

各報道機関文教担当記者 殿

発熱反応の分子スイッチを発見 -輸送体による脳内 PGE₂ 濃度調節機構を解明-

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，玉井郁巳教授，大学院医薬保健総合研究科博士後期課程の中村吉伸らの研究グループは，帝京大学薬学部の出口芳春教授らとの共同研究により，脳の視床下部の体温調節中枢に作用し体温を上昇させるプロスタグランジン E₂ (PGE₂) の濃度が，プロスタグランジントランスポーター（輸送体，OATP2A1/SLCO2A1）（※1）によって制御されることを明らかにしました。

ウイルスや細菌などの微生物が体内に侵入すると，発熱メディエータとして情報を伝達する PGE₂ が脳内で盛んに産生されることがこれまで知られていましたが，細胞内で作られた PGE₂ がどのように分泌されるかについては十分に解明されていませんでした。本研究グループは，PGE₂ の運び屋である OATP2A1 遺伝子を欠損したノックアウトマウスに発熱物質を投与した際に，①体温が上がらないことや②視床下部間質液（細胞外液）中の PGE₂ に変化がみられないこと，加えて，③OATP2A1 は PGE₂ を産生する能力の高い脳内ミクログリア（※2）や血管内皮細胞に強く発現することを見いだしました。

これらの事実は，OATP2A1 が発熱物質の侵入に伴い産生される PGE₂ を脳内に分泌し，発熱反応のスイッチを ON にする分子スイッチとして機能することを示唆しています。PGE₂ は起炎物質・発痛増強物質であると同時に，生命維持に欠かせない多様な役割を担います。現在，主に使用されている PGE₂ 合成阻害を機序とする抗炎症薬にはしばしば重篤な副作用が伴います。今回の発見により，OATP2A1 を標的とし，PGE₂ 合成を阻害しない新しい解熱・鎮痛薬の開発につながることが期待されます。

本研究成果は，2018年5月21日（米国東部標準時間）に北米神経科学学会誌『The Journal of Neuroscience』のオンライン版に掲載されました。

【研究の背景】

我々の体内に病原菌やウイルスが侵入すると、生体防御機構が働き白血球やマクロファージなどの免疫活性食細胞が活性化され、異物が貪食されます。その結果、腫瘍壊死因子 (TNF) などの炎症性サイトカインと呼ばれる内因性発熱物質が血液中に放出されます。これらの内因性発熱物質は血液脳関門 (※3) と呼ばれるゲートを通過できず、脳の視床下部にある体温中枢へ到達できません。そこで、内因性発熱物質は脳内の細胞で PGE₂ の産生を促し、体温を上昇させると考えられてきました。しかし、このメカニズムでは脳内で PGE₂ が合成されるまでに時間がかかるため、外因性発熱物質の投与直後に見られる体温上昇を説明することはできませんでした。

そこで、金沢大学医薬保健研究域薬学系の中西猛夫准教授、玉井郁巳教授らの研究グループは、新規に合成される PGE₂ ではなく、血液中や脳内に存在していた PGE₂ が何らかの分子によって脳内へと供給されることで、迅速な発熱反応が維持されると考えました。本研究グループは、これまでにマクロファージなどの免疫細胞においてプロスタグランジン輸送体 OATP2A1 が PGE₂ の分泌に関わることを見いだしていました。このような研究を背景に、OATP2A1 全身ノックアウトマウスおよびマクロファージ特異的 OATP2A1 ノックアウトマウスの 2 つを用いて、外因性発熱物質投与後の体温上昇、脳内 PGE₂ 濃度、脳内における OATP2A1 の発現について検討を行いました。

【研究成果の概要】

本研究グループが独自に作出した OATP2A1 全身ノックアウトマウスに、外因性発熱物質であるリポポリサッカライド (LPS) を投与し、直腸温を測定しました。その結果、野生型 OATP2A1 遺伝子を有するマウスに比べ、OATP2A1 全身ノックアウトマウスの体温上昇はほぼ完全に抑制されることが分かりました (図 1)。発熱時両群において、脳視床下部中の PGE₂ 合成酵素および分解酵素の発現に有意な差はありませんでした。PGE₂ は細胞内で合成され細胞外で作用するため、微小透析法を用いて体温中枢付近の間質液 (細胞外液) 中の PGE₂ 濃度をモニターした結果、OATP2A1 全身ノックアウトマウスにおいて PGE₂ 濃度が有意に低値を示すことが明らかになりました。この結果は、PGE₂ 合成を阻害しない OATP2A1 阻害薬の脳内投与により、LPS による体温上昇が抑制されたことから確認されました。さらに、脳内において PGE₂ の産生源である脳定住性マクロファージ (ミクログリア) や脳毛細血管に OATP2A1 の発現が強く認められました (図 2)。

マクロファージからの PGE₂ 分泌に OATP2A1 が関与することを示したことから、マクロファージ特異的 OATP2A1 ノックアウトマウスを作出し、ミクログリアにおける OATP2A1 の PGE₂ 濃度調節に果たす役割を検討しました。マクロファージ特異的 OATP2A1 ノックアウトマウスにおいても、LPS 投与後マウスの体温は部分的に抑制され、間質液中 PGE₂ 濃度は対照群と比較して有意に低値を示しました。以上の結果から、OATP2A1 は外因性発熱物質による刺激に応答し、ミクログリアや血管内皮細胞からの PGE₂ 分泌を調節し体温上昇を促すことが明確になりました (図 3)。また、血液中に投与した PGE₂ が発熱に関わる事が報告されているため、毛細血管内皮細胞に働く PGE₂ は血液中の PGE₂ を脳内へ速やかに供給する役割を担うことも考えられました。

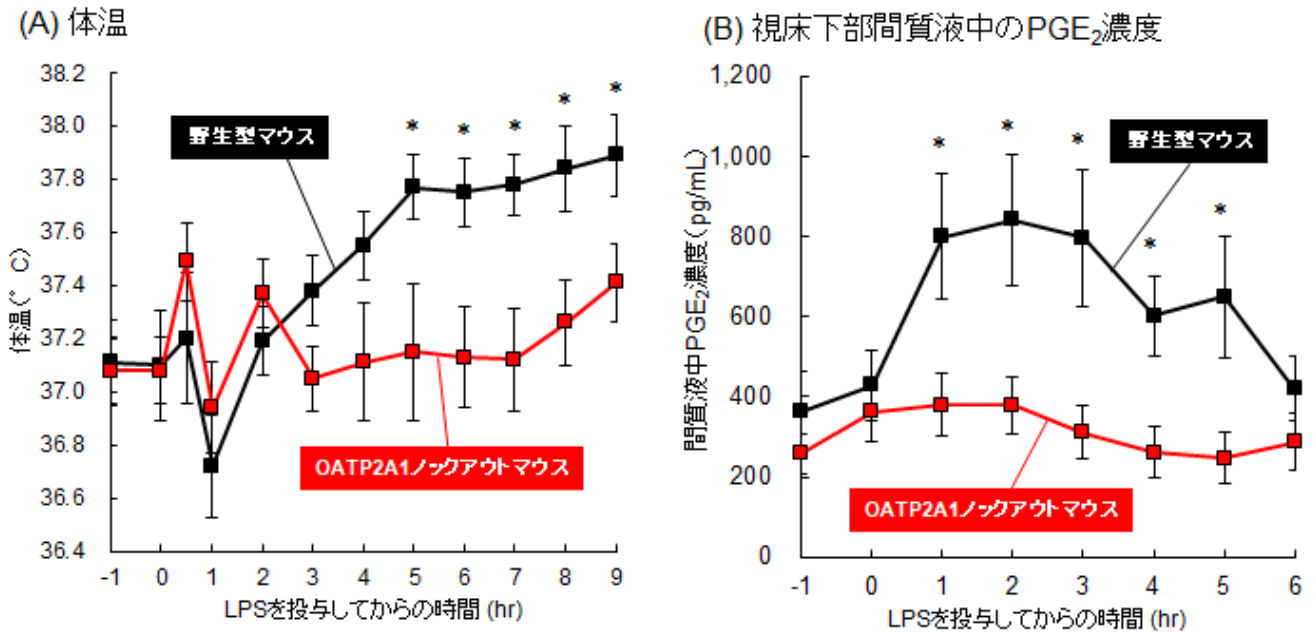


図1 体温および脳の間質液中 PGE₂ 濃度に対する OATP2A1 遺伝子欠損の影響
 :OATP2A1 全身ノックアウトマウスでは LPS 投与により, 体温 (A) および脳間質液 PGE₂ 濃度 (B) が変化しない。

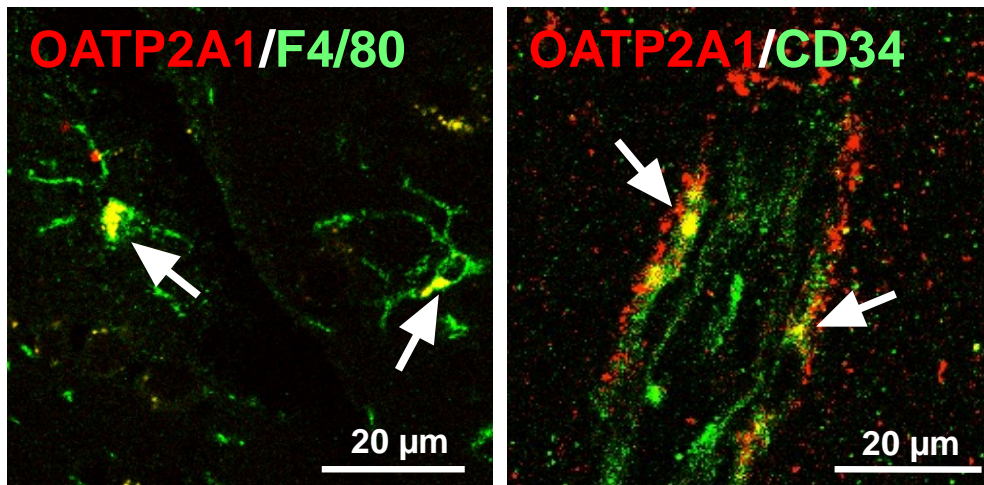


図2 マウス脳ミクログリア (左) および血管内皮細胞 (右) における OATP2A1 の発現
 : 矢印は OATP2A1 とミクログリア (F4/80) または血管内皮細胞マーカー (CD34) のタンパク質発現部位が一致することを示す。

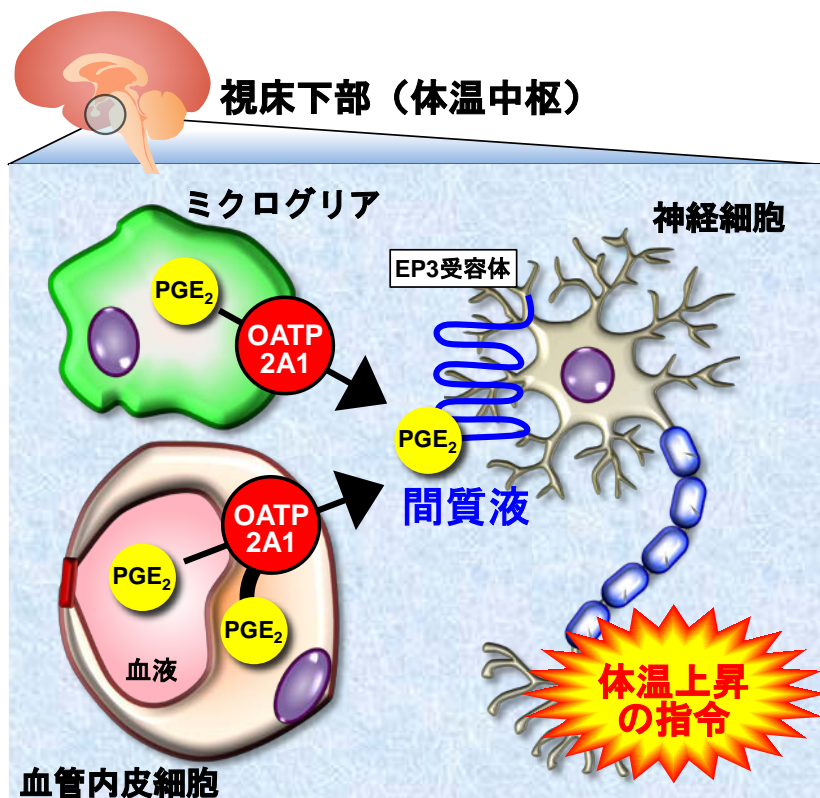


図3 OATP2A1による視床下部（体温中枢）における PGE₂濃度と体温調節
 : OATP2A1 はミクログリアや血管内皮細胞の細胞内で合成された PGE₂ の分泌，あるいは血液中 PGE₂ の脳内への供給に働き，視床下部間質液中の PGE₂ 濃度を維持することで発熱調節に関わる。

【研究成果の意義・今後の展開】

PGE₂は炎症を引き起こす物質であり，痛みや発熱を増強するため，PGE₂産生を制御する合成酵素シクロオキシゲナーゼは非ステロイド性抗炎症薬の代表的な標的分子です。一方，PGE₂は消化管粘膜維持や血液凝固に関わるため，慢性疼痛患者への既存の抗炎症薬の長期服用は消化器障害など重篤な副作用を伴います。本研究の成果は，OATP2A1を標的分子とすることで，PGE₂合成を阻害せずに解熱・鎮痛作用を発揮する副作用の少ない新規抗炎症薬開発につながることが期待されます。

【掲載論文】

雑誌名：The Journal of Neuroscience

論文名：Prostaglandin transporter OATP2A1/*SLCO2A1* is essential for body temperature regulation during fever (プロスタグランジン輸送体 OATP2A1/*SLCO2A1* は体温調節に必須である)

著者名：Yoshinobu Nakamura, Takeo Nakanishi, Hiroaki Shimada, Junya Shimizu, Rika Aotani, Shio Maruyama, Kei Higuchi, Takashi Okura, Yoshiharu Deguchi, Ikumi Tamai（中村吉伸, 中西猛夫*, 島田紘明, 清水淳也, 青谷梨加, 丸山詩央, 樋口慧, 黄倉崇, 出口芳春, 玉井郁巳） *責任著者

【用語解説】

※1 プロスタグランジントランスポーター（輸送体, OATP2A1/*SLCO2A1*）
有機アニオン輸送ポリペプチドの一種で, PGE₂などを輸送する膜タンパク質輸送体。

※2 ミクログリア
中枢神経系グリア細胞の一つで, 中枢神経系に常在するマクロファージ。

※3 血液脳関門
脳と毛細血管との間に存在し, 物質の移動を制限することで脳を保護するバリア機構。

【本件に関するお問い合わせ先】

金沢大学 医薬保健研究域薬学系（薬物動態学）

准教授 中西 猛夫（なかにし たけお）

TEL : 076-234-4421

E-mail : nakanish@p.kanazawa-u.ac.jp

（取材に関すること）

金沢大学 総務部広報室戦略企画係

館 正裕樹（たち まさゆき）

TEL : 076-264-5024

E-mail : koho@adm.kanazawa-u.ac.jp

金沢大学 医薬保健系事務部薬学・がん研支援課企画総務係

黒崎 めぐみ（くろさき めぐみ）

TEL : 076-234-6822

E-mail : y-somu@adm.kanazawa-u.ac.jp