

受容体欠損マウスを用いたプロスタノイドの  
生理的・病態生理的役割の解明

(研究課題番号：国11694269)

研究課題

受容体欠損マウスを用いたプロスタノイドの生理的・病態生理的役割の解明

平成11年度～平成12年度科学研究費補助金  
基盤研究(B)(2) 研究成果報告書

研究課題番号

国11694269

研究組織

研究代表者：牛首文隆(旭川医科大学・医学部・教授)  
研究分担者：原明義(旭川医科大学・医学部・助教授)  
研究分担者：尾藤晴平(旭川医科大学・医学部・講師)  
研究分担者：小林拓也(京都大学・医学部・助手)

平成14年5月

研究代表者 牛首文隆  
(旭川医科大学医学部 教授)

研究経費

平成11年度	3,500千円
平成12年度	3,100千円
計	6,600千円

平成11年度～平成12年度科学研究費補助金  
基盤研究(B)(2) 研究成果報告書

研究課題

受容体欠損マウスを用いたプロスタノイドの生理的・病態生理的役割の解明

研究課題番号

国11694269

研究組織

研究代表者：牛首文隆（旭川医科大学・医学部・教授）  
研究分担者：原明義（旭川医科大学・医学部・助教授）  
研究分担者：尾藤晴彦（京都大学・医学部・講師）  
研究分担者：小林拓也（京都大学・医学部・助手）

研究経費

平成11年度	3,500千円
平成12年度	3,100千円
計	6,600千円

## 研究の背景・目的および成果の要約

プロスタノイドは、プロスタグランジン (PG) とトロンボキサン (TX) より成る生理活性脂質である。これらの物質は、生体内において非常に多彩な作用を示すが、それは標的細胞表面に存在する各プロスタノイドに特異的な受容体を介して発揮されている。これらの受容体は、各々  $PGD_2$ 、 $PGE_2$ 、 $PGF_2\alpha$ 、 $PGI_2$ 、 $TXA_2$  の受容体である DP、EP、FP、IP、TP より成り、EP には4種類のサブタイプ受容体である  $EP_1$ 、 $EP_2$ 、 $EP_3$ 、 $EP_4$  が存在する。また、これらのプロスタノイド受容体は、広く全身の臓器・組織に分布し、プロスタノイドの広汎な作用を仲介している。

従来、プロスタノイドの作用として、炎症・発熱のメディエーター、血圧の調節、動脈硬化の促進や抑制、血小板機能の調節、骨代謝の調節、胃粘膜保護や免疫抑制などの作用が示唆されてきた。しかし、これらの作用が生理的・病態生理的にどの程度重要な役割を果たすのか、あるいは、どのタイプ・サブタイプの受容体が、これらの作用に関与しているのかは不明であった。そこで、本研究は8種類の各プロスタノイド受容体を欠損するマウスを用い、プロスタノイドの生理的・病態生理的役割を解明することを目的とした。プロスタノイドは、生体内において多彩な作用を示す生理活性脂質である。

本研究により、プロスタノイドが果たす生理的・病態生理的役割のいくつかを明らかにすることができた。これらには、 $PGI_2$  や  $PGE_2$  の虚血・再灌流障害における心筋保護作用、 $PGE_2$  の  $EP_3$  受容体を介した止血・血栓形成や十二指腸アルカリ分泌での役割、 $PGD_2$  のアレルギー性喘息でのメディエーターとしての役割、 $PGE_2$  の  $EP_1$ 、 $EP_2$  受容体を介した大腸発癌への関与、 $PGE_2$  の  $EP_2$  受容体を介した排卵・受精調節、 $PGE_2$  の  $EP_4$  受容体を介した骨代謝調節などが含まれる。また現在、中枢神経系、免疫系、循環器系、消化器系などにおける、プロスタノイドの新たな役割が解明されつつある。これらの成果は、プロスタノイドが果たす生理的・病態生理的役割を明らかにするとともに、種々の病態をターゲットとする薬物の開発に貢献するものと期待される。

## 研究発表

1. Hizaki, H., Segi, E., Sugimoto, Y., Hirose, M., Saji, T., Ushikubi, F., Matsuoka, T., Noda, Y., Tanaka, T., Yoshida, N., Narumiya, S. and Ichikawa, A. Abortive expansion of the cumulus and impaired fertility in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP<sub>2</sub>. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **96**: 10501-10506, 1999.
2. Narumiya, S., Sugimoto, Y. and Ushikubi, F. Prostanoid receptors: structures, properties and functions. *Physiol. Rev.* **79**: 1193-1226, 1999.
3. Takeuchi, K., Ukawa, H., Kato, S., Furukawa, O., Araki, H., Sugimoto, Y., Ishikawa, A., Ushikubi, F. and Narumiya, S. Impaired duodenal bicarbonate secretion and mucosal integrity in mice lacking prostaglandin E-receptor subtype EP<sub>3</sub>. *Gastroenterology* **117**: 1128-1135, 1999.
4. Watanabe, K., Kawamori, T., Nakatsugi, S, Ohta, T., Ohuchida, S., Yamamoto, H., Maruyama, T., Kondo, K., Ushikubi, F., Narumiya, S., Sugimura, T. and Wakabayashi, K. Role of the prostaglandin E receptor subtype EP<sub>1</sub> in colon carcinogenesis. *Cancer Res.* **59**: 5093-5096, 1999.
5. Sakuma, Y., Tanaka, K., Suda, M., Yasoda, A., Natsui, K., Tanaka, I., Ushikubi, F., Narumiya, S., Segi, E., Sugimoto, Y., Ichikawa, A. and Nakao, K. Crucial involvement of the EP<sub>4</sub> subtype of prostaglandin E receptor in osteoclast formation by proinflammatory cytokines and lipopolysaccharide. *J. Bone. Miner. Res.* **15**: 218-227, 2000.
6. Suzawa, T., Miyaura, C., Inada, M., Maruyama, T., Sugimoto, Y., Ushikubi, F., Ichikawa, A., Narumiya, S. and Suda, T. The role of prostaglandin E receptor subtypes (EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub>, and EP<sub>4</sub>) in bone resorption: an analysis using specific agonists for the respective EPs. *Endocrinology* **141**: 1554-1559, 2000.
7. Matsuoka, T., Hirata, M., Tanaka, H., Takahashi, Y., Murata, T., Kabashima, K., Sugimoto, Y., Kobayashi, T., Ushikubi, F., Aze, Y., Yoshida, N., Honda, Y., Nagai, H. and Narumiya, S. Prostaglandin D<sub>2</sub> as a mediator of allergic asthma. *Science* **287**: 2013-2017, 2000.
8. Miyaura, C., Inada, M., Suzawa, T., Sugimoto, Y., Ushikubi, F., Ichikawa, A., Narumiya, S. and Suda, T. Impaired bone resorption to prostaglandin E<sub>2</sub> in prostaglandin E receptor EP<sub>4</sub>-knockout mice. *J. Biol. Chem.* **275**: 19819-19823, 2000.
9. Kobayashi, T., Ushikubi, F. and Narumiya, S. Amino acid residues conferring ligand binding properties of prostaglandin I and prostaglandin D receptors; identification by site-directed mutagenesis. *J. Biol. Chem.* **275**: 24294-24303, 2000.

10. Ushikubi, F., Sugimoto, Y., Ichikawa, A. and Narumiya, S. Roles of prostanoids revealed from studies using mice lacking specific prostanoid receptors. *Jpn. J. Pharmacol.* **83**: 279-285, 2000.
11. Okada, Y., Hara, A., Ma, H., Xiao, C.-Y., Takahata, O., Kohgo, Y., Narumiya, S. and Ushikubi, F. Characterization of prostanoid receptors mediating contraction of the gastric fundus and ileum: Studies using mice deficient in prostanoid receptors. *Br. J. Pharmacol.* **131**: 745-755, 2000.
12. Iwashima, Y., Eto, M., Hata, A., Kaku, K., Horiuchi, S., Ushikubi, F. and Sano, H. Advanced glycation end products-induced gene expression of scavenger receptors in cultured human monocyte-derived macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **277**: 368-380, 2000.
13. Sakuma, Y., Tanaka, K., Suda, M., Komatsu, Y., Yasoda, A., Miura, M., Ozasa, A., Narumiya, S., Sugimoto, Y., Ichikawa, A., Ushikubi, F. and Nakao, K. Impaired bone resorption by lipopolysaccharide in vivo in mice deficient in the prostaglandin E receptor EP4 subtype. *Infect. Immun.* **68**: 6819-6825, 2000.
14. Ma, H., Hara, A., Xiao, C.-Y., Okada, Y., Takahata, O., Nakaya, K., Sugimoto, Y., Ichikawa, A., Narumiya, S. and Ushikubi, F. Increased bleeding tendency and decreased susceptibility to thromboembolism in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP<sub>3</sub>. *Circulation* **104**: 1176-1180, 2001.
15. Xiao, C.-Y., Hara, A., Yuhki, K., Fujino, T., Ma, H., Okada, Y., Takahata, O., Yamada, T., Murata, T., Narumiya, S. and Ushikubi, F. Roles of prostaglandin I<sub>2</sub> and thromboxane A<sub>2</sub> in cardiac ischemia-reperfusion injury; a study using mice lacking their respective receptors. *Circulation* **104**: 2210-2215, 2001.
16. Sonoshita, M., Takaku, K., Sasaki, N., Sugimoto, Y., Ushikubi, F., Narumiya, S., Oshima, M. and Taketo, M.M. Acceleration of intestinal polyposis through prostaglandin receptor EP2 in *Apc*<sup>Δ716</sup> knockout mice. *Nat. Med.* **7**: 1048-1051, 2001.
17. Yoshida, K., Oida, H., Kobayashi, T., Maruyama, T., Tanaka, M., Katayama, T., Yamaguchi, K., Segi, E., Tsuboyama, T., Matsushita, M., Ito, K., Ito, Y., Sugimoto, Y., Ushikubi, F., Ohuchida, S., Kondo, K., Nakamura, T., Narumiya, S. Stimulation of bone formation and prevention of bone loss by prostaglandin E EP4 receptor activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **99**: 4580-4585, 2002.