

## 220-am03

ヒト単球細胞株 THP-1 における EP4 受容体 - cAMP シグナル伝達経路を介したリポキシン A4 受容体 ALX の発現誘導

○松岡 功<sup>1</sup>, 猪野 果珠美<sup>1</sup>, 吉田 一貴<sup>1</sup>, 伊藤 政明<sup>1</sup> (高崎健康福祉大薬)

プロスタグランジン(PG)E<sub>2</sub> は、様々な炎症反応を媒介するのみならず、抗炎症および抗アレルギー作用を媒介することが知られている。我々は単球/マクロファージの細胞外 ATP に対する応用を PGE<sub>2</sub> が抑制する事を報告してきた。この過程において、PGE<sub>2</sub> の遅発作用として抗炎症性脂質のリポキシン受容体(ALX)の発現が誘導されることを見出した。本研究ではヒト単球細胞株である THP-1 細胞を用いて PGE<sub>2</sub> の遅発性作用としての ALX 発現誘導について検討した。

THP-1 細胞を PGE<sub>2</sub> で持続的に処理すると、時間および濃度依存的な ALX 遺伝子の発現誘導が認められた。THP-1 細胞の PGE<sub>2</sub> 受容体サブタイプの遺伝子発現レベルは EP4 > EP2 > EP3, EP1 であった。また、各 EP 受容体に選択的なアゴニストのうち、EP4 受容体アゴニストのみが PGE<sub>2</sub> と同様に ALX の発現誘導を起こした。EP4 は Gs 共役型受容体で、PGE<sub>2</sub> と同様に THP-1 細胞の cAMP 含量の上昇を惹起した。さらに、細胞膜透過性の cAMP アナログである dibutyl cAMP (dbcAMP) によっても ALX の発現誘導が認められ、その作用は A キナーゼ阻害薬の H89 により抑制された。ALX のアゴニストである MMK1 は、dbcAMP で処理した細胞では持続的な [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 上昇と ERK のリン酸化を起こしたが、対照の THP-1 細胞では作用が認められなかった。ことから、機能的な ALX の発現が誘導されていると考えられた。

以上の結果から、ヒト単球のモデル細胞である THP-1 細胞において PGE<sub>2</sub> は慢性作用として EP4 受容体-cAMP シグナルを介して抗炎症性脂質メディエーターであるリポキシンを認識する ALX を誘導し、単球/マクロファージの炎症後期の機能変化に関与する可能性が示唆された。