

発熱に関わる脂質メディエーター産生の仕組みを発見

1. 発表者：

- 北 芳博（東京大学大学院医学系研究科 ライフサイエンス研究機器支援室 准教授
／同研究科 リピドミクス社会連携講座 兼務）
清水 孝雄（東京大学大学院医学系研究科 リピドミクス社会連携講座 特任教授／
国立国際医療研究センター研究所 所長）
狩野 方伸（東京大学大学院医学系研究科 神経生理学分野 教授）
崎村 建司（新潟大学脳研究所 細胞神経生物学分野 教授）

2. 発表のポイント：

- ◆発熱をおこすプロスタグランジン E_2 (PGE_2 、注1) が脳で産生される仕組みを明らかにしました。
- ◆発熱性の PGE_2 は 2-アラキドノイルグリセロール（脳内マリファナ様物質、注2）を原料にして作り出されることが分かりました。
- ◆安全性の高い解熱剤や抗炎症剤等の開発に貢献することが期待されます。

3. 発表概要：

感染や炎症の際にみられる発熱は、脳内でプロスタグランジン E_2 (PGE_2) という生理活性脂質が作用することによって起こりますが、発熱時に PGE_2 が産生される仕組みについて詳しいことはわかっていませんでした。

今回、東京大学大学院医学系研究科の北芳博准教授、清水孝雄特任教授、狩野方伸教授、新潟大学の崎村建司教授らの研究グループは、発熱に関わる PGE_2 が脳内マリファナ様物質として知られる 2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) の分解により産生されることを発見しました。これまで、 PGE_2 を始めとする炎症性脂質メディエーターの産生にはリン脂質を分解する酵素である細胞質型ホスホリパーゼ $A_2\alpha$ (cPLA $_2\alpha$) が関わっていると考えられていましたが、遺伝子欠損マウスを用いて発熱応答および脳内脂質代謝物の解析を行ったところ、cPLA $_2\alpha$ ではなく、モノアシルグリセロールリパーゼ (MGL) の働きで 2-AG から産生される PGE_2 が発熱応答に必要なことが明らかになりました。

本研究の成果により、発熱というよく知られた生命現象の仕組みの理解が深まるとともに、今後、さまざまな炎症性疾患を標的とした創薬や疾患メカニズムの解明に貢献することが期待されます。

4. 発表内容：

【研究の背景】

人間の体温は通常 36°C ～ 37°C に保たれていますが、病原体に感染したりケガをした場合などに体温の上昇、すなわち発熱が起こることはよく知られています。発熱応答は、病原体の増殖や活動を抑制するなど、正常な生体防御メカニズムの一つで、本来 37°C 付近に保たれるように設定された「体温の設定値 (setpoint)」が、より高い値 (例えば 38°C ～ 40°C) に変更されることにより起こる現象であると考えられています。体内でアラキドン酸の代謝により産生されるプロスタグランジン E_2 (PGE_2) は、発熱応答に必須の脂質因子であることが知られていま

すが、発熱時に PGE₂ がどのような仕組みで産生されるのかについて、完全には分かっていませんでした。

[研究の内容]

野生型マウスにリポポリサッカライド (LPS) を腹腔内投与することでみられる発熱応答は、モノアシルグリセロールリパーゼ (MGL) の遺伝子を欠損したマウスでは消失していました (図 1・左)。一方、過去の研究において様々な炎症性の疾患や病態において脂質メディエーター産生に中心的な役割を果たすことが知られている細胞質型ホスホリパーゼ A₂α (cPLA₂α) という酵素の遺伝子欠損マウスでは、正常な発熱応答がみられました (図 1・右)。野生型マウスと MGL 欠損マウスの脳室内に直接 PGE₂ を投与した場合は、どちらも同じように発熱応答を示したことから、MGL 欠損マウスでは発熱を引き起こすのに必要な PGE₂ が産生されなくなっている可能性が考えられました。

そこで、LPS 投与後のマウスの視床下部組織を採取し、脂質メタボローム解析により脂質を網羅的に分析したところ、MGL 欠損マウスでは 2-AG が蓄積するとともに PGE₂ の量が減少していることが分かりました。これらの結果から、MGL は 2-AG を分解することでアラキドン酸を生じ、これが発熱に必要な PGE₂ の前駆体となっていると結論づけられました。

さらに、脳において 2-AG の主要な産生酵素として知られるジアシルグリセロールリパーゼ α (DGLα) の遺伝子欠損マウスを用いて発熱応答を調べたところ、正常に発熱する (DGLα は発熱性の 2-AG 産生に必要ではない) ことが分かりました。本研究では発熱に関わる 2-AG 産生酵素の実体を明らかにするには至りませんでした。脳においては複数の 2-AG 産生経路が必要に応じて使い分けられている可能性が示唆されました。また、MGL 欠損マウスの安静時の体温や概日体温変動は野生型マウスとの間に違いはなく、MGL により 2-AG から産生される PGE₂ は生理的な体温維持・調節には無関係であることも分かりました。

本研究により、発熱というよく知られた生命現象に関わる新たな脂質代謝経路が明らかになりました。今後、cPLA₂α と MGL による生理活性脂質産生経路が、さまざまな病態や生理機能においてどのように使い分けられているかを明らかにしていくことで、副作用の少ない解熱剤や抗炎症剤の開発が可能になることが期待されます。

[研究費・利益相反状態の開示]

本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金 (研究課題番号 : 23790356 および 25116707 (北)、24229003 (清水)、21220006 および 25000015 (狩野)) の助成による成果です。

リピドミクス社会連携講座は、その運営費および研究費の一部について、小野薬品工業株式会社および株式会社島津製作所により資金提供を受けています。これらの資金提供者が、研究の計画、データの収集および解析、論文の執筆および発表の意思決定において役割を担っていないことを表明します。

5. 発表雑誌 :

雑誌名 : PLOS ONE (日本時間 7 月 21 日)

論文タイトル : Fever is Mediated by Conversion of Endocannabinoid 2-Arachidonoylglycerol to Prostaglandin E₂

著者 : Yoshihiro Kita*, Kenji Yoshida, Suzumi M. Tokuoka, Fumie Hamano, Maya Yamazaki, Kenji Sakimura, Masanobu Kano, Takao Shimizu

DOI 番号 : 10.1371/journal.pone.0133663

アブストラクト URL : <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0133663>

6. 問い合わせ先 :

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学大学院医学系研究科 ライフサイエンス研究機器支援室

准教授 北 芳博 (きた よしひろ)

TEL: 03-5841-3446

E-mail: kita@m.u-tokyo.ac.jp

7. 用語解説 :

(注1) プロスタグランジン (PG)

プロスタグランジン類はアラキドン酸という脂肪酸が体内で代謝されて生じる物質で、ホルモンに似た様式で細胞や組織に対して働きかけることで生理機能を担います。PGE₂は代表的なPGの一つで、発熱や炎症、疼痛増強、免疫調節、胃液分泌抑制、卵成熟・受精など様々な役割を担っており、また、癌細胞などで多く産生されることも知られています。

(注2) 2-アラキドノイルグリセロール (2-AG)

2-アラキドノイルグリセロールは分子内にアラキドン酸を有する中性脂質の一種です。脳内マリファナ様物質として知られ、食欲、鎮痛、抗不安、脳内報酬系(快感)に関わることが知られる生理活性脂質です。

8. 添付資料 :

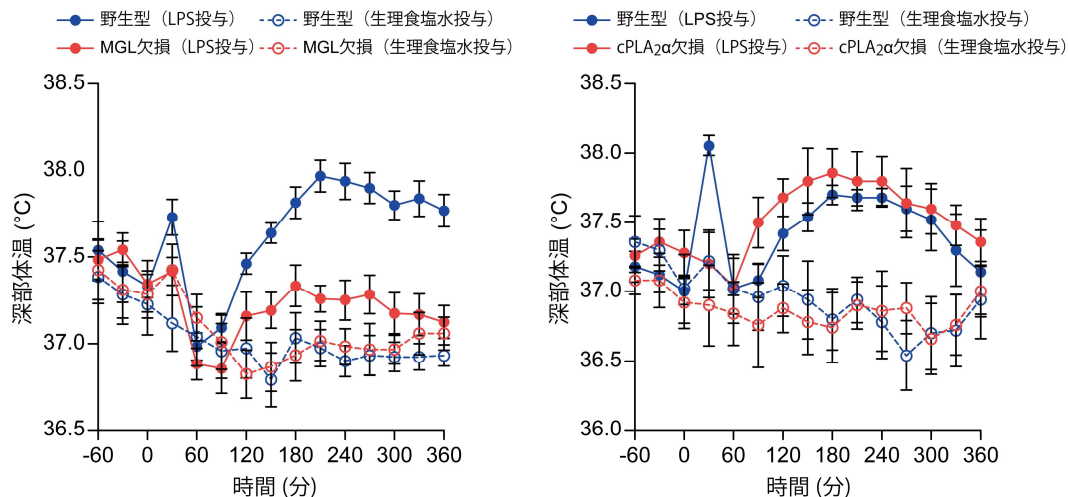


図1. MGL 遺伝子欠損マウスにおける LPS 誘発性発熱応答

(左) 野生型マウスはリポポリサッカライド (LPS) を腹腔内に投与すると深部体温の上昇(発熱)を起こすのに対し、MGL 欠損マウスでは発熱が見られませんでした。

(右) cPLA₂α 欠損マウスでは野生型と同様の発熱応答が起こりました。