総説

プロスタグランジンによる神経機能の調節機構

杉本 幸彦

要約：プロスタグランジン (PG) は、細胞膜リン脂質から産生される最も代表的な脂質メディエーターであり、各 PG に特異的な受容体を介して多彩な作用を発揮する。近年、受容体欠損マウスや特異的作動・遮断化合物を用いた解析からそれらの生理的意義が分子レベルで解明されてきた。とくに古くから知られる PG の神経作用、発熱や疼痛に関しては、その分子レベルでの調節機構が明らかとなった。またこうした既知作用のみならず、PG はミクログリアによる神経毒性やドパミン系を介した心理ストレスにも関与することが見いだされ、アルツハイマー病をはじめとする神経炎症の増悪因子として、さらには衝動や抑うつ応答の制御因子として注目されている。さらに最近、PG 産生基質であるアラキドン酸の新たな供給経路が発見され、その責任酵素が種々の神経疾患の治療標的として脚光を浴びている。本稿では、PG による神経機能の調節とその作用メカニズムに関する最近の知見を概説するとともに、創薬標的としての方向性を考察したい。

1. はじめに

アスピリンが強力な解熱鎮痛作用を示すことから、その標的物質であるプロスタグランジン (PG) が発熱や疼痛などの神経作用に関与することが示唆されてきた(1)。1990 年代にアスピリンの標的分子であるシクロオキシゲナーゼ (COX) や PG 産生酵素がクローン化され、また PG 作用を介達する受容体分子の全体像が明らかになった。次いで各遺伝子の欠損マウスが作製され、発熱や疼痛に関わる PG 合成酵素や受容体が同定された(1, 2)。一方、これらの解析により、アスピリンの作用だけでは想像しえなかった PG の新たな神経機能が見出されてきた。本総説では、現在までに得られた代表的な PG の神経機能についてまとめ、PG によ

る神経機能調節の理解の一助とするとともに、創薬標的としての方向性を考察したい。

2. プロスタグランジンの産生経路とその受容体

PG は、アラキドン酸 (AA) から COX によって生成される PGH_2 を前駆体として、各 PG 合成酵素により産生される 4 種類の生理活性脂質 (PGE_2 , PGD_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGI_2) であり、広義ではしばしばトロンボキサン (TX) A_2 を含めて用いられる。COX により産生される 4 種類の PG と TX は、別名プロスタノイドとも呼ばれる (図 1)。PG は、全身の組織や臓器の細胞で産生されると、蓄積されることなく速やかに細胞外に放出される。PG には特異的な代謝酵素が存在し、細胞外では速やかに不活性化されるため、ホルモンのように全身性に作用することはない。従って、PG の作用範囲は産生局所に限定され、近傍の細胞膜上に存在する特異的な受容体を介して作用を発揮する。各 PG に特異的な受容体が存在することは種々の薬理的な解析から示唆されていたが、1991 年ヒト血小板から TXA_2 受容体が最初にクローン化され(3)、次いで 7 種の PG 受容体が単離された(2) (図 1)。これら PG 受容体は全て 7 回膜貫通型の G タンパク質共役型受容体 (G-protein-coupled receptor: GPCR) であり、特有の PG 受容体ファミリーを形成する。さらに、 PGD_2 をリガンドとして細胞を遊走させる受容体が同定され(4)、Th2 細胞での発現を特徴とすることから、当初 CRTH2 (chemoattractant receptor homologous molecule expressed on Th2 cells) と命名された。本受容体は、他の 8 種の PG 受容体と構造類似性が低く、化学遊走物質受容体ファミリーに属する。現在、CRTH2 受容体は DP2 受容体とも呼ばれ、これに伴い PG 受容体ファミリーに属する DP 受容体は DP1 受容体とも呼ばれる。従って、哺乳類の PG 受容

キーワード：プロスタグランジン、シクロオキシゲナーゼ、モノアシルグリセロールリパーゼ、ミクログリア、ストレス応答
熊本大学大学院 生命科学研究部 薬学生化学 (〒862-0973 熊本県熊本市中央区大江本町 5 番 1 号)

E-mail: ysugi@kumamoto-u.ac.jp 原稿受領日：2015 年 1 月 27 日、依頼原稿

Title: Mechanisms of prostaglandin actions in the nervous system Author: Yukihiro Sugimoto

図1 PGの産生経路と受容体

アラキドン酸を基質として、COXによりPGH₂が産生され、続いて各PG合成酵素の働きでPGやTXへと変換される。産生されたPGは、速やかに細胞外に放出され、近傍の細胞膜上に存在する特異的な受容体に結合し、細胞内シグナル伝達経路を活性化して作用を引き起こす。

体には計9種類の受容体分子が存在する。EP2, EP4, DP1, IP受容体はGsを介してアデニル酸シクラーゼ活性化に、EP1, FP, TP受容体はGqを介してCa²⁺動員系に、EP3, DP2受容体はGiを介してアデニル酸シクラーゼ抑制およびCa²⁺動員系に共役する。こうした受容体の多様性が、PGの多様な生理作用の一因であると考えられている。とくに、最も代表的なPGであるPGE₂の受容体については、4種類のサブタイプ(EP1~EP4)が存在し、これらは刺激や細胞に応じて使い分けられており、その作用機序を複雑にしている。さらに、EP2/EP4受容体がGs共役に加えてβ-アレスチン経路を活性化すること(5)や、EP3受容体が発現細胞に依存してGiからGq共役に変化すること(6)が

示され、PGが各細胞で実際にどのような細胞内シグナル経路を介して作用を発揮するのかは、個々に検証する必要がある。

3. PG産生の鍵を握るアラキドン酸供給経路

COXはAAを基質としてPGを産生するため、AAの供給がPG産生の一つの律速となりうる。通常、AAは細胞膜リン脂質のsn-2位に存在しており、ホスホリパーゼ(phospholipase: PL) A₂によって切り出される。これまで、多くの細胞において、PLA₂が刺激に応じて活性化され、PG産生に必要なAAを供給することが示されてきた(図2)。ところが最近、脳内では、モノアシルグリセロールリパーゼ(monoacylglycerol

図2 アラキドン酸供給経路

胃や脾臓では、アラキドン酸は生体膜リン脂質(ここではホスファチジルコリン)からPLA₂によって供給される。一方、脳や肺、肝臓では、アラキドン酸は主として2-アラキドノイルグリセロールからMAGLにより供給される。

lipase : MAGL ; *Mgl1*) が内因性カンナビノイド・2-アラキドノイルグリセロールを加水分解して AA を供給することが示された (図 2) (7). 代表的な PLA₂ 分子である cytosolic PLA₂α (cPLA₂α : Pla2g4a) の欠損マウスでは, 脳内 AA 量は野生型と変わらないが, MAGL 欠損マウスでは脳内 AA 量が減少し, 起炎刺激による脳内 PGE₂ 産生やミクログリア活性化が顕著に抑制される. 一方, cPLA₂α 欠損マウスではそのような抑制はわずかであった. 脳以外でも肝臓や肺では, PGE₂ 産生における MAGL の寄与は大きく, 胃や脾臓では逆に cPLA₂ の寄与が大きい (7). 従って, COX 基質としての AA 供給経路には, 細胞特異性があると考えられる. 本研究における PGE₂ や AA の定量解析は臓器レベルのものであり, 脳内の全ての細胞で MAGL が働くと考えるのは早計であるが, PLA₂ 以外の AA 供給経路が生理的に存在することは, エイコサノイドを標的とした創薬を考えるうえで注目すべき点である.

4. PG による発熱作用

発熱は, 感染, 炎症やストレスなどによって引き起こされる中枢性応答である. 炎症性発熱では, 末梢からのインターロイキン-1β (IL-1β) などの感染性刺激が, 脳内血管で PGE₂ へと変換され, これが視床下部視索前野の体温中枢に作用してセットポイントを上昇させる. 実際, 野生型マウスの静脈にリポポリサッカライド (LPS) を投与したり, 脳室内に PGE₂ を投与すると, いずれも発熱応答を呈する. 一方, EP3 受容体欠損マウスは発熱応答を全く示さず (8), 視索前野のみで EP3 受容体を欠失させても発熱は減弱する (9).

視索前野の EP3 発現細胞は GABAergic 神経であり, 一部は淡蒼縫線核に直接投射し, 縫線核への GABA 作動薬投与は PGE₂ 発熱を阻害する (10). これらの知見から, EP3 受容体による体温調節は, 以下のように考えられる (図 3): 視索前野の EP3 発現神経は GABA 神経で淡蒼縫線核に投射し, 通常は GABA 放出により, 交感神経制御系を抑制する. 感染時に PGE₂ が視索前野の EP3 受容体に作用すると GABA 神経の興奮を抑制し, 縫線核に対する GABA 抑制支配を解除する. その結果, 交感神経系が亢進し, ①皮膚血管の収縮により熱放散系を抑制するとともに, ②褐色脂肪組織での熱産生系が亢進することで, 発熱が惹起される. PGE₂ の産生機序については, 従来, IL-1β が血管内皮の COX-2 発現を誘導すると考えられてきたが, 最近, 脳内で RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) 発現が誘導され, これがアストロサイトの COX-2 を亢進させる経路の存在が示された (11).

5. PG による痛覚過敏

PG は, 疼痛に対して末梢性と中枢性の二種類の作用点で関与する. 例えば, 腹腔への酢酸投与で起こる末梢性の内臓痛モデル・酢酸ライジング反応には PGL₂-IP 受容体系が関与する (12). これ以外の末梢性疼痛モデルにおいても, 刺激の種類に応じて, 複数の PG 受容体, IP, EP1, EP3, EP4 が末梢の痛覚過敏応答に関与することが示された (1). 典型的な PG による痛覚過敏の作用機序は, 一次感覚神経細胞に発現する EP1 や IP 受容体が, それぞれ PKC や PKA を介したリン酸化により TRP (transient receptor potential)

図 3 炎症性発熱の分子機構

視索前野の EP3 受容体発現神経は GABA 作動性で, 縫線核へ投射し通常 GABA を放出して交感神経系の支配神経を抑制している. IL-1β 等の感染性刺激により, 視索前野の PGE₂ 産生が亢進する. この際, RANKL とその受容体 RANK を介したアストロサイトの COX-2 発現誘導が PGE₂ 産生を増強している. 産生された PGE₂ は EP3 受容体発現神経の興奮を抑制し, 縫線核シナプスに対する抑制が解除され, 交感神経系が亢進する. 交感神経系は皮膚の血管収縮により熱放散を抑制するとともに, 褐色脂肪組織の熱産生を亢進させて発熱応答を引き起こす.

図4 EP1 受容体による TRPV1 応答の亢進

一次感覚神経の神経終末では、EP1 受容体が TRPV1 と共発現している。PGE₂ 非存在下では、TRPV1 はカプサイシン、熱や酸の刺激で活性化する(左)。PGE₂ 存在下では、EP1 受容体を介して PKC が活性化され、リン酸化によって前述の刺激に対する TRPV1 応答の亢進が観察される(右)。

V1 チャンネル分子の応答を亢進させることである(図4)。結果的に、PG は、TRPV1 分子の活性化に必要な温度域値を低下させ、温熱性痛覚過敏を惹起する(13)。一方、局所炎症による疼痛過敏は、PG 産生阻害薬の随腔内投与で抑制され、逆に PGE₂ 投与でアロディニアや痛覚過敏を惹起することから、PGE₂ は中枢性の作用点を介して炎症性疼痛に関与すると考えられる。実際、EP2 受容体の欠損は、局所炎症や PGE₂ 随腔内投与による痛覚過敏を減弱させるが、PGE₂ の末梢投与による痛覚過敏には影響せず、EP2 受容体は中枢性の痛覚過敏を引き起こすと考えられる(14)。これは、EP2 受容体が脊髄におけるグリシン受容体のリン酸

化を引き起こし、抑制性シナプス入力を減弱させることに起因する。また神経因性疼痛におけるアロディニアに関しても脊髄内の PGE₂-EP1 受容体の関与が示唆されている(15)。

6. PG によるミクログリア機能の調節

アルツハイマー病(AD)は慢性的な神経炎症を主因とする神経疾患であり(19)、NSAIDs を用いた解析等から PG がその病態形成に寄与することが示唆されていた(20, 21)。例えば、AD で認められるアミロイドβ(Aβ)の蓄積はミクログリアを活性化し、その過剰応答は神経毒性を引き起こす。PGE₂ はこうしたミクログリア応答を制御する。実際、ミクログリア依存的な神経損傷モデルでは、NSAIDs 処理や EP2 受容体欠損がこれを抑制する(16)。さらに *in vitro* 系におけるミクログリア活性化による神経細胞死は、ミクログリア側の EP2 欠損で抑制される(17)。一方、ミクログリアを Aβ₄₂ で処理すると、COX-2 やサイトカインの発現を惹起するが、EP4 作動薬はこうした応答を抑制し、Aβ₄₂ の貪食を亢進させる。実際、AD モデルマウスでは、ミクログリア特異的に EP4 を欠損させると、サイトカイン発現、Aβ 蓄積、シナプス脱落等の指標がいずれも悪化する。さらに、AD や認知障害の患者の脳皮質では、健常人に比べ EP4 受容体発現量が低下しているという(18)。従って、ミクログリア活性化に伴い産生される PGE₂ は、健常時には EP4 受容体に作用してその応答を抑制しているが、AD などの病態時には EP4 発現が低下し、主に EP2 受容体を介してミクログリア活性化を亢進させるのかもしれない(18)(図5)。EP2 と EP4 両受容体の応答性の違いが、両受容体によって活性化される細胞内シグナル伝達経路の違いに起因するのか、あるいはミクログリアの性質の違いに

図5 EP2/EP4 受容体によるミクログリア応答の調節

A: アミロイドβ(Aβ)がミクログリアを活性化すると、COX-2 やサイトカインが発現し、PGE₂ が産生される。PGE₂ は自身の EP4 受容体に作用して、これらの遺伝子発現を抑制するとともに、貪食能を促進して Aβ を排除する。B: 病態時にはミクログリアの EP4 受容体シグナルは機能せず、Aβ 刺激で産生された PGE₂ は EP2 受容体に作用する。EP2 受容体は、ミクログリアの炎症性応答を亢進させ、AD の進展因子として機能する。

よるのか、現時点では不明であるが、両受容体の機能的な対比は創薬標的として興味深い。

第3章で述べたように、脳内のPG産生に必要なAAはMAGLによって供給される可能性が見出された。MAGL阻害薬がAD等病態時におけるPG産生を阻害して、治療効果を発揮するかが検討された。その結果、MAGL阻害薬は、NSAIDsと同様、中枢のPGE₂含量を減少させるだけでなく、ADモデルにおける神経炎症を減弱させた(22)。従って、MAGLは、生理条件下だけでなく、病態時の脳内PGE₂産生にも寄与する可能性が示され、本酵素はAD疾患の予防・治療戦略を考えるうえで注目される。

7. PGによる心理ストレス応答調節

脳内のPGは、疾病に起因する応答だけでなく、心理ストレス下での情動制御にも関与する。EP1受容体欠損マウスは、社会行動の低下や攻撃性を示し、また高所での断崖飛び降り行動や音驚愕反応の増強を呈する。これらの行動異常は、心理ストレス下での衝動性にEP1受容体に関与し、こうした制御の破綻に起因すると考えられた(23)。衝動性はドーパミンなどのモノアミンによって制御されるが、EP1欠損マウスの前頭皮質や線条体では、ドーパミン放出が亢進していた(23)。さらに、EP1欠損による異常行動は、ドーパミンD1受容体阻害薬により消失する(23)ことから、ドーパミン系過活動に起因するものと考えられた。実際、EP1受容体はドーパミン神経細胞への抑制性シナプス終末に存在し(24)、EP1受容体活性化が黒質ドーパミン神経細胞の抑制性シナプス電流を増強した(図6)。従って、EP1受容体は、ドーパミン神経に投射するシナプス終末でのGABA放出を促進し、ドーパミン神経活動を抑制するものと考えられた。さらに、反復ストレスモデルでも、EP1受容体は前頭前皮質ドーパミン系シナプス伝達を抑制して抑うつを誘導する(25)。本モデルでは、反復ストレスが、脳内ミクログリア活性化とCOX-1依存的なPGE₂産生を引き起こし、これがEP1受容体を介しドーパミン伝達を抑制している可能性が高い。一方、EP1受容体はドーパミン支配を受ける線条体神経細胞にも発現し(26)、EP1受容体の活性化は、D1受容体、D2受容体のいずれの下流シグナル伝達系に対しても、これを増強させる(図6)。従って、PGE₂-EP1受容体系は、単にドーパミン神経系全体を抑制するのではなく、ストレス刺激に対する個体のドーパミン依存的な応答性を巧妙に制御しているようである(24)。

図6 EP1受容体によるドーパミン系の制御

EP1受容体は、黒質ドーパミン神経細胞への抑制性シナプスに存在し、これを増強する。これにより、EP1はドーパミン神経細胞の活動と線条体でのドーパミン放出を抑制する。一方、EP1受容体は線条体の神経細胞にも存在し、ドーパミンD1、D2受容体のシグナル伝達をそれぞれ増強する。

8. おわりに

各PGの産生酵素や受容体の遺伝子欠損マウス、各受容体に特異的な作動・遮断化合物を用いた解析により、PGが発熱や疼痛、神経炎症などの疾病時神経機能のみならず、ストレス応答など生理条件下での神経機能にも関与することが明らかとなってきた。本稿には収容できなかったが、PGは他にも記憶・学習(27,28)や精神疾患(29)、脳の性分化(30)などにも関与することが示唆されており、PGは想像以上に広範な神経作用を調節しているようである。今回紹介したMAGL酵素の阻害薬は、消化管へ影響せずに脳内PG産生を抑制できることから、次世代NSAIDとして注目を浴びている(31)。しかしながら、PGは脳内だけでも広範な神経作用に関与するため、PG合成酵素の阻害戦略は必ずしも得策とは言いきれない。一方、PGによる神経作用の調節機構が明らかになるにつれ、PGの広範な神経作用は、例えば、ストレス応答はEP1、発熱はEP3、ミクログリア応答はEP2といった具合に、関与する受容体は異なることが判ってきた。また仮に同一の受容体が複数の神経作用に関わるとしても、その作用発現機構は部位・細胞毎に全く異なっている。従って、標的疾患に関わるPG受容体ならびに作用機序を解明し、部位特異的な作用機序に特化した受容体作動薬・遮断薬を開発することが早道だと考える。今後、PGによる神経作用の調節機構の全体像を俯瞰したうえで、PG受容体標的薬が神経変成疾患や精神疾患などの優れた治療薬へと発展することを期待したい。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Narumiya S, et al. FASEB J. 2011;25:813-818.
- 2) Sugimoto Y, et al. J Biol Chem. 2007;282:11613-11617.
- 3) Hirata M, et al. Nature. 1991;349:617-620.
- 4) Hirai H, et al. J Exp Med. 2001;193:255-261.
- 5) Yao C, et al. Nat Med. 2009;15:633-640.
- 6) Yamaoka K, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2009;389:678-682.
- 7) Nomura DK, et al. Science. 2011;334:809-813.
- 8) Ushikubi F, et al. Nature. 1998;395:281-284.
- 9) Lazarus M, et al. Nat Neurosci. 2007;10:1131-1133.
- 10) Nakamura K, et al. J Neurosci. 2002;22:4600-4610.
- 11) Hanada R, et al. Nature. 2009;462:505-509.
- 12) Murata T, et al. Nature. 1997;388:678-682.
- 13) Moriyama T, et al. Mol Pain. 2005;1:3.
- 14) Ahmadi S, et al. Nat Neurosci. 2002;5:34-40.
- 15) Kunori S, et al. Glia. 2011;59:208-218.
- 16) Montine TJ, et al. J Neurochem. 2002;83:463-470.
- 17) Shie FS, et al. Glia. 2005;52:70-77.
- 18) Woodling NS, et al. J Neurosci. 2014;34:5882-5894.
- 19) Glass CK, et al. Cell. 2010;140:918-934.
- 20) Teismann P, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:5473-5478.
- 21) Mckee AC, et al. Brain Res. 2008;1207:225-236.
- 22) Piro JR, et al. Cell Rep. 2012;1:617-623.
- 23) Matsuoka Y, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003;100:4132-4137.
- 24) Furuyashiki T, et al. Nat Rev Neurosci. 2011;7:163-175.
- 25) Tanaka Y, et al. J Neurosci. 2012;32:4319-4329.
- 26) Kitaoka S, et al. J Neurosci. 2007;27:12900-12907.
- 27) Yang H, et al. J Neurochem. 2009;108:295-304.
- 28) Akaneya Y, et al. J Neurosci. 2006;10209-10221.
- 29) Warner-Schmidt JL, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108:9262-9267.
- 30) Amateau SK, et al. Nat Neurosci. 2004;7:643-650.
- 31) Chen R, et al. Cell Rep. 2012;1329-1339.