

平成14年度～平成16年度科学研究費補助金

基盤研究(B)(2) 研究成果報告書

# 受容体欠損マウスを用いた心血管系における プロスタノイドの役割の解明

(研究課題番号：14370049)

研究課題

受容体欠損マウスを用いた心血管系におけるプロスタノイドの役割の解明

平成14年度～平成16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

14370049

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：藤明義(旭川医科大学・医学部・助教授)  
研究分担者：結城平成17年5月(旭川医科大学・医学部・助手)  
研究分担者：藤野真行(旭川医科大学・医学部・助手)

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14年度	5,400千円
平成15年度	5,000千円
平成16年度	4,300千円
計	14,700千円

平成14年度～平成16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心血管系におけるプロスタノイドの役割の解明

研究課題番号

14370049

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：結 城 幸 一 (旭川医科大学・医学部・助手)  
研究分担者：藤 野 貴 行 (旭川医科大学・医学部・助手)

研究経費

平成14年度	5,400千円
平成15年度	5,000千円
平成16年度	4,300千円
計	14,700千円

## 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  $\text{PGD}_2$ 、 $\text{PGE}_2$ 、 $\text{PGF}_2\alpha$ 、 $\text{PGI}_2$ 、 $\text{TXA}_2$  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  $\text{EP}_1$ 、 $\text{EP}_2$ 、 $\text{EP}_3$ 、 $\text{EP}_4$  が存在する。また、多種類のプロスタノイド受容体が、心臓、腎臓、血管などの心血管系の臓器や、血小板、リンパ球、好中球などの血液細胞に多く発現している。一方、心血管系での種々の病態において、プロスタノイドの産生が亢進することが知られている。

従来、プロスタノイドの心血管系での作用として血圧・冠血流量の調節、動脈硬化の促進や抑制、血小板機能の調節、心筋虚血障害の保護や憎悪作用、心筋肥大の促進や抑制などが示唆されている。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る。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、心血管系における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。

本研究の特徴は、実際の疾患に即したマウス病態モデルを解析手段に用いることが挙げられる。これらには、大動脈狭窄による心肥大、冠動脈結紮による心筋梗塞、頸動脈結紮による血管リモデリング、腎動脈結紮による腎血管性高血圧などのモデルが含まれる。

本研究の成果として、 $\text{PGE}_2$  の虚血・再灌流障害における心保護の役割を明らかにした。また、 $\text{PGI}_2$  の腎血管性高血圧の病態形成における役割を解明した。また、 $\text{TXA}_2$  の血管トーン調節での役割を明らかにした。現在、圧負荷心肥大、炎症性頻脈、脳虚血障害、腎線維化などにおけるプロスタノイドの新たな役割を見い出しており、研究を継続中である。

## 研究発表

1. 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.
2. Fujino T, Yuhki K, Yamada T, Hara A, Takahata O, Okada Y, Xiao C-Y, Ma H, Karibe H, Iwashima Y, Fukuzawa J, Hasebe N, Kikuchi K, Narumiya S, Ushikubi F. Effects of the prostanoids on the proliferation or hypertrophy of cultured murine aortic smooth muscle cells. *Br. J. Pharmacol.* 136: 530-539, 2002.
3. Matsuoka Y, Furuyashiki T, Bito H, Ushikubi F, Tanaka Y, Kobayashi T, Muro S, Satoh N, Kayahara T, Higashi M, Mizoguchi A, Shichi H, Fukuda Y, Nakao K, Narumiya S. Impaired adrenocorticotrophic hormone response to bacterial endotoxin in mice deficient in prostaglandin E receptor EP1 and EP3 subtypes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100: 4132-4137, 2003.
4. Kabashima K, Murata T, Tanaka H, Matsuoka T, Sakata D, Yoshida N, Katagiri K, Kinashi T, Tanaka T, Miyasaka M, Nagai H, Ushikubi F, Narumiya S. Thromboxane A<sub>2</sub> modulates interaction of dendritic cells and T cells and regulates acquired immunity. *Nat. Immunol.* 4: 694-701, 2003.
5. Minami T, Matsumura S, Mabuchi T, Kobayashi T, Sugimoto Y, Ushikubi F, Ichikawa A, Narumiya S, Ito S. Functional evidence for interaction between prostaglandin EP3 and *k*-opioid receptor pathways in tactile pain induced by human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) glycoprotein gp120. *Neuropharmacology* 45: 96-105, 2003.
6. Oka T, Oka K, Kobayashi T, Sugimoto Y, Ichikawa A, Ushikubi F, Narumiya S, Saper CB. Characteristics of thermoregulatory and febrile responses in mice deficient in prostaglandin EP<sub>1</sub> and EP<sub>3</sub> receptors. *J. Physiol.* 551: 945-954, 2003.
7. Yamada T, Fujino T, Yuhki K, Hara A, Karibe H, Takahata O, Okada Y, Xiao C-Y, Takayama K, Kuriyama S, Taniguchi T, Shiokoshi T, Ohsaki Y, Kikuchi K, Narumiya S, Ushikubi F. Thromboxane A<sub>2</sub> regulates vascular tone via its inhibitory effect on the expression of inducible nitric oxide synthase. *Circulation* 108: 2381-2386, 2003.
8. Xiao C-Y, Yuhki K, Hara A, Fujino T, Kuriyama S, Yamada T, Takayama K, Takahata O, Karibe H, Taniguchi T, Narumiya S, Ushikubi F. Prostaglandin E<sub>2</sub> protects the heart from ischemia-reperfusion injury via its receptor subtype EP<sub>4</sub>. *Circulation* 109: 2462-2468, 2004.
9. Kajino H, Taniguchi T, Fujieda K, Ushikubi F, Muramatsu I. An EP4 receptor agonist prevents indomethacin-induced closure of rat ductus arteriosus in vivo. *Pediatr. Res.* 56: 586-590, 2004.
10. Fujino T, Nakagawa N, Yuhki K, Hara A, Yamada T, Takayama K, Kuriyama S, Hosoki Y, Takahata O, Taniguchi T, Fukuzawa J, Hasebe N, Kikuchi K, Narumiya S, Ushikubi F. Decreased susceptibility to renovascular hypertension in mice lacking the prostaglandin I<sub>2</sub> receptor IP. *J. Clin. Invest.* 114: 805-812, 2004.
11. Yuhki K, Ueno A, Naraba H, Kojima F, Ushikubi F, Narumiya S, Oh-ishi, S. Prostaglandin receptors, EP2, EP3 and IP, mediate exudate formation in carrageenin-induced mouse pleurisy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 311: 1218-1224, 2004.