

プロスタグランジン産生に関わる酵素分子種群の生物薬学的研究  
Bio-pharmacological Studies on Enzymes Involved in Prostaglandin Biosynthesis

工藤 一郎

昭和大学薬学部

Ichiro KUDO, School of Pharmaceutical Sciences, Showa University

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) と総称される一連の薬物の薬理作用がプロスタグランジン (PG) 産生系の酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害することに起因することは、よく知られている。本研究では、膜リン脂質からアラキドン酸を遊離してこれを COX に供給する酵素であるホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>)、PGE<sub>2</sub> 合成酵素 (PGES) に着目して解析を進めてきた。

PLA<sub>2</sub> については、血小板や炎症組織浸出液から新規の分泌性 PLA<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>) を同定、構造決定するとともに、血小板細胞質にアラキドン酸に選択性を示す PLA<sub>2</sub> が存在することを発見し世界に先駆けて精製し、それぞれ IIA 型 sPLA<sub>2</sub>、細胞質 PLA<sub>2</sub>α (cPLA<sub>2</sub>α) と呼んだ。両酵素およびその後遺伝子レベルで同定された 10 数種の PLA<sub>2</sub> について解析し、sPLA<sub>2</sub> の発現は刺激誘導性であり、主に炎症性応答を増強すること、cPLA<sub>2</sub>α は細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度の μM レベルでの上昇とリン酸化によって活性化され、アラキドン酸代謝の始動に必須であることを見出した。さらに、アラキドン酸代謝系には細胞活性化後に分単位で一過的に起こる即時応答と、時間単位で持続的に進行する遅発応答があること、cPLA<sub>2</sub>α は両応答の始動に必須であり、cPLA<sub>2</sub>α の作用で遊離されたアラキドン酸は即時応答では常在型の COX-1 に、遅初応答では主に遺伝子誘導型の COX-2 によって PG に代謝され、この COX の使い分けは、遊離されるアラキドン酸の量と各酵素の細胞内局在によって決まることを示した。また、X 型、V 型 sPLA<sub>2</sub> は、ホスファチジルコリンに富む形質膜外層に直接作用してアラキドン酸を遊離すること、IIA 型、IID 型 sPLA<sub>2</sub> などは、細胞表面のヘパラン硫酸プロテオグリカンアダプターとして、カベオラ/ラフトに集積した後、細胞内に取り込まれて機能することを示し、それぞれ「external plasma membrane pathway」、「HSPG-shuttling pathway」と呼んだ。

PGES については、常在型の細胞質型プロスタグランジン E 合成酵素 (cPGES) と誘導型の膜型 PGES プロスタグランジン E 合成酵素 (mPGES-1) を同定した。cPGES は細胞質に構成的かつ普遍的に発現しており、COX-1 依存的な即時的 PGE<sub>2</sub> 産生に関わる。本酵素はシャペロンタンパク質である Hsp90 とカゼインキナーゼ 2 と複合体を形成しており、CK2 によるリン酸化によって活性調節されている。一方、膜型酵素である mPGES-1 は炎症刺激誘導性の酵素で、細胞の核膜上に局在し存在し、COX-2 依存的な遅発的 PGE<sub>2</sub> 産生に主に関与する。また、本酵素の発現は炎症や癌などの疾患に伴って著しく上昇する。さらに、mPGES-1 欠損マウスの解析の結果、本酵素が炎症性の疼痛反応、肉芽形成、血管新生、関節破壊、および癌の進展と転移において重要な役割を果たしていることがわかった。これらの結果は、mPGES-1 特異的阻害薬が従来の NSAID に変わる有用な新規医薬品となる可能性を強く示唆している。