

新規心筋梗塞治療法の開発

村田幸久

東京大学大学院 農学生命科学研究科

【研究の背景】

心筋梗塞は動脈硬化によって血管が閉塞し、組織が虚血状態に陥り壊死する病態であり、多くの患者が命をおとす。これらの虚血性疾患への血管新生促進を目的に、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)投与が現在行われているが、その治療効率は好ましくないため、より“強力”でかつ“局所的”な血管新生制御方法の確立が求められている。

炎症反応の中心的役割を果たすプロスタグランジン(PG)の 1 つである PGD₂ は、免疫細胞の細胞膜のアラキドン酸を基質として、シクロオキシゲナーゼ(COX)と PGD₂ 合成酵素(H-PGDS)によって産生される。我々はこれまでに PGD₂ はアレルギーの発症に関与することを明らかにしてきた(Nat Commu 2015, J Allergy Clin Immunol. 2017)が、その半減期は 50 秒と短いため検出が難しく、その詳細な産生機構や生理作用については不明であった。

申請者は、炎症と血管新生との関係に着目した研究を行う中で、PGD₂ が“炎症組織における血管透過性亢進とそれに続く血管新生に対する強力な抑制分子”であることを発見してきた(PNAS 2008 & 2011 & 2013)。PGD₂ は血管透過性のブレーキとして組織の炎症と血管新生を制御する新しい生理活性物質である。その産生機構を明らかにし、効率的に抑制できれば虚血や再生不良に陥った組織での速やかな血流回復と血管再生、ひいては組織再生をも促進できる可能性がある。

【目 的】

本研究はこれまでに得た研究結果を基に、マウスの心筋梗塞モデルを用いて、“虚血に陥った心臓組織における PGD₂ シグナルの障害が、障害局所の血管透過性や新生を促進して心筋梗塞の治療に応用可能であるかを明らかにする”ことを目的に行った。

【方 法】

- マウスの冠動脈結紮による心筋梗塞モデルを用いた検討を行った。PGD₂ の合成酵素(H-PGDS)の遺伝子欠損マウスを用いて病態を作製し、心筋壊死の過程評価や心電図による心臓機能評価、病理切片観察を行った。
- 免疫染色を用いて、虚血に陥った心臓組織における H-PGDS と PGD 受容体 DP 受容体の発現部位を特定した。Cre-flox システムを用いた血管内皮特異的 DP 受容体欠損マウス(DP^{flox/flox} VE-cad^{Cre})を作製した。このマウスを用いて、上に挙げた心筋梗塞モデルの病態評価を行った。
- PGD₂ シグナルが欠損した環境では血管弛緩物質である NO 産生の上昇がおり、血管新生の促進が起こると仮説を立て、虚血心臓における血管新生サイトカインを中心とした遺伝子発現解析を行った。NO 合成酵素阻害剤の投与が、PGD₂ シグナル欠損における血管新生と組織再生の促進に与える影響を評価した。

【結 果】

- WT マウス心臓の冠動脈を結紮して心筋梗塞を起こすと、28 日後には心筋細胞が壊死し心壁が薄くなるのが観察された。一方 H-PGDS KO では心筋の壊死や心壁の菲薄化が起らなかった。また、心電図において、冠動脈結紮は WT マウスの心電図に異常を及ぼしたが、その影響は H-PGDS KO では小さかった。
- 免疫染色を行った結果、冠動脈結紮を行った心臓の繊維芽細胞や浸潤免疫細胞に H-PGDS の発現が、血管内皮細胞

に DP 受容体の発現が確認された。内皮特異的な DP 受容体の欠損は冠動脈結紮による心筋の壊死を一部解除した。

- ・ 冠動脈結紮により、血管内皮増殖因子 (VEGF) や炎症性サイトカイン類、NO 合成酵素の mRNA 発現量が上昇した。H-PGDS の欠損はその上昇をさらに加速していた。NO 合成酵素阻害剤の投与は、H-PGDS 欠損による心筋梗塞症状の改善を抑制した。

【考 察】

H-PGDS の欠損は冠動脈結紮による心筋梗塞の症状を緩和することが示された。その機構として、H-PGDS の欠損は虚血刺激によって起こる心臓組織局所の NO 産生を促進し、虚血部の血流を改善している可能性が考えられた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

PGD2 は抗炎症作用を持つ唯一の PG であり、障害局所においてのみ酵素の発現や活性が上がることから、障害が与える影響は部位特異的である。さらに PGD2 産生阻害による血管新生促進作用は、血管透過性を中心とした炎症反応の増強を介する強力なものである。そのため、PGD2 の治療への応用は副作用が少なく効果が大きい、理想的で革新的な治療薬になると期待している。

【参考・引用文献】

Mast cell-derived prostaglandin D2 attenuates anaphylactic reactions in mice. Nakamura T, Fujiwara Y, Yamada R, Fujii W, Hamabata T, Lee MY, Maeda S, Aritake K, Roers A, Sessa WC, Nakamura M, Urade Y, Murata T. J Allergy Clin Immunol. 2017 Aug;140(2):630-632.e9.

PGD2 deficiency exacerbates food antigen-induced mast cell hyperplasia. Nakamura T, Maeda S, Horiguchi K, Maehara T, Aritake K, Choi BI, Iwakura Y, Urade Y, Murata T. Nat Commun. 2015 Jul 10;6:7514. doi: 10.1038/ncomms8514.

Anti-inflammatory role of PGD2 in acute lung inflammation and therapeutic application of its signal enhancement. Murata T, Aritake K, Tsubosaka Y, Maruyama T, Nakagawa T, Hori M, Hirai H, Nakamura M, Narumiya S, Urade Y, Ozaki H. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Mar 26;110(13):5205-10.

Prostaglandin D2 is a mast cell-derived antiangiogenic factor in lung carcinoma. Murata T, Aritake K, Matsumoto S, Kamauchi S, Nakagawa T, Hori M, Momotani E, Urade Y, Ozaki H. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Dec 6;108(49):19802-7.

Role of prostaglandin D2 receptor DP as a suppressor of tumor hyperpermeability and angiogenesis in vivo. Murata T, Lin MI, Aritake K, Matsumoto S, Narumiya S, Ozaki H, Urade Y, Hori M, Sessa WC. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Dec 16;105(50):20009-14.