

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26660225

研究課題名(和文)ステロイドの新しい免疫抑制機構の解明と応用

研究課題名(英文) Investigation the mechanisms of anti-inflammatory reaction of glucocorticoid

研究代表者

村田 幸久 (Murata, Takahisa)

東京大学・農学生命科学研究科・准教授

研究者番号：40422365

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：万能薬と呼ばれるステロイド系抗炎症薬(ステロイド)の免疫抑制作用は、広範かつ強力である。しかし、その作用機序は完全に分かっていない。本研究では、ステロイドの応用因子としてのプロスタグランジンの作用証明とその産生促進機構を明らかにし、新しい免疫抑制方法の開発に応用することを目的とし、菌体成分投与による肺炎症状を、野生型マウスとプロスタグランジンの合成酵素と受容体の欠損マウスで比較評価した。その結果、これらの遺伝子欠損マウスでは、ステロイドの抗炎症作用、特に浮腫形成が一部解除されることが分かった。つまり、プロスタグランジンがステロイドの抗炎症作用機構の一部を担っていることが証明された。

研究成果の概要(英文)：The mechanisms underlying the anti-inflammatory effects of glucocorticoid remain unknown. In the preliminary experiments, we found that administration of glucocorticoid upregulated the production of a prostaglandin in inflamed lung tissue. Thus we hypothesized that the prostaglandin may mediate the anti-inflammatory reaction of glucocorticoid. Using gene deficient mice of the prostaglandin synthetase, we assessed the effect of glucocorticoid on lung inflammation. We found that the deficiency of the signaling of prostaglandin attenuated the reaction of glucocorticoid suggesting that it at least partially mediates the anti-inflammatory effect of glucocorticoid.

研究分野：獣医薬理学

キーワード：薬理学 ステロイド 脂質

1. 研究開始当初の背景

万能薬と呼ばれるステロイド系抗炎症薬(ステロイド)の免疫抑制作用は、広範かつ強力である。しかし、その作用機序は完全に分かっておらず、それを凌駕する免疫抑制剤も開発されていない。申請者はステロイドの新しい免疫抑制機構として、特定の炎症性脂質メディエータープロスタグランジンの産生上昇や、それによる血管保護作用が関与することを示唆する予備知見を得てきた。

2. 研究の目的

本研究では、ステロイドの応用因子としてのプロスタグランジンの作用証明とその産生促進機構を明らかにし、新しい免疫抑制方法の開発に応用することを目的とした。

3. 研究の方法

野生型マウスとプロスタグランジンの合成酵素欠損マウスを用いて、菌体成分投与による肺炎モデルを作製し、肺組織の浮腫や好中球浸潤を評価した。さらに、これらのモデルにステロイド(デキサメタゾン)を投与してその炎症抑制作用を比較・評価した。

4. 研究成果

(1)ステロイドを投与すると、菌体成分投与によって引き起こされる浮腫や好中球浸潤などの肺炎の症状が有意に抑制された。

(2)ステロイドの投与は肺組織中のプロスタグランジン産生量を有意に上昇させることが分かった。

(3)プロスタグランジン合成酵素の遺伝子欠損マウスでは、ステロイドの抗炎症作用、特に浮腫形成が一部解除されることが分かった。

(4)さらに、このプロスタグランジン受容体欠損マウスでも同様に、ステロイドの抗炎症作用の一部解除が確認されることが分かった。

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12件)

Nakamura T, Maeda S, Horiguchi K, Maehara T, Aritake K, Choi B, Iwakura Y, Urade Y, Murata T. PGD2 deficiency exacerbates food antigen-induced mast cell hyperplasia. 査読有 Nat Communication. 6:7514. 2015. doi: 10.1038/ncomms8514.

Ashina K, Tsubosaka Y, Kobayashi K, Omori K, Murata T. VEGF-induced blood flow increase causes vascular hyper-permeability in vivo. Biochem Biophys Res Commun. 査読有 S0006-291X(15)30245-X. 2015. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.07.014.

Ashina K, Tsubosaka Y, Nakamura T, Omori K, Kobayashi K, Hori M, Ozaki H, Murata T.

Histamine induces vascular hyperpermeability by increasing blood flow and endothelial barrier disruption in vivo. PLoS One. 査読有 10(7):e0132367. 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0132367.

Omori K, Murata T. Characteristics of tumor endothelial cells. Nihon Yakurigaku Zasshi. 査読有 146(3):174. 2015.

Maeda S, Nakamura T, Murata T. Tumor Suppressor Prostaglandin D2. Oncoscience. 査読有 1(6):396-7. 2014.

Iwanaga K, Nakamura T, Maeda S, Aritake K, Hori M, Urade Y, Ozaki H, Murata T. Mast Cell-Derived Prostaglandin D2 Inhibits Colitis and Colitis-Associated Colon Cancer in Mice. Cancer Res. 査読有 74(11):3011-9. 2014. doi: 10.1158/0008-5472.

Maeda S, Nakamura T, Murata T. Tumor Suppressor Prostaglandin D2. Oncoscience. Editorial. 査読有 13;1(6):396-7.2014.

Kobayashi K, Sato K, Kida T, Omori K, Hori M, Ozaki H, Murata T. SDF-1 α -CXCR4 Axis Promotes Endothelial Cell Barrier Integrity via PI3kinase and Rac1 activation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 査読有 34(8):1716-22. 2014.

Tsubosaka Y, Nakamura T, Hirai H, Hori M, Nakamura M, Ozaki H, Murata T. A Deficiency in the Prostaglandin D2 Receptor CRTH2 Exacerbates Adjuvant-induced Joint Inflammation. J Immunol. 査読有 193(12):5835-40. 2014. doi: 10.4049/jimmunol.1303478.

Omori K, Kida T, Hori M, Ozaki H, Murata T. Multiple roles of prostaglandin E2-EP signal in vascular permeability. British J Pharmacol. 査読有 171(21):4879-8. 2014.

Sarashina H, Tsubosaka Y, Omori K, Aritake K, Nakagawa T, Hori M, Hirai H, Nakamura M, Narumiya S, Urade Y, Ozaki H, Murata T. Opposing immunomodulatory roles of prostaglandin D2 during the progression of skin inflammation. J Immunology. 査読有 192(1):459-65. 2014. doi: 10.4049/jimmunol.1302080.

Kida T, Omori K, Hori M, Ozaki H, Murata T. Stimulation of G Protein-coupled Bile Acid Receptor Enhances Vascular Endothelial Barrier Function via Activation of PKA and Rac1. J Pharmacol Experi Therapeutics. 査読有 348(1):125-30. 2014. doi: 10.1124/jpet.113.209288.

[学会発表](計23件)

中村達朗, 前田真吾, 前原都有子, 有竹浩介, 裏出良博, 村田幸久. 肥満細胞由来の PGD2 は食物アレルギーを抑制する. 第 157 回日本獣医学会. 北海道大学・札幌.

2014年9月10日

前田真吾, 中村達朗, 有竹浩介, 裏出良博, 村田幸久. 食物アレルギーにおける新規バイオマーカーの発見. 第157回日本獣医学会. 北海道大学・札幌. 2014年9月10日

堀上大貴, 小林幸司, 堀正敏, 尾崎博, 村田幸久. トロンボキサン A2 は血管透過性の亢進を介して肺炎を悪化させる. 第157回日本獣医学会. 北海道大学・札幌. 2014年9月10日

村田幸久. プロスタグランジンとアレルギーの関係. 帯広大学基礎獣医学部門研修. 帯広畜産大学・帯広市. 2014年10月24日
小林幸司, 佐藤加奈子, 貴田大樹, 大森啓介, 堀正敏, 尾崎博, 村田幸久. SDF-1 α は新規の血管透過性抑制因子である. 第131回日本薬理学会関東部会. 横浜市立大学福浦キャンパス・横浜市. 2014年10月11日

芦名功平, 壺阪義記, 中村達朗, 大森啓介, 小林幸司, 堀正敏, 尾崎博, 村田幸久. Histamine による血管透過性制御機構の解明. 第131回日本薬理学会関東部会. 横浜市立大学福浦キャンパス・横浜市. 2014年10月11日

大森啓介, 有竹浩介, 裏出良博, 村田幸久. 癌血管内皮細胞から産生される PGD2 は血管新生を抑制する. 第24回日本循環薬理学会. 山形テレサ・山形市. 2014年12月5日

Tatsuro Nakamura, Koichi Iwanaga, Shingo Maeda, Takahisa Murata. Mast cell-derived prostaglandin D2 inhibits colitis-associated carcinogenesis. 第43回日本免疫学会総会学術集会. 国立京都国際会館. 2014年12月12日

村田幸久. 新しい炎症抑制機構の発見とそれを応用した病態治療法の開発. 平成26年度(第13回)日本農学進歩賞授賞式・受賞者講演会. 東京大学弥生講堂・東京. 2014

年11月28日

Keisuke Omori, Kosuke Aritake, Yoshihiro Urade, Takahisa Murata. Tumor endothelial cell-derived prostaglandin D2 suppresses tumor angiogenesis. 第88回薬理学会. 名古屋国際会議場・名古屋市. 2015年3月18日

Ryota Yamada, Tatsuro Nakamura, Shingo Maeda, Kosuke Aritake, Masatoshi Hori, Yoshihiro Urade, Hiroshi Ozaki, Takahisa Murata. Mast cell-derived PGD2 attenuates anaphylaxis. 第88回薬理学会. 名古屋国際会議場・名古屋市. 2015年3月18日

村田幸久. PGD2 が血管に与える影響. 第1回日本血管生物若手研究会. 東京大学・東京. 2015年2月6日

山田涼太, 中村達朗, 前田真吾, 有竹浩介, 堀正敏, 裏出良博, 尾崎博, 村田幸久. アナフィラキシーショックにおける PGD2 の役割. 第1回日本血管生物若手研究会. 東京大学・東京. 2015年2月6日

大森啓介, 有竹浩介, 裏出良博, 村田幸久. PGD2 と癌の血管新生の関係. 第1回日本血管生物若手研究会. 東京大学・東京. 2015年2月6日

Takahisa Murata. Discovery of Anti-inflammatory Role of Prostaglandin D2. 第88回薬理学会. 名古屋国際会議場・名古屋市. 2015年3月19日

中村達朗, 前田真吾, 前原都有子, 有竹浩介, 裏出良博, 村田幸久. 肥満細胞由来の PGD2 は食物アレルギーを抑制する. 第64回日本アレルギー学会学術集会. 京王プラザホテル・東京. 2015年5月26日

中村達朗, 山田涼太, 前田真吾, 有竹浩介, 裏出良博, 村田幸久. 肥満細胞由来の PGD2 はアナフィラキシーを抑制する. 第158回日本獣医学会. 北里大学. 十和田キャンパス・十和田市. 2015年9月7日

大森啓介, 有竹浩介, 裏出良博, 村田幸久. 癌血管内皮細胞から産生される PGD2 は血

管新生を抑制する. 第 158 回日本獣医学会.
北里大学. 十和田キャンパス・十和田市.
2015 年 9 月 7 日

村田幸久. 炎症抑制物質の発見と 病態治
療への応用. 第 158 回日本獣医学会. 北里
大学. 十和田キャンパス・十和田市. 2015
年 9 月 8 日

Omori Keisuke, Murata Takahisa. Tumor
endothelial cell-derived prostaglandin D2
suppresses tumor angiogenesis. 第 74 回日本
癌学会学術集会. 名古屋国際会議場・名古
屋市. 2015 年 10 月 8 日

②1 Takahisa Murata. Discovery of anti-tumor
effects of prostaglandin D2 and its application.
第 74 回日本癌学会学術集会. 名古屋国際
会議場・名古屋市. 2015 年 10 月 9 日

②2 中村達朗, 山田涼太, 有竹浩介, 裏出良博,
村田幸久. 肥満細胞由来の PGD2 はアナフ
ィラキシーを抑制する. 第 133 回日本薬理
学会関東部会. 千葉柏の葉カンファレンス
センター・柏市. 2015 年 10 月 10 日

②3 堀上大貴, 小林幸司, 大森啓介, 中村達朗,
前田慎吾, 堀正敏, 尾崎博, 村田幸久. ト
ロンボキサン A2 は浮腫を促進して急性肺
障害を悪化する. 第 133 回日本薬理学会関
東部会. 千葉柏の葉カンファレンスセンタ
ー・柏市. 2015 年 10 月 10 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 4 件)

名称: 食物アレルギーのバイオマーカー、検
査方法、尿検体検査用キット及び尿検体検査
用スティック
発明者: 村田幸久 中村達朗 濱端大貴.
権利者: 東京大学
種類: 特願
番号: 2016-15681
出願年月日: 2016 年 1 月 29 日
国内外の別: 国内

名称: 食物アレルギー治療薬
発明者: 村田幸久 中村達朗 前田真吾
権利者: 東京大学
種類: 特願

番号: 2015-244800
出願年月日: 2015 年 12 月 16 日
国内外の別: 国内

名称: 食物アレルギーの検査方法及び検査用
キット
発明者: 村田幸久 前田真吾 中村達朗
権利者: 東京大学
種類: PCT 出願
番号: PCT/JP2015/072421
出願年月日: 2015 年 8 月 16 日
国内外の別: 国外

名称: 食物アレルギーの検査方法及び検査用
キット
発明者: 村田幸久 中村達朗 前田真吾
権利者: 東京大学
種類: 特願
番号: 2014-160891
出願年月日: 2014 年 8 月 15 日
国内外の別: 国内

取得状況 (計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/houshasen/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村田 幸久 (MURATA, Takahisa)
東京大学・農学生命科学研究科・准教授
研究者番号: 40422365

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: