

# OS01-1 プロスタグランジン最終合成酵素群の生体内におけるクロストーク

○原 俊太郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>昭和大薬

プロスタグランジン (PG) 最終合成酵素、mPGES-1 と PGIS はともにシクロオキシゲナーゼ (COX)-2 の下流で働き、それぞれ PGE<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub> 産生の最終段階を担う酵素である。両酵素を介し生体内で産生された PGE<sub>2</sub> と PGI<sub>2</sub> はクロストークしながら、様々な生理的病理的現象に関わると考えられている。非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) が臨床の場で広く用いられることから PG 産生系が現在でも注目される創薬の標的であることは言うまでもないが、より安全で有効な PG 産生系を標的とする薬剤を開発するためには、COX-2 の下流で働く PG 最終合成酵素群が生体内でいかにクロストークするかを明らかにすることがきわめて重要である。今回、私たちは mPGES-1 と PGIS のクロストークが様々な病態の発症や進行にいかに関わるかを検討するために、両酵素遺伝子の二重欠損 (DKO) マウスを作製し、mPGES-1、PGIS 各々の単独遺伝子欠損 (KO) マウスと、種々の病態モデルにおける表現型を比較検討した。その結果、1) チオグリコレート誘導腹膜炎、酢酸ライジング反応といった炎症・疼痛応答は、mPGES-1、PGIS KO マウスのいずれにおいても抑制され、DKO マウスではこの抑制が相乗的にさらに促進されること、2) mPGES-1 KO マウスでは抑制されるアゾキシメタン誘導化学発がんや移植癌細胞の増殖が、DKO マウスではあまり抑制されず、PGIS KO マウスでは逆に亢進することなどを見出した。これらの結果は、mPGES-1 と PGIS をそれぞれ介し産生される PGE<sub>2</sub> と PGI<sub>2</sub> が炎症・疼痛応答を協調的に促進する一方で、発がんに関しては逆の作用を示すことを示唆している。