

プロスタグランジン E2 受容体 EP4 作動薬 による炎症性心疾患の制御

鈴木 淳一*

はじめに

プロスタグランジン (PG) やトロンボキサン (TX) はプロスタノイドに含まれる生理活性物質である。これらは、生体内の様々な細胞から産生され、生体内反応や恒常性維持に重要な役割を演じている¹⁾。現在、PGD₂, PGE₂, PGF₂α, PGI₂, TXA₂ のプロスタノイドと DP, EP, FP, IP, TP の受容体が同定されている²⁾。これの受容体は、様々な臓器や細胞に広く発現し、多彩なプロスタノイド作用に関与している³⁾。循環器系臓器には、血管内皮、心筋細胞などに広く存在していることが知られており、さらに、血小板や炎症細胞にも存在している⁴⁾。したがって、これらのプロスタノイドと受容体の関係は、炎症が関与している循環器疾患、特に心筋梗塞や心臓移植、さらには動脈硬化などの病態に深く関わっている⁵⁾。しかしながら、これまでプロスタノイドおよびその受容体の循環器疾患における役割が十分解明されてこなかった。その原因は、適切な実験系および特異的な薬剤が不十分であったためであった。しかし、近年これらの一部が開発されたため、それらの機序解明が進んできている。

プロスタノイドのうち、特に PGE₂ は循環器疾患で重要な役割を演じている。Wang らは高脂肪食を与えた LDL 受容体欠損マウスにおいて PGE₂ synthase-1 を阻害するとプラーク量が減り、動脈硬化病変が減少すると報告した⁶⁾。Degousee らは、PGE₂ synthase-1 欠損マウスは心筋梗塞後の心機能が悪化すると報告している⁷⁾。これらの結果から、PGE₂ は循環器疾患において重要かつ多面的な役割を演じていることが解る^{8,9)}。一方、PGE₂ のシグナ

ルはその受容体 EP によって伝達される。この受容体には EP1, EP2, EP3, EP4 の 4 種類が知られており、それぞれ異なった伝達経路を有している¹⁰⁾。EP1 は Gq と結合し、細胞内カルシウム濃度を上昇させる。EP3 は Gi に結合して cAMP の増加を阻害する。EP2 と EP4 は Gs に結合し、アデニルサイクラーゼを刺激して細胞内 cAMP を増加させる¹¹⁾。これらの受容体のなかで、特に EP3 と EP4 は様々な実験系において心筋保護的に働く事が知られている。最近、PGE₂ は EP4 を介してマクロファージ機能を制御し、MCP-1, MIP-1, IP10 などのケモカイン産生を抑制していることが明らかとなった¹²⁾。培養実験では、EP4 を活性化させることにより、TNF-α や IL-12 の産生が抑制されることも明らかとなった¹³⁾。また、EP2 と EP4 は ICAM-1 などの接着分子の発現を抑制することにより細胞増殖を減少することがリンパ球混合培養実験でも明らかとなった¹⁴⁾。これらの受容体解析の結果から、それぞれの EP は独自の作用を有し、炎症制御に重要な役割を演じている事が解明されてきている。

本総説では、プロスタノイドの中で特に重要な役割を演じている PGE₂ とその受容体 EP (EP1, EP2, EP3, EP4) について概観し、最後に我々の心筋虚血および心臓移植での知見を紹介したい。

心筋虚血

心筋虚血では、冠動脈プラーク破綻に起因する血栓閉塞による心筋梗塞や、カテーテル治療による血流再疎通による心筋虚血再灌流傷害などが臨床上問題となっている。これらの心筋虚血の進展は炎症であることが解明されており、様々なサイトカインやケモカインが重要な役割を演じている。

*東京大学大学院医学系研究科先端臨床医学開発講座

TNF- α や IL-1 β などの炎症性を促進するサイトカインは、マクロファージなどを刺激して MCP-1 などのケモカインの産生を促進する¹⁵⁻¹⁷。このような状況では PGE₂ はマクロファージ機能を制御することにより炎症因子産生を阻止し、心筋保護的に作用する事が知られている。

PGE₂ の受容体のうち、EP3 については心筋に持続的に発現していることが明らかとなった。この EP3 発現は、アデニルサイクラーゼを抑制することにより心筋内の cAMP 産生を抑制する。したがって、EP3 を心筋に過剰発現させると心筋虚血傷害を軽減できることが明らかとなった^{18,19}。EP4 については、これまで解析が進んでいなかったが、我々は特異的 EP4 作動薬(EP4RAG)を合成する事に成功し、その効果をラット心筋虚血再灌流傷害モデルで解析した。再灌流傷害後 7 日目の解析では、無治療群において心筋細胞の肥大と線維化を伴った左心室径の拡大と左心室収縮障害を認めたのに対し、EP4RAG 治療群では左心室収縮の改善と左心室径拡大の減少を伴った心筋梗塞範囲の縮

小が認められた(図1)。ウエスタンブロットや RT-PCR による解析で、無治療群で発現が増強している MCP-1 が EP4RAG で抑制されていることも明らかとなった(図2)。さらに、EP4RAG 治療が MMP-2 と MMP-9 の梗塞部分および非梗塞部分の両方で低下させていることもザイモグラムで証明した。培養実験では、EP4RAG はサイトカイン刺激された細胞の浸潤と MCP-1 産生を抑制することが解明された²⁰。これらの結果から、心筋虚血に関与している炎症はプロスタグランジン受容体を介して制御できる可能性が示唆された。

心臓移植

心臓移植では、優れた免疫抑制剤の登場にも拘らず、移植後の拒絶が問題となっている。この拒絶の進展には、様々なサイトカインや接着分子が関与している²¹。当然、プロスタグランジンやその受容体である EP も拒絶の進行に重要な役割を演じている。Stone らの報告によると、PGE₂ アナログである 16,16-dimethyl prostaglandin E2 (DMPGE2)

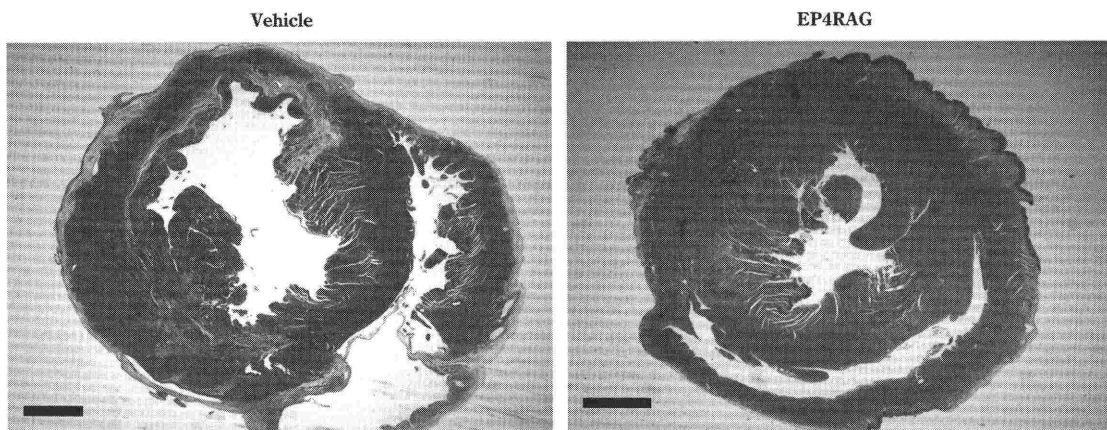


図1 再灌流傷害後 7 日目の心臓病理所見(マッソントリクローム染色, 2 倍)(文献 20)
無治療群において線維化を伴った左心室径の拡大を認めるのに対し、EP4RAG 治療群では心筋梗塞範囲の縮小が認められる。

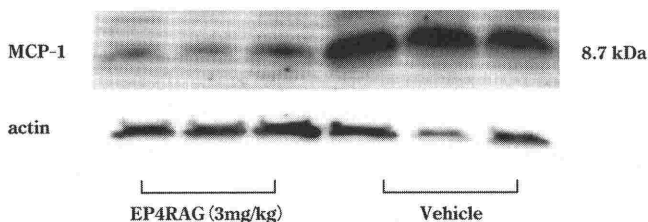


図2 再灌流傷害後 7 日目の心筋虚血部のウエスタンブロット所見(文献 20)
無治療群で発現が増強している MCP-1 が EP4RAG で抑制されている。

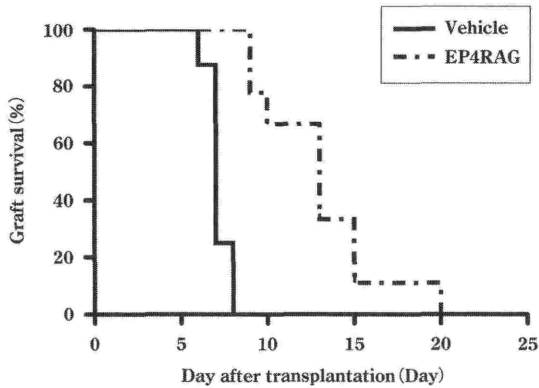


図3 移植心臓の生着 (文献 26 から改変)

マウス心臓移植モデルにおいて EP4RAG はコントロールと比して著しく生着期間を延長した。

をラットの心臓移植モデルに投与すると、その生着期間が有意に延長した²²⁾。さらに、Kameiらは、持続的に DMPGE2 を移植心内に投与すると、生着が延長するのみならず、特異的な免疫寛容が成立することを証明した²³⁾。一方、Wandersらは、PGE₂ を分解する内因性因子を阻害する化合物を投与すると、生着が延長する事をラット心臓移植モデルで明らかにした²⁴⁾。これらの結果から、心臓移植において PGE₂ には急性拒絶を抑制する効果があることが明らかとなった。

一方、PGE₂ 受容体である EP の心臓移植における効果については、少数の論文が報告されているに過ぎない。EP2 と EP4 の作動薬を投与すると移植心の生着が延長したとの報告がある²⁵⁾が、その

機序については明らかとなっていない。そこで、我々は EP4 の心臓移植における役割を、その特異的作動薬 EP4RAG を用いて明らかにした。免疫学的にフルアロミスマッチの組み合わせを用いてマウス心臓移植モデルを作成した。無治療では 7 日程度で移植心は拒絶されるが、EP4RAG 投与は著しくその生着期間を延長した (図3)。その機序として、EP4RAG は炎症を促進するサイトカインやケモカインの産生を抑制し、その結果、移植心筋内への炎症性細胞の浸潤を抑制していた。これらの拒絶増悪機序が制御されることにより、移植心筋の廃絶が抑制されていることを証明した (図4)。さらに、EP4RAG は培養実験において、T 細胞ではなく、マクロファージの機能を制御する事により、NF- κ B の活性化を抑制して炎症因子産生を抑制していることも解明した²⁶⁾。

これらの結果から、心移植後の拒絶の進展に関与している炎症は EP4 を介して制御できる可能性が示唆された。しかし、心臓移植における他の EP の効果については十分に解析されたとはいえず、今後の検討が期待されている。

まとめと今後の展望

本稿では、心筋虚血や移植心臓拒絶などの炎症性心筋疾患におけるプロスタノイドおよびその受容体の効果についてまとめた。我々は EP4 の特異的作動薬を開発し、その疾患抑制効果を動物実験によって明らかにした。その解析では、EP4 を介

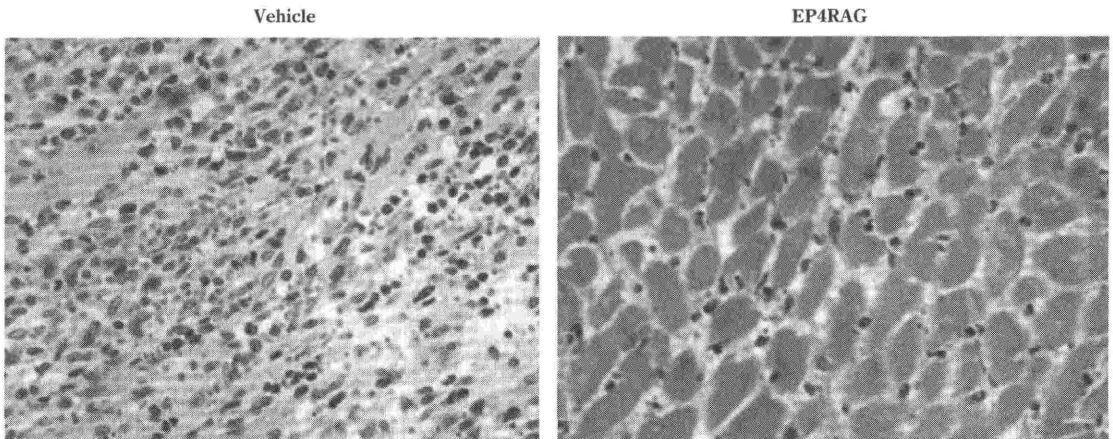


図4 心臓移植後 7 日目の病理所見 (HE 染色, 400 倍) (文献 26 から改変)

マウス心臓移植モデルにおいて EP4RAG はコントロールと比して著しく細胞浸潤を抑制した。

した炎症抑制作用は、マクロファージ機能の抑制を介して炎症性因子の産生阻止が中心的な機序である事が明らかとなった。これらの結果から、PGE₂ やその受容体は炎症性心疾患に対する新規の治療対象になる可能性があり、今後のさらなる検討が期待される。

本総説に関して、東京医科歯科大学循環器内科の磯部光章教授、小川真仁先生、菱刈景一先生、田村典子様、NB 健康研究所の高山喜好先生のご指導、ご協力をいただいた。この場を借りて御礼を申し上げたい。

文 献

- 1) Ukropec J, Ukropcova B, Kurdiova T, et al: Adipose tissue and skeletal muscle plasticity modulates metabolic health. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 357-68.
- 2) Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F: Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev* 1999; 79: 1193-226.
- 3) Cha YI, Solnica-Krezel L, DuBois RN: Fishing for prostanoids: deciphering the developmental functions of cyclooxygenase-derived prostaglandins. *Dev Biol* 2006; 289: 263-72.
- 4) Jabbour HN, Sales KJ, Smith OP, et al: Prostaglandin receptors are mediators of vascular function in endometrial pathologies. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 252: 191-200.
- 5) Norel X: Prostanoid receptors in the human vascular wall. *Scientific World Journal* 2007; 7: 1359-74.
- 6) Wang M, Zukas AM, Hui Y, et al: Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 augments prostacyclin and retards atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 14507-12.
- 7) Degousee N, Fazel S, Angoulvant D, et al: Microsomal prostaglandin E2 synthase-1 deletion leads to adverse left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 1701-10.
- 8) Tilley SL, Coffman TM, Koller BH: Mixed messages: modulation of inflammation and immune responses by prostaglandins and thromboxanes. *J Clin Invest* 2001; 108: 15-23.
- 9) Betz M, Fox BS: Prostaglandin E2 inhibits production of Th1 lymphokines but not of Th2 lymphokines. *J Immunol* 1991; 146: 108-13.
- 10) Coleman RA, Smith WL, Narumiya S: International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol Rev* 1994; 46: 205-29.
- 11) Southall MD, Vasko MR: Prostaglandin receptor subtypes, EP3C and EP4, mediate the prostaglandin E2-induced cAMP production and sensitization of sensory neurons. *J Biol Chem* 2001; 276: 16083-91.
- 12) Takayama K, Garcia-Cardena G, Sukhova GK, et al: Prostaglandin E2 suppresses chemokine production in human macrophages through the EP4 receptor. *J Biol Chem* 2002; 277: 44147-54.
- 13) Nataraj C, Thomas DW, Tilley SL, et al: Receptors for prostaglandin E(2) that regulate cellular immune responses in the mouse. *J Clin Invest* 2001; 108: 1229-35.
- 14) Morichika T, Takahashi HK, Iwagaki H, et al: Effect of prostaglandin E2 on intercellular adhesion molecule-1 and B7 expression in mixed lymphocyte reaction. *Transplantation* 2003; 75: 2100-5.
- 15) Pfeffer MA, Braunwald E: Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.
- 16) Cohen MV, Baines CP, Downey JM: Ischemic preconditioning: From adenosine receptor to KATP channel. *Ann Rev Physiol* 2000; 62: 79-109.
- 17) Bolli R: The late phase of preconditioning. *Circ Res* 2000; 87: 972-83.
- 18) Martin M, Meyer-Kirchath J, Kaber G, et al: Cardiospecific overexpression of the prostaglandin EP3 receptor attenuates ischemia-induced myocardial injury. *Circulation* 2005; 112: 400-6.
- 19) Hohlfeld T, Meyer-Kirchath J, Vogel YC, et al: Reduction of infarct size by selective stimulation of prostaglandin EP(3) receptors in the reperfused ischemic pig heart. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 285-96.
- 20) Hishikari K, Suzuki J, Ogawa M, et al: Pharmacological activation of the prostaglandin E2 receptor EP4 improves cardiac function after myocardial ischaemia/reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2009; 81: 123-32.
- 21) Taylor DO, Edwards LB, Aurora P, et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fifth official adult heart transplant report—2008. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 943-56.
- 22) Stone CD, Rosengard BR, Boorstein SM, et al: Prostaglandin E2 inhibits in vitro and in vivo lymphocyte responses in allogeneic transplantation. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 927-30.
- 23) Kamei T, Callery MP, Flye MW: Intragraft delivery of 16, 16-dimethyl PGE2 induces donor-specific tolerance in rat cardiac allograft recipients. *Transplantation* 1991; 51: 242-6.
- 24) Wanders A, Tufveson G, Gerdin B: Effects of prostaglandin E2 (PGE2) and drugs affecting PGE2 degradation on acute rejection of rat cardiac allografts. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 26: 33-7.
- 25) Nomi T, Sho M, Akahori T, et al: Protective effect of prostaglandin E2 receptors EP2 and EP4 in alloimmune response in vivo. *Transplant Proc* 2006; 38: 3209-10.
- 26) Ogawa M, Suzuki J, Kosuge H, et al: The mechanism of

anti-inflammatory effects of prostaglandin E₂ receptor 4 activation in murine cardiac transplantation. *Transplan-*

tation 2009; 87: 1645-53.

A Prostaglandin E₂ Receptor EP4 Agonist for Inflammatory Cardiovascular Diseases

Jun-ichi Suzuki, MD, PhD*

*Department of Advanced Clinical Science and Therapeutics, University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

Abstract: Prostaglandin E₂ (PGE₂) controls immunological reactions through four different receptor subtypes (EP1-4) with various signaling cascades. However, the roles of each receptor in cardiovascular diseases have not yet been well elucidated. PGE₂ suppresses myocardial ischemia and heart transplant rejection via its receptor EP4, suggesting a particular role of this subtype for myocardial inflammation. However, the pathophysiological roles in the development of disorders remain unelucidated. Recently, we revealed the

significance of EP4 for suppression of myocardial ischemia and cardiac rejection using a novel EP4 selective agonist (EP4RAG) and murine experimental models. The investigation indicated that EP4RAG attenuated myocardial inflammation by suppressing chemokines and the activation of macrophages. In this short review article, we are focusing on the roles of PGE₂ and EP4 in the development of cardiovascular diseases in experimental settings.

Key words : prostaglandin, macrophage, myocardial ischemia, transplant rejection

(Circ Cont 2010; 31: 44-48.)