主　論　文　要　旨

報告番号	㊙甲 乙 第　　号	氏　名	勝　俣　良　紀

主 論 文 題 名

Endogenous Prostaglandin D_2 and Its Metabolites Protect the Heart Against Ischemia-Reperfusion Injury by Activating Nrf2

（内因性Prostaglandin D_2とその代謝産物がNrf2の活性化を介して心臓の虚血再灌流傷害に保護的に作用する）

（内容の要旨）

虚血再灌流の際には、シクロオキシゲナーゼ（COX）を介してプロスタグランジン（PG）類が多く生成される。各種PGの中でもPGH_2をPGD_2に転換する酵素であるLipocalin-typePGD_2合成酵素（L-PGDS）が心臓には大量に存在している。また、2009年に当研究室からPGD_2が虚血再灌流傷害に対して保護効果があることが報告された。そこで、本研究ではPGD_2がいかなる機序で虚血再灌流傷害に対し心筋保護的に作用するかを検証した。

PGD_2はオートクライン、パラクラインに作用し、細胞膜に存在する7回膜貫通型受容体であるDP1、DP2受容体を介して、細胞内にシグナルを伝達することが知られているが、我々の解析により、心臓にはDP1、DP2受容体はほとんど存在していないことが明らかとなった。一方で、PGD_2がDP1受容体と同程度の親和性でFP受容体（PGF_2a受容体として同定）と結合することが報告されており、また心筋細胞にはFP受容体が大量に存在していいたため、心筋におけるPGD_2とFP受容体の関連を検討した。FP受容体ノックアウトマウス（FP KO）にデキサメサゾンを投与すると、虚血再灌流傷害に対する効果が消失した。さらにL-PGDSノックアウトマウス（L-PGDS KO）および野生型のマウスにステロイドを投与し、その遺伝子パターンを比較したところPGD_2が産生されないL-PGDS KOではNrf2関連遺伝子の発現が有意に減少していた。また、FP KOでも、Nrf2関連遺伝子の発現が有意に減少した。ラット初代培養心筋を用いた実験では、FP受容体アゴニストの投与で12時間を頂点としてNrf2関連遺伝子が上昇し、この効果はNrf2 siRNAによるNrf2の消失により完全に抑制された。一方、PGD_2は親電子物質として知られる15d-PGJ_2に変換され、様々な作用を制御する。心筋における15d-PGJ_2の関与を検討したところ、培養心筋細胞において15d-PGJ_2の投与で、3-6時間を頂点としてNrf2関連遺伝子の発現が上昇し、この効果はFP siRNAによるFP受容体の消失でも抑制されなかった。また、健常マウスにおいて、DEXの投与で15d-PGJ_2のリガンドであるPPARgの活性が上昇し、PPARgアンタゴニスト投与でNrf2関連遺伝子の発現が有意に抑制され、虚血再灌流傷害に対する保護効果も消失した。最後に、Nrf2ノックアウトマウスではDEXによる虚血再灌流傷害に対する保護効果が完全に消失していた。これらの結果から、PGD_2/FP受容体経路とPGD_2/15d-PGJ_2/PPARg経路が、独立してNrf2を活性化し、虚血再灌流傷害に対し保護的に作用することが示された。

本研究により、心臓におけるPGD_2がFP受容体を介して生理的に作用することが証明された。この結果はPGの多様性が受容体の重複性や代謝産物の挙動と密にかかわっていることを示しており、今後のPG研究に新たなる方向性をもたらすと考えられた。