

SL10 プロスタノイド受容体；病態での働きと創薬

Prostanoid Receptors in Diseases and Drug Development

成宮 周 (Shuh NARUMIYA)

京都大学大学院医学研究科 (Department of Pharmacology, Kyoto University Faculty of Medicine)

プロスタグランジン (PG) D₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ やトロンボキサン (TX) A₂ などのプロスタノイドは、シクロオキシゲナーゼ (COX) が生成する一群のアラキドン酸代謝物で、様々な刺激によって産生され、恒常性の維持に働いている。これらの物質は、8種類のタイプ・サブタイプよりなる G 蛋白質連関型受容体ファミリーに働きその作用を発揮する。これらは、PGD 受容体 (DP), EP1, EP2, EP3, EP4 の4種の PGE 受容体、PGF 受容体 (FP), PGI 受容体 (IP) と TX 受容体 (TP) である。我々は、これら受容体の cDNA をクローニング、それぞれについて遺伝子欠損マウスを作成、また、小野薬品工業株式会社と共同で、各々に選択的なアゴニスト/アンタゴニストの開発を行った。我々は、これら KO マウスと化合物を用い、様々な生理的、病態生理的過程でのこれら受容体の役割を解析した。これらの解析から、プロスタノイドが、これまで NSAID の作用から考えられていた以上に様々な作用を病態で発揮していることが明らかになった。例えば、NSAID の作用からプロスタノイドは一般に炎症伝達物質と考えられて来たが、この解析から、これらが病気の発症と進展にも抑制にも働いていることが明らかになって来た。例えば、コラーゲン誘発関節炎では PGE₂-EP2/EP4 経路と PGI₂-IP 経路が関節炎の促進に働くのに対して、PGE₂-EP4 経路は、硫酸デキストラン誘発腸炎症では抑制に働く。また、卵白アルブミンによるアレルギー喘息では、PGD₂-DP 経路は促進に、PGE₂-EP3 経路は抑制に働く。注目すべきは、これらの作用が、多くの場合、ケモカイン、サイトカイン、組織リモデリング因子など炎症関連遺伝子の発現を調節することによって行われていることである。これは、これまで、平滑筋による微小循環の調節によって急性炎症に寄与するとされてきたプロスタノイドの概念を変えるものである。我々の解析は、さらに、プロスタノイドが、免疫で多彩な役割を果たしていることも明らかにしている。ここでは、PGD₂-DP 経路と PGE₂-EP4 経路が、樹状細胞の遊走と成熟に拮抗して働いているし、TXA₂-TP 経路は樹状細胞とナイーブ T 細胞の接触を調節して免疫反応の程度を調節している。また、最近、PGE₂-EP2/EP4 経路が、Th1 細胞分化や Th17 細胞増殖を促進することを見いだした。これらの知見は、PGE₂ が免疫抑制にのみ働くとした既存の概念を覆すものである。このように、プロスタノイド受容体の研究は、プロスタノイドに対する理解を大きく拡大させつつある。これら知見は、様々な疾患の薬物治療に資すると考えられ、臨床試験もいくつか行われている。