

30-0058 W97-6

膜結合型プロスタグランジン E 合成酵素 (mPGES-1) と炎症性腸疾患

○勝間田 豊¹, 亀井 大輔¹, 竹越 唯衣¹, 審良 静男², 石川 由起雄³, 石井 壽晴³, 大石 幸子¹, 村上 誠¹, 工藤 一郎¹ (¹昭和大薬・衛生化学, ²阪大・微研, ³東邦大・医)

【目的】膜結合型プロスタグランジン E 合成酵素 (mPGES-1) は炎症性刺激によって発現誘導され、COX-2 と機能連関して PGE₂ を合成する。当教室では mPGES-1 欠損マウスを用いた解析を通じ、本酵素が炎症、発痛、発癌など様々な生命現象に関わることを明らかにしてきた。本研究では本欠損マウスを用いてデキストラン硫酸 (DSS) 誘導性大腸炎モデルを作製し、本酵素の炎症性腸疾患への寄与を明らかにすることを目的とした。

【方法】mPGES-1 欠損マウス群及び対照マウス群、さらにインドメタシンを隔日投与したマウス群の計 3 群に 7% DSS 水溶液を飲料水として 12 日間自由飲水させ、炎症性大腸炎を惹起させた。体重、下痢、血便症状及び血液中のヘマトクリット値を評価項目とし、経時的に観察・測定を行った。

【結果】mPGES-1 欠損マウスでは、DSS 投与後 2 日目からヘマトクリット値の急激な低下が観察され、投与後 4 日目では、対照マウス群と比較して、有意な低値が認められた。同様のヘマトクリット値低下がインドメタシン投与マウス群で観察された。一方、体重減少率や下痢・血便の臨床スコアでは、3 群間において有意な差は認められなかった。

【考察】mPGES-1 遺伝子欠損マウスで観察されたヘマトクリット値低下は DSS 飲水による消化管出血傾向を反映していると考えられた。COX-2 欠損または EP4 欠損マウスで DSS 誘導性大腸炎が増悪することが報告されており、今回の結果は mPGES-1 が COX-2 の下流で PGE₂ 産生を介して細胞粘膜保護に関与する可能性を示唆している。