

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 病態生化学研究室
職・氏名 助教 前原都有子

研究テーマ：

プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ による敗血症の病態制御機構の解明

研究期間：

2020 年 4 月 1 日 ～ 2022 年 3 月 31 日

研究担当者：

<本学>

研究代表者 前原 都有子 (大阪医科薬科大学・薬学部・助教)

研究目的：

敗血症は主に肺炎や尿路感染症などの感染を起因とし、体温の低下や上昇、血圧の低下などを示す多臓器不全を特徴とする疾患である。敗血症は急速に重篤化し、低血圧による敗血症性ショックに陥ると 30-50%と極めて高い死亡率を示すため、迅速に適切な治療を行う必要がある。ショックに対する治療法として、抗菌薬の投与やアドレナリンなどの血管収縮薬の投与、輸液などがあげられるが、治療効果を示さない患者も多い。近年敗血症は「高齢者の病気」といわれてきており、実際に日本において、敗血症および敗血症性ショックで死亡する 80%以上が 65 歳以上の高齢者である。超高齢社会である日本を含め先進国で、敗血症がさらなる社会問題となることは必至である。そのため、敗血症に対する新規治療法の開発は急務である。脂質メディエーターの一つであるプロスタグランジン (PG) 類は炎症の中心を担っている。敗血症患者の血中で PG 類が検出されることが報告されている。その中でも $PGF_{2\alpha}$ の産生量が多いほど死亡率が上昇することが報告されているが、その機能は分かっていない。本研究では、敗血症における $PGF_{2\alpha}$ の機能解析を目的とした。

研究内容および研究成果：

① $PGF_{2\alpha}$ が敗血症に与える影響の検討

野生型 (WT) マウスにリポ多糖 (LPS ; 5 mg/kg) を腹腔内に投与することでは敗血症モデルを作製した。また $PGF_{2\alpha}$ の受容体 (FP) 阻害剤である AL8810 (10 mg/kg) は、LPS 投与 30 分前に腹腔内に投与した。

まず初めに、本モデルにおいて $PGF_{2\alpha}$ の産生量が増加しているのか明らかにするために $PGF_{2\alpha}$ の産生量を測定したところ、LPS 投与 1 時間後に、血清および腹腔洗浄液中の $PGF_{2\alpha}$ 産生量が増加した。AL8810 を投与せずに LPS を投与した群では、対照群に比較し、体温の著しい低下と、腹腔内への好中球を主体とした炎症細胞の浸潤がみられた。一方で、AL8810 を投与して LPS を投与した群では、AL8810 を投与せずに LPS を投与した群に比較し、体温の低下及び、炎症性細胞の浸潤が抑制された。また、AL8810 を投与せずに LPS を投与した群では、肺、肝臓、腎臓に好中球を主体

とする細胞の浸潤および組織構造の破壊がみられたが、AL8810 を投与して LPS を投与した群では抑制された。さらに、肺、肝臓、腎臓を用いて、炎症性メディエーターである tumor necrosis factor- α (TNF- α)、interleukin (IL) -1 β 、IL-6 および好中球遊走因子である macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2) の遺伝子発現レベルを測定したところ、AL8810 を投与せずに LPS を投与した群では、対照群に比較し、これらの遺伝子発現レベルは顕著に増加した。一方で、AL8810 を投与して LPS を投与した群では、LPS 投与によって上昇したこれらの遺伝子発現レベルは抑制された。以上の結果から、PGF_{2 α} の受容体を阻害すると、LPS 誘導性の敗血症の悪化を抑制されることが明らかとなった。

② PGF_{2 α} 受容体阻害による敗血症の抑制機序解明

敗血症において、浸潤してきた好中球が産生する IL-10 が、敗血症の悪化を抑制することが知られている。そこで、本モデルにおいても腹腔洗浄液中における IL-10 産生量を測定した。LPS を投与すると、IL-10 の産生量が増加し、AL8810 を投与して LPS を投与した群では、さらに IL-10 の産生量が増加した。この結果をふまえて次に、AL8810 の処置は、IL-10 の産生量を増加させることで敗血症の悪化を抑制しているのか明らかにするために、IL-10 の中和抗体を用いて検討を行った。肺、肝臓、腎臓において IL-6、MIP-2 の遺伝子発現レベルは AL8810 を投与して LPS を投与することで抑制されたが、AL8810 と IL-10 の中和抗体を投与して LPS を投与することでこれらの抑制が解除された。また、肺、肝臓、腎臓において、組織への好中球浸潤も同様に、AL8810 と IL-10 の中和抗体を投与して LPS を投与することで、LPS 単独投与群と同程度まで細胞浸潤が促進された。以上の結果より、FP 受容体を阻害すると IL-10 の産生量が増加することで、敗血症の悪化を抑制することが明らかとなった。

これらは、PGF_{2 α} /FP 受容体シグナルが敗血症の新たな治療標的となりうる可能性を示唆した成果である。

成果発表：

<原著論文>

- ・ Prostaglandin F_{2 α} receptor antagonist attenuates LPS-induced systemic inflammatory response in mice., Maehara, T., Higashitarumi, F., Kondo, R., Fujimori, K., *FASEB J.*, 34: 15197-15207, 2020

<学会発表>

- ・ 敗血症におけるプロスタグランジン F_{2 α} の機能解析、前原都有子、藤森功、フォーラム 2020 衛生薬学・環境トキシコロジー、2020 年 9 月
- ・ Prostaglandin F_{2 α} receptor antagonist attenuated LPS-induced sepsis in mice., Toko Maehara, Fumiyo Higashitarumi, Risa Kondo, Ko Fujimori、第 93 回日本薬理学会年会、2020 年 3 月