

脳動脈瘤が進行する仕組みの一端を解明

-過剰な炎症を起こす受容体 EP2 が働くメカニズムを特定、新薬開発に期待-

概要

青木 友浩 京都大学大学院医学研究科特定准教授、成宮 周 京都大学大学院医学研究科特任教授らの研究グループは、脳動脈瘤の発生やそれが徐々に大きくなる原因の一つである脳の血管の炎症反応がどのように制御されているのかについて、その仕組みの一端を明らかにしました。今回の研究ではマクロファージ(白血球の一種)に存在する EP2 という受容体が、炎症を起こす様々な物質の反応を増強していることを発見しました。これまでも EP2 が脳血管の炎症に関わっていることはわかっていましたが、どの細胞でどのように働き炎症を起こしているのか、詳細な仕組みはわかっていませんでした。論文は2月8日、*Science Signaling* に掲載されました。

1. 背景

脳動脈瘤は、脳血管分岐部に形成される嚢状の病変であり、死亡率・後遺症率共に極めて高い(死亡率50%)くも膜下出血の原因疾患です。また、脳動脈瘤を持っているのは人口の数パーセントと比較的多く、国内でも数百万人いると推定されます。多くの脳動脈瘤は脳ドック等により未破裂の状態で見られます。そのため、これら未破裂の脳動脈瘤には破裂予防(くも膜下出血発症予防)のための「先制医療」としての医療介入が可能な状況です。しかし、脳動脈瘤の治療法には外科的治療法しか存在しないため、現状では外科治療の対象とならない多くの症例(国内でも半数以上)が未治療です。破裂した場合の重篤性を考えると、これら多くの未破裂脳動脈瘤に対する有効な薬物治療法開発は社会的急務だと言えます。

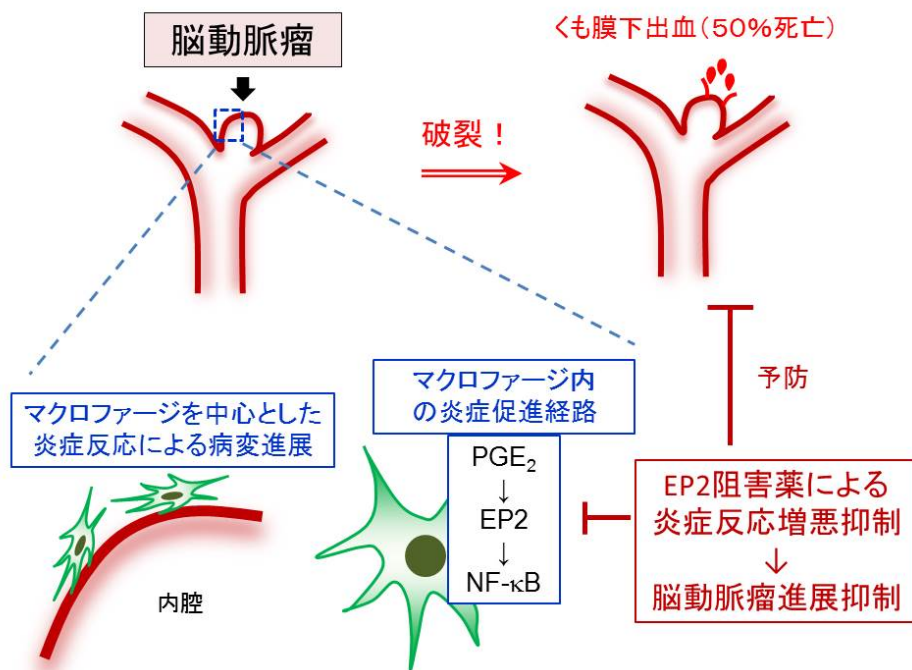
既にこれまでの研究で、脳動脈瘤の発生や進行・悪化には血流により脳血管壁にストレスがかかりそれにより引き起こされる炎症反応が重要であることがわかっていました。また、このような炎症反応に転写因子である NF- κ B の活性化が重要であること、炎症反応が生理活性脂質の一種である Prostaglandin E₂ (PGE₂) によりその受容体の一つである EP2 を介して制御されることも青木らにより発見されていました。しかし、PGE₂-EP2 経路が脳血管壁のどの細胞種で機能し脳動脈瘤の病態を制御するのか、EP2 経路が病変内でどのように NF- κ B の活性化による炎症反応を制御するのか、また EP2 経路が脳動脈瘤の創薬標的となり得るのかは不明でした。

2. 研究手法・成果

ヒトの脳動脈瘤標本を用いて検討したところ、PGE₂を産生する酵素である COX-2 と EP2 の発現が多い病変ほど脳動脈瘤内へのマクロファージ(白血球の一種)浸潤数が多いことがわかりました。さらに、NF- κ B の活性化を蛍光たんぱく質の発現で追跡できるマウスを作製し、NF- κ B 活性化が脳動脈瘤壁でどのように変化するのか検討すると、病態形成初期には血管内皮細胞と浸潤マクロファージで NF- κ B が活性化していることがわかりました。この活性化は脳動脈瘤の進行に伴い脳血管壁全体へ波及していました。続いて血管内皮細胞とマクロファージそれぞれの細胞だけで NF- κ B の活性化を抑制できるマウスを作製し、脳動脈瘤誘発処置を行ったところ、マクロファージで NF- κ B 活性化を抑制した場合のみ脳動脈瘤形成が抑制されました。また、NF- κ B を活性化させる因子である EP2 の発現をマクロファージのみで欠損させても同様に脳動脈瘤形成が抑制されました。そして、これらマクロファージだけで EP2 を欠損さ

せる、もしくは NF-κB 活性化を抑制することで、脳動脈瘤で起こっている脳血管壁全体での炎症反応や病変内へのマクロファージの浸潤数が抑制されました。これらの結果から、マクロファージ内に存在する PGE₂-EP2- NF-κB 経路が脳血管壁での炎症反応制御することで脳動脈瘤が発症・進行する事がわかりました。

更に、PGE₂-EP2- NF-κB 経路がどのように炎症反応を制御するのかを細胞実験で検証しました。その結果、EP2 経路が自ら強い炎症を起こしているのではなく、他の炎症を起こす物質（例えば TNF-α）による炎症反応を増強する事を発見しました。EP2 経路により増強される因子には、COX-2 やマクロファージ遊走因子である MCP-1 が含まれることから EP2 経路により PGE₂ による炎症反応やマクロファージ浸潤が増強される事もわかりました。つまり、EP2 経路は脳動脈瘤病変部での炎症反応を悪化させる因子である事が明らかとなりました。さらに、EP2 が脳動脈瘤治療薬の標的となり得るかを検証するために EP2 阻害薬である PF-04418948 をモデル動物に投与したところ、脳動脈瘤の進行を抑えることができました。これは、EP2 が脳動脈瘤の有望な創薬標的分子であることを示唆する結果です。



3. 波及効果と今後の展開

本研究から、脳動脈瘤の形成や進行に重要な役割を持つ炎症反応が、マクロファージに存在する PGE₂-EP2- NF-κB 経路により担われていることが明らかとなりました。また、脳動脈瘤に対する治療薬の標的因子として EP2 が有望であることもわかりました。さらに、EP2 が脳動脈瘤以外でも癌やアルツハイマー病などでも病態制御を行うことが報告されていることから、EP2 阻害薬が開発できるとそれらの疾患に対しての新規治療薬としての応用も期待できます。EP2 は病気の起こる場所で発現が誘導され炎症を起こす他の因子の作用を増強することから、EP2 阻害薬は必要な炎症反応を保った状態で病気を起こす過度の炎症反応のみを遮断できる可能性があります。一定レベルの炎症反応自体は感染防御等に重要であるため、EP2 阻害薬は副作用の少ない治療薬の候補だと考えられます。また、複数存在する PGE₂ の受容体のうち病態形成に寄与する一種類のみを標的とする点でも PGE₂ の産生を阻害し解熱鎮痛剤として広く使用されている NSAIDs や COX-2 阻害薬といった既存の薬剤よりも副作用が少なくより安全な治療

薬としての可能性があります。

今後、他疾患への応用も念頭に置きつつ脳動脈瘤治療薬としての EP2 阻害薬の開発を進める予定です。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業 チーム型研究（CREST）の研究領域「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」（平成 27 年 4 月 1 日以降は日本医療研究開発機構（AMED）に承継）における研究課題「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）および平成 19 年度文科省科学技術振興調整費による「先端融合領域イノベーション創出拠点の形成」プログラムで京都大学に設立された「次世代免疫制御を目指す創薬医学融合拠点」における研究の一環として行われました。

<論文タイトルと著者>

タイトル ; Prostaglandin E₂-EP2-NF-κB signaling in macrophages as a potential therapeutic target for intracranial aneurysm.

著者 ; Tomohiro Aoki, Juhana Frösen, Miyuki Fukuda, Kana Bando, Go Shioi, Keiichi Tsuji, Eliisa Ollikainen, Kazuhiko Nozaki, Johanna Laakkonen, Shuh Narumiya

掲載誌 : *Science Signaling*