

膜結合型プロスタグランジンE合成酵素 (mPGES-1)欠損マウスにおける炎症性肉芽形成の抑制

○竹越 唯衣<sup>1</sup>, 亀井 大輔<sup>1</sup>, 大石 幸子<sup>1</sup>, 植松 智<sup>2</sup>, 審良 静男<sup>2</sup>, 平澤 典保<sup>3</sup>, 大内 和雄<sup>3</sup>, 石川 由紀雄<sup>4</sup>, 石井 壽晴<sup>4</sup>, 村上 誠<sup>1</sup>, 工藤 一郎<sup>1</sup> (<sup>1</sup>昭和大薬・衛生化学,<sup>2</sup>阪大・微生物病研,<sup>3</sup>東北大院薬,<sup>4</sup>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) は炎症性刺激により発現誘導され、誘導型のシクロオキシゲナーゼ (COX-2) と選択的に機能連関して PGE<sub>2</sub> を産生する。本研究では炎症性肉芽形成過程における mPGES-1 の関与を mPGES-1 欠損マウスを用いて、明らかにすることを目的とした。

【方法】マウスの背部皮下に綿糸小片を移植し、数日後に綿糸の周辺に形成された肉芽組織を回収し、生化学的及び免疫組織化学的解析を行った。

【結果】(1) 野生型マウスでは移植後 5 日目以降に綿糸周縁に著明な肉芽形成が肉眼的に観察され、これと相関して肉芽組織の重量は大きく増加した。mPGES-1 欠損マウスではこの肉芽形成が有意に抑制され、組織重量変化は軽微であった。

(2) 肉芽組織中の PGE<sub>2</sub> 量は欠損マウスでは野生型マウスの約半分であった。(3) 欠損マウスの肉芽組織では血管新生因子 VEGF の発現が低下しており、野生型マウスと比較して線維芽細胞層及び新生血管が未発達であった。(4) mPGES-1 は野生型マウスの肉芽組織中のマクロファージ (Mφ) 様細胞に発現していた。また、欠損マウスの肉芽組織中の Mφ 様細胞の数が野生型と比較して減少していた。

(5) 欠損マウスの肉芽組織中では Mφ 遊走能をもつケモカインの発現が野生型マウスと比べて低下していた。

【考察】炎症性肉芽形成過程において、mPGES-1 は少なくとも Mφ の遊走の過程、そして、その組織に浸潤した Mφ 由来の PGE<sub>2</sub> 産生により血管新生を促進する過程の 2 つのフェーズに関与していると考えられる。