

## 学術交流・研究推進プロジェクト 成果報告書

研究代表者 所属 薬学部 病態生化学研究室  
職・氏名 教授・藤森 功

### 研究テーマ：

プロスタグランジンによる膵炎の進展制御機構の解明と新たな治療法の開発

### 研究期間：

2024 年 4 月 1 日 ～ 2026 年 3 月 31 日

### 研究担当者：

#### <本学>

研究代表者	藤森 功 (大阪医科薬科大学・薬学部・教授)
研究代表者	廣瀬 善信 (大阪医科薬科大学・医学部・教授)
研究分担者	石田 光明 (大阪医科薬科大学・医学部・准教授)
研究分担者	川畑 茂 (大阪医科薬科大学・医学部・准教授)
研究分担者	細見 健太 (大阪医科薬科大学・薬学部・大学院生)

### 研究目的：

急性膵炎はアルコール多飲や胆石などが発症病因とされるが、重症化に対する有効な治療法はない。プロスタグランジン (prostaglandin: PG) は炎症制御に関わる脂質メディエーターであり、PGD<sub>2</sub> も炎症制御に関わることが知られているが、急性膵炎における役割は分かっていない。我々はこれまでに急性膵炎のマウスの膵臓において PGD<sub>2</sub> の産生量が増加することを見出している。本研究では、急性膵炎の進展制御における PGD<sub>2</sub> の機能と制御機構を明らかにするために、造血器型 PGD 合成酵素 (H-PGDS)、リポカリン型 PGDS (L-PGDS) および両酵素の遺伝子欠損 (KO) マウスを用いてセルレイン誘発性急性膵炎モデルを作製し、生化学的および組織化学的解析を行い、急性膵炎の進展制御における PGD<sub>2</sub> の機能と分子制御機構を明らかにすることを目的とした。

### 研究内容および研究成果：

1) セルレイン誘発性急性膵炎マウスの作製と H-PGDS の発現、PGD<sub>2</sub> の産生  
コレシストキニン様ペプチドであるセルレインの反復投与 (計 6 回) により急性膵炎マウスを作製した。セルレイン誘発性急性膵炎マウスでは、投与開始 3 時間後から急性膵炎の指標である血清アミラーゼ活性が上昇した。セルレイン誘発性急性膵炎の膵臓では、急性膵炎の特徴である浮腫が起り、間質が拡大し、空胞化、細胞死の指標である核の凝集や炎症性細胞の浸潤が観察された。また、膵臓において H-PGDS の発現は腺房細胞や浸潤した炎症性細胞で発現しており、その発現量はセルレイン投与により増加し、PGD<sub>2</sub> の産生量も増加していた。そこで、H-PGDS、L-PGDS および H-PGDS/L-PGDS の遺伝子欠損 (KO) マウスにセルレインを投与して急性膵炎モデルを作製した。H-PGDS KO マウスおよび H-PGDS/L-PGDS KO マウスの膵臓では PGD<sub>2</sub> の産生量はセルレインを投与しても増加しなかったが、L-PGDS KO マウスでは、野生型マウスの場合と同様にセルレインに PGD<sub>2</sub>

の産生量が増加した。これらの結果から、セルレイン誘発性急性膵炎マウスの膵臓における PGD<sub>2</sub> 産生は H-PGDS によることが示された。

## 2) H-PGDS KO マウスにおけるセルレイン誘発性急性膵炎の制御機構

H-PGDS KO マウスにセルレインを投与して急性膵炎モデルを作製し、生化学的、組織化学的解析を行った。セルレインを投与した H-PGDS KO マウスでは、血清中のアミラーゼやリパーゼ活性は野生型マウスの場合よりさらに上昇しており、組織損傷の程度もさらに悪化していた。急性膵炎の進展に関わる酸化ストレスの指標やマーカーである GSSG/GSH や 8-ヒドロキシデオキシグアノシンは、セルレイン投与により増加したが、野生型マウスと H-PGDS KO マウスとの間で差はなかった。

次に、PGD<sub>2</sub> による急性膵炎の炎症制御機構の解明を目的として、マクロファージのはたらきに注目して解析した。マクロファージのマーカーである CD68 の陽性細胞の数は H-PGDS KO マウスでは野生型マウスと比べ減少していた。加えて、抗炎症作用を示す M2 マクロファージマーカーである CD206 の陽性細胞の数も減少していた。一方で、炎症作用を示す M1 マクロファージのマーカーである CD86 の遺伝子発現レベルは野生型マウスと H-PGDS KO マウスで差はなかった。さらに、PGD<sub>2</sub>、M2 マクロファージの分極化と急性膵炎の炎症制御との関係を調べるために、野生型マウスと H-PGDS KO マウスの膵臓において産生が変化するサイトカインとケモカインを網羅的に調べたところ、M2 マクロファージの分極化を促進するケモカインである CCL-21 の産生量がセルレインを投与した野生型マウスでは上昇したが、H-PGDS KO マウスでは上昇しなかった。

以上の結果より、H-PGDS により合成された PGD<sub>2</sub> は、CCL-21 やマクロファージの浸潤、M2 マクロファージへの分極化の調節を介して急性膵炎の進展を制御していることが示唆された。

## 成果発表：

### <原著論文>

- Nakanishi, K., Ishida, M., Taniguchi, K., Hosomi, K., Arima, J., Tomioka, A., Asakuma, M., Miyamoto, Y., Fujimori, K., Hirose, Y., Lee, S-W. Immunohistochemical demonstration of tuft cells in human acinar-to-ductal metaplasia and pancreatic intraepithelial neoplasia. *Biomedicines* 13: 1944 (2025)
- Hosomi, K., Sato, A., Ishida, M., Nakanishi, K., Terada, T., Haginomori, S., Hirose, Y., Fujimori, K. Differential expression of haematopoietic prostaglandin D synthase by POU2F3 positive tuft cells in conventional bilayered oncocytic and metaplastic epithelia of Warthin tumours. *Mol. Med. Rep.* 32: 259 (2025)

### <学会発表>

- 細見健太、中辻匡俊、大西悠介、川畑 茂、廣瀬善信、藤森 功。急性膵炎の進展制御における造血器型 PGD 合成酵素の機能解明。日本薬学会第 146 年会 2026.3.27-29
- Hosomi, K., Maehara, T., Nakatsuji, M., Onishi, Y., Kawabata, S., Hirose, Y., Fujimori, K. Hematopoietic prostaglandin D synthase-produced prostaglandin D<sub>2</sub> alleviates caerulein-induced acute pancreatitis. Lipid Research 2025 SULiC Symposium/19th SphingoTherapy Conference. 2025.11.15-16
- 細見健太、中辻匡俊、大西悠介、川畑 茂、廣瀬善信、藤森 功。セルレイン誘発性急性膵炎におけるプロスタグランジン D<sub>2</sub> の機能解析。第 98 回日本生化学会大会 2025.11.3-5
- 細見健太、中辻匡俊、大西悠介、川畑 茂、廣瀬善信、藤森 功。プロスタグランジン D<sub>2</sub> による急性膵炎の炎症調節機構の解明 第 75 回 日本薬学会関西支部総会・大会 2025.10.4
- 細見健太、中辻匡俊、大西悠介、川畑 茂、廣瀬善信、藤森 功。H-PGDS 由来プロスタグランジン D<sub>2</sub> はセルレイン誘発性急性膵炎を抑制する。フォーラム 2025：衛生薬学・環境トキシコロジー

2025.9.9-10

- ・細見健太、中辻匡俊、大西悠介、川畑 茂、廣瀬善信、藤森 功. 急性膵炎における造血器型 PGD 合成酵素による炎症調節機構の解析. 第 24 回次世代を担う若手のためのファーマ・バイオフォーラム 2025 2025.8.29-30
- ・細見健太、中辻匡俊、大西悠介、川畑 茂、廣瀬善信、藤森 功. 急性膵炎の炎症制御における造血器型プロスタグランジン D 合成酵素の機能解析. 第 71 回日本生化学会近畿支部例会 2025.5.24 <優秀発表賞受賞>
- ・細見健太、中辻匡俊、大西悠介、川畑 茂、廣瀬善信、藤森 功. セルレイン誘発性急性膵炎における H-PGDS による炎症調節 第 67 回 日本脂質生化学会 2025.6.9-10

<その他>

なし