

ライフサイエンスイノベーション推進機構セミナー 第339回学内セミナー（大学院セミナー）

日時：平成23年1月26日（水）18:00～19:30

会場：研究棟3階会議室（松岡キャンパス）

演者：成宮 周 先生（京都大学大学院医学研究科 教授）

演題：プロスタグランジンと炎症慢性化；
受容体 K0 マウスから浮かび上がった新しい概念

【要旨】

炎症は本来生体の防御反応であり、病原体や壊死組織などの刺激によって惹起され、局所での血管・細胞反応の結果、当初の炎症刺激が排除され終息する。しかし、炎症は往々にして遷延し慢性化する。その機序として、炎症刺激の持続、抗原による免疫反応、肉芽形成や血管新生、線維化を伴う組織リモデリングが関わる。ここでは、転写因子やエピジェネティック制御による遺伝子発現変化が生じ、多様な炎症メディエーターの相互作用が増幅される。プロスタグランジン(PG)は、アラキドン酸の酸素添加代謝物で、PGD₂、PGE₂、PGF_{2α}、PGI₂ とトロンボキサン(TX)A₂ があり、刺激に応じて合成、放出され、近傍の細胞にある各々の受容体に働いて作用を発揮する。PG 受容体には、PGD 受容体、EP1～EP4 の4種の PGE 受容体、PGF 受容体、PGI 受容体、TXA 受容体の8種があり、いずれも G 蛋白質共役受容体である。アスピリン様薬物が、PG 生合成の初発酵素である cyclooxygenase を阻害して抗炎症、解熱、鎮痛作用を発揮することから、PG は急性炎症の症状である発赤、熱感、腫脹、痛み、発熱等の症状を介達するものとされてきた。我々は、PG 作用を介達する8種の受容体をクローニング、各々の欠損マウスを作成し、その炎症での意義を明らかにしてきた。その結果、PG による急性炎症症状の発現機構を明らかにするのみならず、PG が、サイトカイン、ケモカイン、増殖因子、血管増殖因子などと協調し、また、これらの遺伝子発現を介して免疫炎症や血管炎症の誘導、肺の線維化などに関わることを明らかにしてきた。また、往々にして、他の炎症惹起物質と PG が COX-2 誘導を介した回路を形成して炎症の増幅に働いていることも明らかにした。例えば、コラーゲン誘発関節炎では、PGI₂-IP 経路や PGE₂-EP2/4 経路が IL-1 と一緒に滑膜細胞に働き、IL-6 や RANKL の発現を増幅して関節炎の進展に有意な働きをなしている。卵白アルブミン(OVA)による喘息では、PGD₂-DP 経路と PGE₂-EP3 経路がともに、気道上皮に働き、そこでのケモカインやマトリックスプロテアーゼ、粘液産生因子などの発現を拮抗的に調節している。また、プレオマイシンによる肺線維症では、肺炎症により産生された PGF_{2α} が TGF-β と独立して線維芽細胞に働き、コラーゲンを含む多数の関連遺伝子の誘導を起こして、線維化を促進している。さらに、MOG による実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)では、PGE₂-EP2/4 経路が Th1 細胞の分化と Th17 細胞の増幅に働いている。即ち、PG は急性炎症のみならず、免疫細胞や炎症の場である上皮、間質組織を priming して炎症慢性化に働くと考えられる。これは、これまで急性炎症でのみ働くと考えられてきた PG の役割に変革を迫るものである。

本学内セミナーは大学院セミナーも兼ねていますので、大学院1・2年生は是非出席して下さい（必修科目「医学研究総論」「医科学特論」「先端応用医学概論」の出席回数にカウントされます）。
また、学内の研究者間の交流をはかることも目的としていますので、多数の御来聴をお願い致します。

- ・生命科学複合研究教育センター
- ・トランスレーショナルリサーチ推進センター
- ・ライフサイエンス支援センター

主催：福井大学ライフサイエンスイノベーション推進機構