

22O-am04S

喘息時の気道局所における PGD₂ 産生の亢進およびその気道過敏性形成における役割

○河島 史歩¹, 上田 千裕¹, 神野 奈緒子¹, 須藤 航¹, 酒井 寛泰², 千葉 義彦¹ (¹星薬大 生理分子科学, ²星薬大 生体分子薬理学研究室)

【目的】当研究室ではこれまでに、アレルギー性喘息モデルマウスの気管支平滑筋(BSM)組織を用いて DNA microarray/pathway 解析を行った結果、arachidonic acid (AA) metabolism pathway に有意な変化が認められ、気道局所において AA からの prostaglandin D₂ (PGD₂) 産生が亢進している可能性を示唆してきた。さらに、PGD₂ 合成酵素の1つである hematopoietic prostaglandin D synthase (*Hpgds*) mRNA の著明かつ有意な増加も明らかにしている。したがって、喘息時の BSM 組織における HPGDS up-regulation が過剰な PGD₂ 産生を引き起こし、喘息病態形成に関与している可能性が示唆された。本研究では、*Hpgds* 発現増大による PGD₂ レベルの変化を捉え、喘息病態との関連について検討した。

【方法】気管支喘息モデルマウスは、BALB/c 系雄性マウスを ovalbumin 抗原にて感作し、同抗原を反復吸入チャレンジさせることにより作製した。

【結果および考察】Total RNA を用いた RT-qPCR 解析の結果、正常群と比較して抗原反復吸入チャレンジを施した Chal 群の BSM 組織において、PGD₂ 合成に関わる一連の遺伝子群 (*Pla2g4c*, *Ptgs2*, *Hpgds*) に有意な発現増加が認められた。最終抗原チャレンジ後の mRNA 発現変化のタイムコース変化について検討したところ、抗原チャレンジ1時間後より、*Hpgds* の増加が認められた。気管支肺胞洗浄液(BALF)中の PGD₂ 量は、Chal 群で有意に増加しており、喘息時には BSM 組織が高いレベルの PGD₂ に長時間暴露されている可能性が示唆された。正常マウスより摘出した BSM リング標本を PGD₂ にて 24 時間処置し、ACh に対する収縮反応性を測定したところ、濃度反応曲線が左上方にシフトし、BSM 過敏性が獲得された。したがって、喘息時に気道局所で過剰産生される PGD₂ が AHR を惹起させる可能性が示唆された。