

## PGE2 経路による病因細胞 Th17 の増殖機構を解明

—乾癬の慢性的な皮膚炎症を改善する新しい治療薬開発に向けて—

### 概要

京都大学大学院医学研究科創薬医学講座 成宮周 特任教授（京都大学名誉教授）、タムケオ・ディーン 同特定准教授、及び李震珠 同博士課程学生（研究当時、現：ソウル峨山医療センター研究員）らの研究グループは、急性炎症症状の発現に関わる生理活性物質プロスタグランジン E2 (PGE2) から、そのふたつの受容体 EP2・EP4、そして cAMP（環状アデノリン酸）に至るシグナル伝達経路（PGE2-EP2/EP4-cAMP）が、炎症関連分子サイトカインのひとつ IL-23 と協調して働き、様々な自己免疫疾患や慢性炎症の病因細胞である Th17 細胞の増幅を促進する分子機構を明らかにしました。

また、IL-23 の皮下投与による乾癬のモデル動物を用い、EP2/EP4 の遺伝子欠損または薬理的阻害が、皮膚に慢性的な炎症を起こす乾癬の病態を強く抑制することを見出しました。本研究で見出された EP2/EP4 拮抗剤は、IL-23 産生に至るまでの細胞内シグナル伝達経路に作用し、IL-23 の産生自体を抑制することにより炎症の原因細胞である Th17 細胞の増幅も抑え、乾癬の皮膚炎症状態を改善させる作用があります。そのため、現在臨床で用いられている治療薬（抗 IL-23 抗体）に比べて、より効果的な治療薬となる可能性があります。

本研究成果は、2018 年 6 月 20 日に米国の医学雑誌「Journal of Allergy and Clinical Immunology」のオンライン版で公開されました。

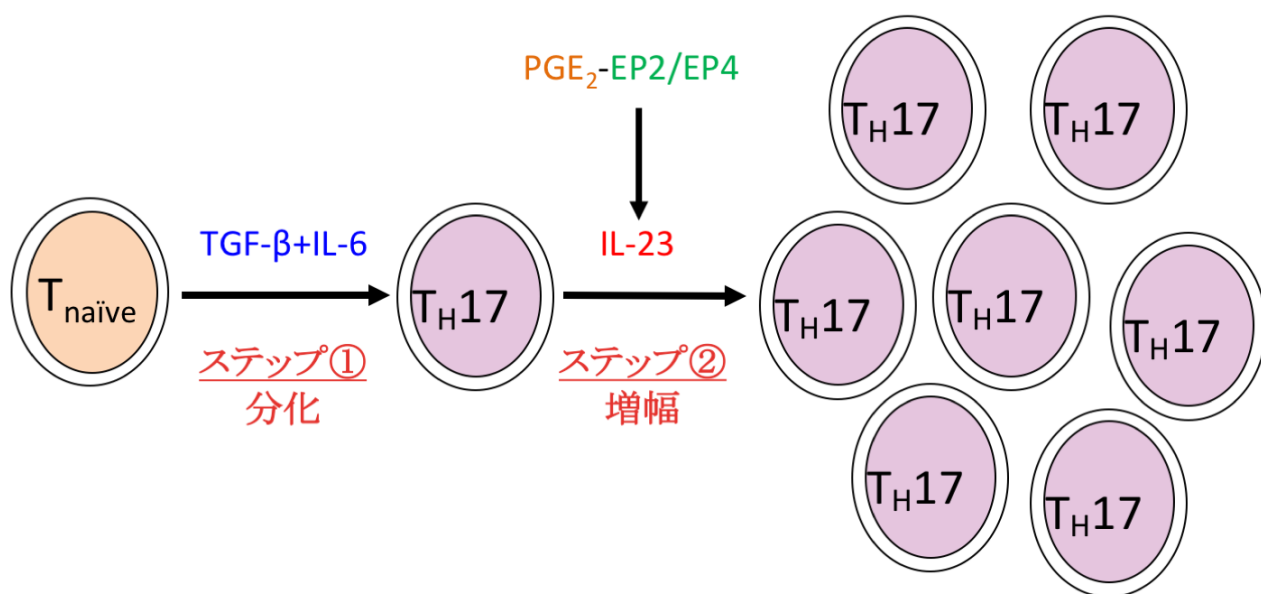


図 Th17 細胞の増幅における PGE2-EP2/4 の作用機序（モデル）

## 1. 背景

プロスタグランジン (PG) は、不飽和脂肪酸であるアラキドン酸の代謝物で、外傷や感染など侵害刺激が生体に加わって生じる腫脹や熱感、痛み、発熱などの急性炎症症状の発現に関わっています。一方、侵害刺激は体に入ると免疫関連細胞を刺激し、これらよりサイトカインと呼ばれるペプチド性の炎症関連分子が産生されます。これらは、自身で炎症を惹起する他に、免疫を活性化し、それによって炎症反応を増幅します。炎症は本来刺激が無くなると終息しますが、往々にして長引きます。乾癬など多くの自己免疫疾患には基礎的病態として慢性の炎症があり、それが症状を増悪させると考えられています。本研究では、乾癬のモデルにおけるプロスタグランジン E2 (PGE2) とサイトカインの相互作用に着目し、その分子作用機序と PGE2 受容体阻害薬の薬効について解析を行いました。

## 2. 研究手法・成果

Th17 細胞は、様々な炎症疾患や自己免疫疾患の病態形成において重要な役割を担う CD4 陽性 T 細胞のサブセットの一つです。これまでに、本研究グループは脂質メディエーター (生理活性脂質: 細胞外に放出されて近傍の細胞に作用して生物活性を発揮する) であるプロスタグランジン (PG) 経路が Th17 細胞の増殖を促進することを明らかにしましたが、本研究では、さらにこの PG 経路によって Th17 細胞が増殖する分子制御機構に着目し、詳細な解析を行ないました。

その結果、PG 経路の中でも PGE2 経路が特に重要であり、4 つ存在している PGE2 受容体のうち、EP2 及び EP4 の 2 つの受容体を介して Th17 細胞の増幅が促進されることを見出しました。さらには、この作用は EP2/EP4 の下流で cAMP (環状アデノシンリン酸) を介していることを明らかにしました。また、興味深いことに、PGE2-EP2/EP4-cAMP のシグナル伝達経路は Th17 細胞増殖を促進するサイトカイン IL-23 と協調して働き、その分子機構として PGE2-EP2/EP4-cAMP が IL-23 受容体の遺伝子発現を誘導することにより IL-23 の作用を増強し、Th17 細胞の増殖を促進することが明らかとなりました。

一方、我々は、IL-23 の皮下投与による乾癬のモデル動物を用い、EP2/EP4 の遺伝子欠損または薬理的阻害が乾癬の病態を強く抑制することを見出し、人工の条件下 (in vitro) で観察された PGE2 経路による Th17 細胞増殖の促進が、生体における (in vivo) 乾癬病態形成に深く関わっていることを示しました。また、乾癬患者の包括的遺伝子発現プロファイルデータのメタアナリシス (独立して行われた複数の臨床研究のデータを収集・統合し、統計的方法を用いて解析する手法) において、IL23R (IL-23 受容体をコードする遺伝子) 発現と PTGER4 (EP4 をコードする遺伝子) 発現について正の相関が認められ、乾癬における PGE2 経路の臨床的意義が示唆されました。以上の結果により、Th17 細胞増幅の促進因子としての PGE2 シグナル伝達経路が重要な役割を担うこと、そして EP2/EP4 が乾癬の新しい治療の標的となる可能性が示唆されました。

## 3. 波及効果、今後の予定

以上の結果から、PGE2 の機能として Th17 細胞増殖を促進することが示されました。この作用機序を阻害する薬物は、乾癬など Th17 細胞の関与が強い慢性の炎症を伴う自己免疫疾患の治療に応用できることが期待されます。近年、乾癬において炎症性サイトカイン IL-23 の上昇が報告され、生物学的製剤である抗 IL-23 抗体という新しい治療薬が開発され、臨床で用いられるようになりました。本研究で見出された EP2/EP4 拮抗剤は IL-23 産生の上流に作用し、IL-23 産生を抑制するだけでなく、炎症の原因細胞の一つである Th17 細胞の増殖も抑え、炎症状態を改善させる作用があるため、より効果的な治療薬となる可能性があります。今後は乾癬以外の各種自己免疫疾患において、PGE2-EP2/EP4 経路がどのように影響を及ぼしているのかを詳細に

解析します。それにより、私たちの研究成果が、様々な難治性の慢性炎症を伴う疾患における、新たな治療法の開発の糸口となることを期待しています。

#### 4. 研究プロジェクトについて

本研究は、国立循環器病研究センター創薬基盤研究室（青木友浩室長）、エジンバラ大学医学部（ヤオ・チェンカン准教授）との共同研究で、製薬企業との連携（AK プロジェクト）のもと、下記の機関により資金的支援を受けて、実施されました。

- 日本医療研究開発機構・革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出“プロスタグランジンを引き金とする 炎症慢性化機構の解明”」（研究代表者：成宮周）

#### <論文タイトルと著者>

タイトル：T cell-intrinsic prostaglandin E2-EP2/EP4 signaling is critical in pathogenic Th17 cell-driven inflammation. (Th 1 7 細胞によって惹起される炎症の増悪における PGE<sub>2</sub>-EP2/EP4 シグナリングの役割解明)

著 者：Lee, J., Aoki, T., Thumkeo, D., Siriwach, R., Yao, C. and Narumiya, S.

掲 載 誌：Journal of Allergy and Clinical Immunology 143; 631-643 (2019)

D O I：https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.05.036