

平成26年度北陸地区国立大学学術研究連携支援報告書

研究グループ名	プロスタグランジン動態・生理作用探索グループ (支援期間：平成25年度～平成26年度)			
大学名	所属	氏名		
金沢大学	医薬保健研究域薬学系 准教授	○中西 猛夫		
	医薬保健研究域薬学系 教授	玉井 郁巳		
富山大学	医学薬学研究部薬学系 准教授	○久保 義行		
	医学薬学研究部薬学系 助教	赤沼 伸乙		
※ 各大学の研究グループ責任者の氏名には○印。				
その他の機関の構成員	機 関 名	所 属	職 名	氏 名
	帝京大学	薬学部	教授	出口 芳春
成果概要	<p>金沢大学グループでは、プロスタグランジン輸送体 (PGT) の高い発現が見られる肺組織において研究を推進した。当グループで作出された Pgt ノックアウトマウス (PgtKO) を用いたブレオマイシン肺線維症モデルにおいて、野生型と比較し線維症が重症化することが明らかになった。さらに、PgtKO において、気管肺胞洗浄液中プロスタグランジン E₂ (PGE₂) 濃度が顕著に増加し、組織中では減少したことから、PGT による PGE₂ 肺動態調節機能の欠損が肺組織の線維化と密接な関係があることが示唆された (PLOS ONE 2015 Apr 29;10(4):e0123895.)。本研究成果は、線維化の新しいメカニズムを提唱するものであり、線維症の新規治療標的として PGT に焦点を当てた研究への応用が期待される。PGE₂ は炎症性疾患のみならず、癌や免疫疾患にも強く関わるため、本年度は、組織修復および免疫応答に重要な役割を果すマクロファージ細胞からの PGE₂ 分泌に対する PGT の寄与や、散発性大腸癌マウスモデルを用いた PGT と大腸癌の進展との関係についても研究を展開した。現在までに、PGE₂ 分泌は PGT により調節され、PGT 欠損により大腸癌の進展が抑制されるという予試験的結果を得た。</p> <p>富山大学グループでは、炎症を伴う各種眼疾患時において変性が認められる網膜色素上皮 (RPE) 細胞に着目した。RPE 細胞内およびその周辺環境において PGE₂ 動態に寄与する輸送機構の解明を目的として、初代培養マウス RPE 細胞における内因性 PGE₂ 放出阻害解析や³H]PGE₂ 取り込み解析を実施した。RPE 細胞からの PGE₂ 排出は、PGT 阻害剤である bromocresol green および MRP4 阻害剤である dipyrindamole によって、それぞれ約 30 および 50% 有意に減少した。一方、PGE₂ を基質とするヘミチャネル Cx43 の阻害剤 Gap27 の存在下では、有意な PGE₂ 放出量変化は観察されなかった。また、PGE₂ 輸送における PGT の寄与を評価する目的で、RPE 細胞の³H]PGE₂ 取り込みに対する非標識 PGE₂ の影響を解析した結果、有意な効果は観察されず、RPE 細胞の PGE₂ 輸送における PGT の寄与の小ささが示された。以上から、RPE 細胞の PGE₂ 排出には、主として MRP4 が寄与することが示唆された。PGE₂ は細胞死などに密接に関与する重要な分子であり、本研究で得られた知見は、網膜疾患治療法の向上に寄与するものと期待される。</p>			
獲得した外部資金	<p>H27-30 基盤研究(B)、プロスタグランジン輸送体を基盤とする肺線維化とその抑制手法に関する研究 (代表 中西猛夫) H27年 総額 5,070 千円</p> <p>H27-28 挑戦的萌芽研究、プロスタグランジン輸送体を作用標的とする新規抗炎症薬の提唱 (代表 中西猛夫) H27-H28年 総額 3,640 千円</p> <p>H26 第28回北國がん基金助成金、大腸癌の増殖・進展におけるプロスタグランジン輸送体の役割に関する研究 (代表 中西猛夫) H26年 総額 1,000 千円</p>			