

プロスタグランジン輸送体OATP2A1を介したPGE2分泌と炎症への影響

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/48145

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



学位論文概要

学位論文題名

プロスタグランジン輸送体 OATP2A1 を介した PGE₂ 分泌と炎症への影響

専攻：薬学専攻

研究室：薬物動態学研究室

氏名：御勢 智香

主任指導教員氏名：玉井 郁巳 教授

学位論文概要

プロスタグランジン (PG) E₂ は、細胞内で ω -6 系脂肪酸アラキドン酸 (AA) から cyclooxygenase-2 (COX-2) /PGE synthase (PGES) を介して産生され、細胞外で PGE 受容体 (EP1-4) に作用し、炎症や免疫応答を媒介する。PGE₂ 輸送体の OATP2A1/*SLCO2A1* は全身の組織に広く発現し、PGE₂ を細胞内に取込み、細胞質の代謝酵素による PGE₂ の不活性化を促進する。一方当研究室では、マクロファージ (M ϕ) においては OATP2A1 が細胞内コンパートメントに発現し、PGE₂ の細胞外への分泌に関与することを示した。したがって、PGE₂ の生理作用に対する OATP2A1 の生理的役割を解明するためには、細胞あるいは組織ごとに OATP2A1 の発現と PGE₂ 動態を関連付ける必要がある。そこで、本研究では、炎症時 AA 由来 PGE₂ と同時に ω -3 系脂肪酸のエICOSAペンタエン酸から産生される PGE₃ が抗 PGE₂ 作用を有することに着目し、生体内の PGE₂ および PGE₃ 分布や PGE₂ の作用における OATP2A1 の役割について検討した。さらに、M ϕ が多く存在する脾臓において *Slco2a1*^{-/-}マウスの組織 PGE₂ および PGE₃ 量が野生型 (WT) マウスと比べて低下したため、脾臓における M ϕ からの PGE₂ 分泌に寄与する OATP2A1 の生理的役割を検証した。

輸送体過剰発現 HEK293 細胞を用いた PGE₃ 取込み試験の結果、PGE₃ の取込みは OATP2A1 発現細胞で増大し、基質となることが示された。そこで本輸送体の *in vivo* での意義を、炎症時の PGE₂ および PGE₃ の全身組織分布における OATP2A1 の影響から検討した。この際、OATP2A1 を介した PGE₂ および PGE₃ の細胞外への分泌は、細胞内で生成した両化合物を細胞内コンパートメントへ OATP2A1 が取込むことで細胞質での不活性化を抑制し、組織中濃度の維持に働くという仮説を立てた。まず、PGE が増大する炎症モデルとして lipopolysaccharide (LPS) 投与時の組織 PGE 量を WT および *Slco2a1*^{-/-}マウス間で比較した。その結果、*Slco2a1*^{-/-}マウスの肺では PGE₂ および PGE₃ 量が上昇し、また脾臓では逆に低下する変動がみられた。したがって、OATP2A1 の機能は両組織において PGE₂ および PGE₃ 分布に相反する様式で反映されることが示された。また、*in vitro* での OATP2A1 発現細胞で得られた OATP2A1 を介した PGE₃ と PGE₂ 輸送の相互に阻害する結果から、生体内において PGE₃ は OATP2A1 を介した PGE₂ 輸送を低下させることが考えられた。したがって、脾臓において PGE₃ は OATP2A1 を介した PGE₂ 分泌輸送を低下させることで PGE₂ の代謝・分解を促進し、その結果 PGE₂ の作用を抑制すると考えられた。

さらに、OATP2A1 による脾臓内 PGE₂ 調節の意義を検討した。免疫組織化学染色により *Oatp2a1* の発現は M ϕ および杆状細胞でみられた。したがって、*Slco2a1* 欠損による脾臓 PGE₂ 量の低下は、M ϕ の OATP2A1 を介した PGE₂ 分泌の消失により PGE₂ 代謝が促進したことによると考えられた。炎症反応により免疫系の細胞が活性化し、脾臓へ集積することで脾腫が起こる。PGE₂ は免疫抑制作用を示すことから、本研究で見出した OATP2A1 の活性低下が引き起こす脾臓 PGE₂ 量の低下は、炎症反応の増悪による脾臓の肥大化を引き起こすことが想定される。炎症における OATP2A1 の影響について、急性炎症モデルとして LPS を腹腔内投与したマウス、および加齢により様々な組織で慢性的な炎症が惹起されることから 40 週齢以上の高週齢マウスを用いた検討を行った。高週齢の WT マウスと比較して *Slco2a1*^{-/-}マウスで脾臓の肥大化がみられたが、LPS 誘発性急性炎症モデルでは両マウス間で差がみられず、OATP2A1 は加齢に伴う慢性炎症に関与することが示唆された。

Slco2a1 欠損による脾臓 PGE₂ 量の低下は、M ϕ の OATP2A1 を介した細胞内コンパートメントへの PGE₂ 取込みが消失し、細胞質の代謝酵素による PGE₂ の不活性化が促進したことによるという仮説を検証することを目的に、マウス由来腹腔 M ϕ およびマウス M ϕ モデル RAW264 細胞を用いて細胞内外の PGE₂ とその代謝物を測定した。その結果、M ϕ の OATP2A1 活性を抑制した時、PGE₂ と代謝物の総量に対する細胞外 PGE₂ 比の減少と総代謝物比の増加がみられた。したがって、新たな OATP2A1 の機能として、細胞内 OATP2A1 は PGE₂ の分泌を通じて PGE₂ 代謝の回避に働くことが示された。

以上、本研究では *Slco2a1* 欠損マウスで組織 PGE₂ 量が低下した脾臓に着目し、OATP2A1 が有する PGE₂ 分泌機能を解析した。その結果、OATP2A1 は脾臓内の M ϕ に発現すること、そして炎症時の PGE₂ 分泌に働き、その結果慢性炎症の増悪抑制に働くことを示すことができた。さらに、OATP2A1 は PGE₃ にも親和性を有することから、PGE₃ による OATP2A1 を介した PGE₂ の作用調節の可能性についても示唆することができた。