

プロスタノイド受容体：クローニングから探索臨床まで
Prostanoid Receptors; from cDNA Cloning to Translational Research

成宮 周

京都大学医学研究科

Shuh NARUMIYA

Kyoto University Faculty of Medicine

プロスタノイドはアラキドン酸に由来する一群の生理活性物質で、プロスタグランジン(PG) E_2 , PGD $_2$, PGF $_{2\alpha}$, PGI $_2$, トロンボキサン(TX) A $_2$ などより成る。プロスタノイドは、応答細胞の表面にある受容体に働いてその作用を発揮する。我々は、1991年にトロンボキサン受容体のcDNAクローニングに成功したのを皮切りに、プロスタノイドに対する全8種の受容体をクローニングした。これらは、PGD受容体(DP)、PGE受容体の4つのサブタイプ(EP1、EP2、EP3、EP4)、PGF受容体(FP)、PGI受容体(IP)及びTX受容体(TP)である。我々は、一方で、これら受容体をセットとして製薬会社に供与することにより、各々の受容体に対する薬物の開発を促し、他方で、これら各々の遺伝子欠損マウスを作製、これらを様々な病態に供することにより各々の受容体の病態での働きを解析した。前者のアプローチからは、これまでのプロスタノイド関連薬物に比し、格段に選択性の優れたアゴニスト、アンタゴニストが開発できた。これらの薬物を野生型マウスに投与することにより、後者の研究で推定された各受容体の病態での働きを確認するとともに、これらの治療薬としてのポテンシャルを評価した。これらの解析により、これまでアスピリン作用から想定されていたプロスタノイド作用を伝達する受容体が同定されるとともに、アスピリン作用から想定されていなかったプロスタノイドの働きがいくつか明らかになった。例えば、アスピリンはふつう免疫、アレルギーに効果を示さないことから、プロスタノイドはこれら過程に働いていないとされていたがOvalbumin誘発喘息の解析で、PGD $_2$ -DP受容体経路がアレルギー炎症の促進に、PGE $_2$ -EP3経路が抑制に働くことを見出した。また、EP1欠損マウスを用いた解析からは、このマウスが環境・社会ストレスに対し異常行動をとることも明らかになっている。この表現型は、EP1拮抗薬では再現できても、アスピリン投与では見られなかった。これらのことは、プロスタノイドが、様々な生体反応を様々なレベルで、ある場合には拮抗的に、調節していること、アスピリンがはっきりした効果を示さないのはこれらすべてのプロスタノイド作用を抑制するためであることがあることを示唆するものである。一方、EP4欠損マウスとEP4作用薬を用いた解析からは、このPGE受容体がPGE $_2$ のin vivoでの骨形成作用を介する受容体であることが明らかになったほか、EP4受容体を介する経路が、腸管粘膜上皮のintegrityと粘膜下組織での免疫抑制をおこすことで、炎症性腸疾患の発生を抑制していることが分かった。前者の所見をもとに、EP4アゴニストを用いた骨粗鬆症に対する臨床試験が実施され、後者の所見をもとに、我々は、EP4アゴニストの潰瘍性大腸炎患者に対する医師主導試験を計画中である。

プロフィール

昭和24年生れ。京都大学医学部を卒業後、内科の研修を経て、大学院で医化学を専攻。英国Wellcome研究所に留学、故Sir John Vaneのもとで薬理学を学ぶ。平成4年より京都大学医学研究科教授(薬理学)。プロスタノイド受容体と低分子量G蛋白質Rhoの情報伝達を研究テーマとする。武田医学賞、ベルツ賞、上原賞を受賞。