細胞機能の調

節 第 88 回日本生化学会大会 (BMB2015)
2015.12/4. 神戸 若手優秀発表者賞
Inazumi T., Tsuchiya S., Narumiya S.,
Sugimoto Y. Prostaglandin E2
contributes lipid homeostasis in
adipose tissue. International
Symposium on Chronic Inflammatory
Diseases, Kumamoto (ISCIDK2015)
2015. 10/16. Kumamoto, Japan

(4)研究協力者
山田 清隆 (YAMADA, Kiyotaka)

〔図書〕(計 1 件)

Inazumi T., and Sugimoto Y.
Pathophysiological Roles of
Prostanoid Receptors in the Central
Nervous System. Bioactive Lipid
Mediators:current reviews and
protocols (Eds. Yokomizo T., and
Murakami M.) Springer, Tokyo.pp.59-68.
2015

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

該当無し

取得状況 (計 0 件)

該当無し

〔その他〕

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

稲住 知明 (INAZUMI, Tomoaki)

熊本大学・生命科学研究部・助教

研究者番号: 80746503

(2)研究分担者

該当無し

(3)連携研究者

該当無し