

# News Release



平成27年4月30日

各報道機関文教担当記者 殿

## プロスタグランジン輸送体が肺を線維化から守る！

金沢大学医薬保健研究域薬学系薬物動態学の中西猛夫准教授と玉井郁巳教授、富山大学大学院医学薬学研究部薬剤学の赤沼伸乙助教と細谷健一教授らのグループは、北陸地区国立大学学術研究連携支援プロジェクトにおいて、プロスタグランジン E2(PGE<sub>2</sub>)を細胞内へ取り込む輸送体タンパク質である SLCO2A1 が PGE<sub>2</sub>の肺動態調節に重要な役割を果たし、ブレオマイシン誘導性肺線維症から肺を保護することを明らかにしました。

今回の発見により、肺の炎症に伴い産生が増加する PGE<sub>2</sub>の動態を適正なレベルに保つ技術の開発が、今なお不治の病である特発性肺線維症の予防あるいは治療へ繋がることが期待されます。

この研究成果は米国の科学雑誌 PLOS ONE に4月29日午後2時（米国東部時(夏時間)）に掲載されました。

※北陸地区国立大学学術研究連携支援プロジェクト

北陸地区国立大学(金沢大学、富山大学、北陸先端科学技術大学院大学、福井大学)の教員等による共同研究プロジェクト。

### 【掲載論文】

Prostaglandin Transporter (PGT/SLCO2A1) Protects the Lung from Bleomycin-induced Fibrosis (プロスタグランジン輸送体 (PGT/SLCO2A1) は肺をブレオマイシン誘導性線維症から保護する)

(著者) 中西 猛夫<sup>1</sup>、長谷川 佳駿<sup>1</sup>、三村 怜央<sup>1</sup>、若山 友彦<sup>2</sup>、上床 優佳<sup>1</sup>、小森 久和<sup>1</sup>、赤沼 伸乙<sup>3</sup>、細谷 健一<sup>3</sup>、玉井 郁巳<sup>1</sup>  
所属 <sup>1</sup>金沢大学医薬保健研究域・薬学系 薬物動態学、<sup>2</sup>金沢大学医薬保健研究域・医学系 組織発達構築学、<sup>3</sup>富山大学大学院医学薬学研究部 薬剤学

## 【研究背景】

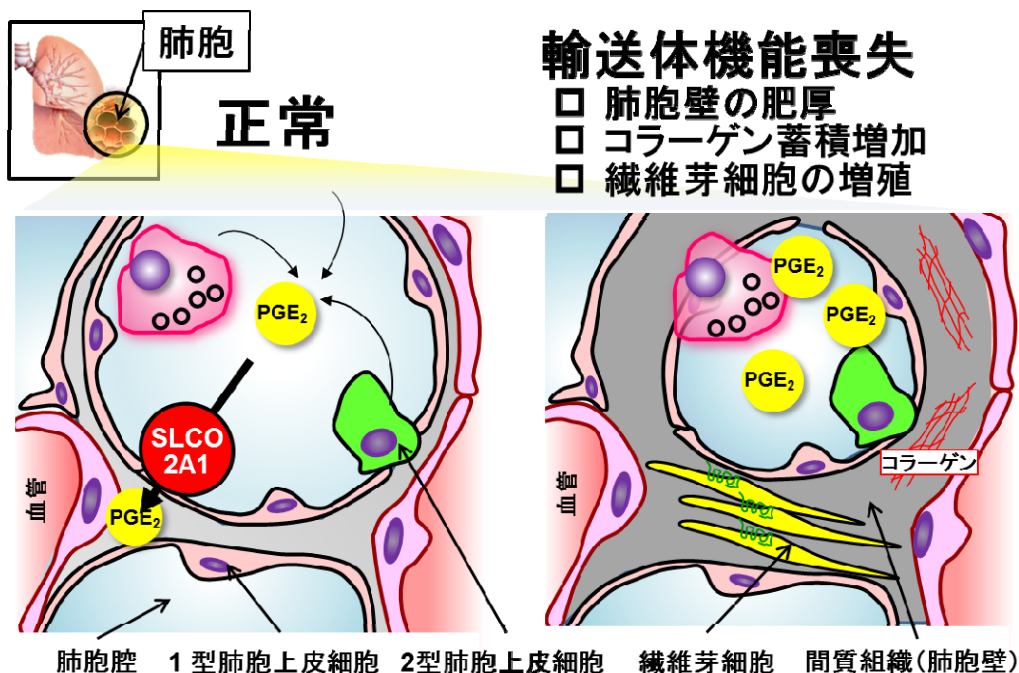
肺は、気道を通じて大気を肺胞へと取り込み、不要な二酸化炭素と大気中の酸素を交換する重要な臓器です。大気中から有害物質や病原体などが肺胞に達すると、肺胞内面を内張りしている肺胞上皮細胞が損傷し、肺胞の壁（肺胞壁）や肺胞を取り囲んでその構造を支持している間質組織で炎症（間質性肺炎）が発生します。間質性肺炎の中でも最も頻度が高い肺線維症は、肺胞壁が厚く硬くなる線維化を伴い、重症化すると肺のガス交換機能失われやがて死に至る病気です。現在でも、本疾患に対する有効な治療法が確立されていません。これまでの研究により、 $\text{PGE}_2$ は損傷を受けた肺胞上皮細胞の修復を助け、線維化を抑制すると考えられてきました。しかし、炎症時における $\text{PGE}_2$ の肺動態に関する情報は限られており、線維化の進行との関係は不明でした。本グループは、内因性物質の動態およびその規定因子として輸送体タンパク質の研究に関する実績を背景に、プロスタグランジン輸送体（ $\text{SLCO2A1}$ ）の肺における生理学的機能およびブレオマイシン誘導性肺線維症に対する役割を解明しました。

## 【研究内容】

肺胞は、ガス交換を担う薄い扁平な1型肺胞上皮細胞および、肺胞機能維持に重要な役割を果す物質を分泌する顆粒状の2型肺胞上皮細胞から構成されています。1型肺胞上皮細胞は肺胞の内面の95%を覆うため、ガス交換だけでなくさまざまな物質交換に優れた機能を有しています。一方、 $\text{PGE}_2$ に高い親和性を有する $\text{SLCO2A1}$ は、細胞膜に発現し $\text{PGE}_2$ を細胞内へと取り込むことにより、細胞内外の $\text{PGE}_2$ の濃度を調節します。これまで、 $\text{PGE}_2$ の線維化抑制活性については $\text{PGE}_2$ 合成酵素やその受容体を中心に、世界中の多くのグループにより研究が展開されてきました。しかし、 $\text{PGE}_2$ の細胞内外濃度を直接調節する機能を持った $\text{SLCO2A1}$ については、肺における生理学的意義のみならず線維化との関係については、ほとんど明らかになっていませんでした。

今回我々は、 $\text{SLCO2A1}$ が1型肺胞上皮細胞の肺胞腔側（気腔側）に強く発現し、 $\text{SLCO2A1}$ ノックアウトマウスを用いた検討により、 $\text{PGE}_2$ の肺胞腔側から細胞内への取り込みに $\text{SLCO2A1}$ がほぼ支配的な役割を果すことが示されました。さらに、 $\text{SLCO2A1}$ ノックアウトマウスでは、野生型にくらべ、肺胞壁肥厚、コラーゲン蓄積増加、線維化関連遺伝子の発現上昇、およびこれまでに線維化を促進させることが知られているプロテインキナーゼ $\text{C}\delta$  ( $\text{PKC}\delta$ )の活性化が認められ、 **$\text{SLCO2A1}$ 機能喪失が、肺線維症の重症化を招くことが実証されました(下図)**。また、肺線維症をおこさせた $\text{SLCO2A1}$ ノックアウトマウスでは、肺組織内の $\text{PGE}_2$ レベルが低下するのに対し、（気道および肺胞腔中の成分を含む）気管支肺胞洗浄液中の $\text{PGE}_2$ レベルは顕著に増加することが明らかになりました。（これまで $\text{PGE}_2$ の動態に重要だとされてきた $\text{PGE}_2$ 合成や分解に関わる酵素の発現変動は認められませんでした。）今回の結果は、 **$\text{SLCO2A1}$ による $\text{PGE}_2$ 動態調節機能が肺のホメオスタシス(恒**

常性維持)に重要であることを示す世界で初めての知見であり, **SLCO2A1** を新たな標的とする **PGE<sub>2</sub>** 肺動態調節技術の開発により, これまで標準治療法が確立されていない肺線維症の予防や治療へと繋がる可能性が期待されます。



図：肺胞の構造と輸送体 (SLCO2A1) 機能の線維化に対する役割 (仮説)

炎症に伴い肺胞腔中へ分泌された PGE<sub>2</sub> は SLCO2A1 により吸収され間質組織へ供給し, 間質性肺炎を抑制し, 線維化 (肺胞壁の肥厚, コラーゲン増加, 繊維芽細胞の増殖) から肺機能を抑制する。

〈 本件に関する照会先 〉

金沢大学医薬保健研究域薬学系  
准教授 中西 猛夫

Tel : 076-234-4421 (直通) /4422 (研究室)

E-mail: [nakanish@p.kanazawa-u.ac.jp](mailto:nakanish@p.kanazawa-u.ac.jp)

〈 広報担当 〉

総務部広報室  
本庄 淑子

Tel : 076-264-5024

E-mail: [koho@adm.kanazawa-u.ac.jp](mailto:koho@adm.kanazawa-u.ac.jp)