

第九十六回日本学士院受賞者略歴

恩賜 日本学士院賞 受賞者 成宮 周



専攻学科目 薬理学・生化学

生年月日 昭和二十四年一月一七日

略歴 昭和四八年 九月 京都大学医学部医学科卒業

同 五四年 五月 医学博士

同 五四年 五月 英国ウエルカム研究所研究員

同 五六年 二月 京都大学医学部助手

同 六三年 一月 京都大学医学部助教

平成 四年 一月 京都大学医学部教授

同 七年 四月 京都大学大学院医学研究科教授（現在に至る）

同 一六年一〇月 京都大学大学院医学研究科長・医学部長（現在に至る）

医学博士成宮 周氏の「プロスタグランジン ン受容体の研究」に対する授賞審査要旨

プロスタグランジンは、一九三〇年にニューヨーク市の産婦人科医クルツロークとリーブによって精液中の子宮収縮物質として発見された。一九三六年フォン・オイラーは、これを精液中の血圧低下物質として見出し、プロスタグランジンと命名した。しかし、その物質の本体は不明であった。一九六〇年代になりスーネ・ベルグストレームとベンクト・サムエルソンは、プロスタグランジン類を精製、単離して構造決定し、これらがアラキドン酸など炭素数二〇の不飽和脂肪酸に由来する一群の化合物であることを明らかにした。一方、アスピリンなどの抗炎症鎮痛薬の作用機序を研究していたジョン・ベインは、一九七一年、アスピリンの作用がプロスタグランジン合成の阻害にあることを明らかにした。これにより、プロスタグランジンがアスピリン様薬物が抑制する炎症、痛み、発熱などに働いていることが示唆された。サムエルソンとベインは、更に、それまで知られていたD₂、E₂、F_{2α}などのプロスタグランジン(PG)に加え、トロンボキサン(TXA₂)とプロスタサイクリン

(PGI₂)を同定した。また、初発酵素であるシクロオキシゲナーゼとこの産物PGH₂から各プロスタグランジンへの合成酵素が同定され、アラキドン酸カスケードと称される、基質である脂肪酸から各プロスタグランジンへの合成経路が確立された。プロスタグランジンの作用は、細胞・組織レベルでは、血管、気管、消化管など様々な平滑筋に対する収縮や弛緩、血小板活性化と抑制、神経伝達の促進や抑制、胃酸・アルカリ分泌の調節などが見られ、個体レベルでは、炎症、発熱、痛み、睡眠、生殖、発ガンで働くなど極めて多彩であり、これらの物質がいかにしてこのような多種多様な働きをなすかに興味を持たれていた。しかし、プロスタグランジンの持つ脂溶性や不安定性のため、作用機構は永らく不明であった。この間、プロスタグランジンの持つ多彩な生理活性の応用を目指し、プロスタグランジン類の有機合成法がコーリーや野依によって開発された。しかし、プロスタグランジンの作用機序が未解明であったため、これらも限定的な応用で留まっていた。

(一) 成宮 周氏は、プロスタグランジンのなかでも、生理条件下での半減期が三〇秒という非常に不安定な物質でありながら強力な血小板活性化作用をもつトロンボキサン(TXA₂)に興味を持ち、その作用機序の解明に取り組んだ。まず、いくつかのトロンボキサ

ンの安定類縁体より放射性標識体を合成し、これを用いてトロンボキサン受容体と考えられる結合活性をヒト血小板で同定した。ついで、前後六カ年をかけて、ヒト血小板よりこの結合蛋白質を単離し、精製蛋白質の部分アミノ酸配列をもとにしたcDNAクローニングにより、これが実際にトロンボキサン受容体であることを明らかにした。これは、プロスタグランジンに受容体が存在することを世界で初めて実証したものである。こうして発見されたヒトのトロンボキサン受容体は、三四三個のアミノ酸よりなるG蛋白質に共役するロドプシン型受容体であった。

(2) 成宮氏は、ついで、クローン化トロンボキサン受容体の一部配列を利用したホモロジースクリーニングを行い、PGD2、PGF2 α 、PGI2の各々に特異的な受容体とPGE2に特異的な四種の受容体のクローン化に成功した。これによりプロスタグランジンには遺伝子の異なる八種の受容体、すなわち、PGD受容体、PGE受容体のEP1サブタイプ、EP2サブタイプ、EP3サブタイプとEP4サブタイプ、PGF受容体、PGI受容体及びトロンボキサン受容体があることが明らかとなった。成宮氏は、ついで、各受容体のリガンド結合活性と情報伝達経路を明らかにするとともに、組織分布を検討した。これにより、これらの受容体は体内で均等に分布しているのではなく、各々が特異的な細胞により発現され

ていることを明らかにした。すなわち、成宮氏の研究により、多様なプロスタグランジン作用は、異なった遺伝子に由来する多種類の受容体が体内の特異的な場所でその作用を発揮することにより発現されていることが明らかとなった。

(3) 成宮氏は、ついで、八種の受容体各々について遺伝子欠損マウスを作製した。また、クローン化受容体全八種を化合物スクリーニングに供することにより、各タイプ・サブタイプに特異的な薬物の開発を促進した。成宮氏は、得られた遺伝子欠損マウスを様々な病態に供するとともに、得られた選択的薬物の効果を野生型動物で検討することにより、動物の生理及び病態生理での各受容体の意義を明らかにした。これによって明らかとなったプロスタグランジン受容体の役割には、PGD受容体のアレルギー炎症、睡眠誘導、寄生虫免疫抑制での役割、EP1受容体の化学発ガン、ストレス反応、免疫反応での役割、EP2受容体の排卵・受精での役割、EP3受容体の発熱反応、アレルギー反応抑制での役割、EP4受容体の動脈管、骨新生、炎症性腸疾患、ランゲルハンス細胞遊走での役割、PGF受容体の陣痛招来での役割、PGI受容体の炎症、痛み伝達、血栓・動脈硬化抑制での役割、トロンボキサン受容体の血栓、免疫、動脈硬化での役割など極めて多くのものがある。

成宮氏のこれら研究の意義と影響は以下の通りである。まず、第一の意義として、プロスタグランジンという脂肪酸由来の一群の生理活性物質に特異的な細胞膜受容体が存在することを示したことがある。現在でこそ、脂肪由来の多くの活性物質にこのような受容体が存在することは周知のこととなっているが、これをはっきりとした形で示したことの意義は大きい。第二の意義として、プロスタグランジンに対する全八種の受容体を分子実体として示したことである。これにより、プロスタグランジン作用を受容体をもとに理解することが可能になった。第三の意義は、遺伝子欠損マウスを用いた体系的な解析により、個々のプロスタグランジン受容体の病態生理での役割を明らかにしたことである。これにより、アレルギーや免疫など同一の病態生理で拮抗的に働くプロスタグランジン受容体のタイプ、サブタイプの存在が明らかになった。これは従来のアスピリン様薬物を用いた研究では不可能であったことである。最後に、この研究によって薬物の開発標的としてプロスタグランジン受容体が確立できたことも大きい。実際、クローン化受容体を用いて開発された薬物がいくつか臨床試験に入っている。このように、本研究は、プロスタグランジン作用の分子機構と個体での全体像を明らかにし、この分野の基盤を形成したものであり、基礎医学、臨床医学のいずれにおいても大きな影響を及ぼしているものである。

主論文の目録

1. Narumiya, S., Okuma, M. & Ushikubi, F. (1986) Binding of a radiolabeled 13-azapiprane thromboxane antagonist to platelet: correlation with aggregatory activity in different species. *Br. J. Pharmacol.*, **88**, 323-331.
2. Ushikubi, F., Nakajima, M., Hirata, M., Okuma, M., Fujiwara, M. & Narumiya, S. (1989) Purification of the thromboxane A₂/prostaglandin H₂ receptor from human blood platelets. *J. Biol. Chem.*, **264**, 16496-16501.
3. Hirata, M., Hayashi, Y., Ushikubi, F., Yokota, Y., Kageyama, R., Nakamishi, S. & Narumiya, S. (1991) Cloning and expression of cDNA for a human thromboxane A₂ receptor. *Nature*, **349**, 617-620.
4. Sugimoto, Y., Namba, T., Honda, A., Hayashi, Y., Negishi, M., Ichikawa, A. & Narumiya, S. (1992) Cloning and expression of a cDNA for mouse prostaglandin E receptor EP₃ subtype. *J. Biol. Chem.*, **267**, 6463-6466.
5. Honda, A., Sugimoto, Y., Irie, A., Narumiya, S. & Ichikawa, A. (1993) Cloning and expression of a cDNA for mouse prostaglandin E receptor EP₂ subtype. *J. Biol. Chem.*, **268**, 7759-7762.
6. Watabe, A., Sugimoto, Y., Honda, A., Irie, A., Namba, T., Negishi, M., Ito, S., Narumiya, S. & Ichikawa, A. (1993) Cloning and expression of cDNA for a EP₁ subtype of prostaglandin E receptor. *J. Biol. Chem.*, **268**, 20175-20178.
7. Namba, T., Sugimoto, Y., Negishi, M., Irie, A., Ito, S., Ichikawa, A. & Narumiya, S. (1993) Alternative splicing of C-terminal tail of prostaglandin E receptor subtype EP₃ determines G-protein specificity. *Nature*, **365**, 166-170.
8. Sugimoto, Y., Hasumoto, K., Namba, T., Irie, A., Katsuyama, M., Negishi, M., Kakizuka, A., Narumiya, S. & Ichikawa, A. (1994) Cloning and

- expression of a cDNA for mouse prostaglandin F receptor. *J Biol Chem.*, **269**, 1356-1360.
9. Namba, T., Oida, H., Sugimoto, Y., Kakizuka, A., Negishi, M., Ichikawa, A. & Narumiya, S. (1994) cDNA cloning of a mouse prostacyclin receptor. *J. Biol Chem.*, **269**, 9986-9992.
 10. Sugimoto, Y., Namba, T., Shigemoto, R., Negishi, M., Ichikawa, A. & Narumiya, S. (1994) Distinct cellular localization of mRNAs for three subtypes of prostaglandin E receptor in kidney. *Am. J. Physiol.*, **266**, F823-F828.
 11. Hirata, M., Kakizuka, A., Aizawa, M., Ushikubi, F. & Narumiya, S. (1994) Molecular characterization of a mouse prostaglandin D receptor and functional expression of the cloned gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **91**, 11192-11196.
 12. Coleman, R.A., Smith, W.L. & Narumiya, S. (1994) International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution and structures of the receptors and their subtypes. *Pharmacol. Rev.*, **46**, 205-229.
 13. Oida, H., Namba, T., Sugimoto, Y., Ushikubi, F., Ohishi, H., Ichikawa, A. & Narumiya, S. (1995) *In situ* hybridization studies of prostacyclin receptor mRNA expression in various mouse organs. *Br. J. Pharmacol.*, **116**, 2828-2837.
 14. Murata, T., Ushikubi, F., Matsuoka, T., Hirata, M., Yamasaki, A., Sugimoto, Y., Ichikawa, A., Aze, Y., Tanaka, T., Yoshida, N., Ueno, A., Ohishi, S. & Narumiya, S. (1997) Altered pain perception and inflammatory responses in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature*, **388**, 678-682.
 15. Sugimoto, Y., Yamasaki, A., Segi, E., Tsuboi, K., Aze, Y., Nishimura, T., Oida, H., Yoshida, N., Tanaka, T., Katsuyama, M., Hasumoto, K., Murata, T., Hirata, M., Ushikubi, F., Negishi, M., Ichikawa, A. & Narumiya, S. (1997) Failure of parturition in mice lacking the prostaglandin F receptor. *Science*, **277**, 681-683.
 16. Kiriyaama, M., Ushikubi, F., Kobayashi, T. & Narumiya, S. (1997) Ligand binding specificities of the eight types and subtypes of the mouse prostanoid receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Br. J. Pharmacol.*, **122**, 217-224.
 17. Ushikubi, F., Sugimoto, Y., Murata, T., Matsuoka, T., Kobayashi, T., Segi, E., Hizaki, K., Ichikawa, A., Tanaka, T., Yoshida, N. & Narumiya, S. (1998) Impaired febrile response in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP3. *Nature*, **395**, 281-284.
 18. Narumiya, S., Sugimoto, Y. & Ushikubi, F. (1999) Prostanoid receptors: structures, properties and functions. *Physiol. Rev.* **79**, 1193-1226.
 19. Hizaki, H., Segi, E., Sugimoto, Y., Hirose, M., Saji, T., Ushikubi, F., Matsuoka, T., Noda, Y., Tanaka, T., Yoshida, N., Narumiya, S. & Ichikawa, A. (1999) Abortive expansion of the cumulus and impaired fertility in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP2. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **96**, 10501-10506.
 20. Matsuoka, T., Hirata, M., Tanaka, H., Takahashi, Y., Murata, T., Kabashima, K., Sugimoto, Y., Kobayashi, T., Ushikubi, F., Aze, Y., Yoshida, N., Honda, Y., Nagai, H. & Narumiya, S. (2000) Prostaglandin D₂ as a mediator of allergic asthma. *Science*, **287**, 2013-2017.
 21. Yoshida, K., Oida, H., Kobayashi, T., Maruyama, T., Tanaka, M., Katayama, T., Yamaguchi, K., Segi, E., Tsuboyama, T., Matsushita, M., Ito, K., Ito, Y., Sugimoto, Y., Ushikubi, F., Ohuchida, S., Kondo, K., Nakamura, T. & Narumiya, S. (2002) Stimulation of bone formation and prevention of bone loss by prostaglandin E EP4 receptor activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 4580-4585.
 22. Kabashima, K., Saji, T., Murata, T., Nagamachi, M., Matsuoka, T., Segi,

- E., Tsuboi, K., Sugimoto, Y., Kobayashi, T., Miyachi, Y., Ichikawa, A. & Narumiya, S. (2002) The prostaglandin receptor EP4 suppresses colitis, mucosal damage and CD4 cell activation in the gut. *J. Clin. Invest.*, **109**, 883-893.
23. Matsuoka, Y., Furuyashiki, T., Bito, H., Ushikubi, F., Tanaka, Y., Kobayashi, T., Muro, S., Satoh, N., Kayahara, T., Higashi, M., Mizoguchi, A., Shichi, H., Fukuda, Y., Nakao, K. & Narumiya, S. (2003) Impaired adrenocorticotrophic hormone response to bacterial endotoxin in mice deficient in prostaglandin E receptor EP1 and EP3 subtypes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **100**, 4132-4137.
24. Kabashima, K., Sakata, D., Nagamachi, M., Miyachi, Y., Inaba, K. & Narumiya, S. (2003) Prostaglandin E₂/EP4 signaling facilitates initiation of skin immune response by regulating Langerhans cell migration and maturation. *Nature Med.*, **9**, 744-749.
25. Kabashima, K., Murata, T., Tanaka, H., Matsuoka, T., Sakata, D., Yoshida, N., Katagiri, K., Kinashi, K., Miyasaka, M., Nagai, H., Ushikubi, F. & Narumiya, S. (2003) Thromboxane A₂ modulates dendritic cell-T cell interaction and regulates acquired immunity. *Nature Immunol.*, **4**, 694-701.
26. Kobayashi, T., Tahara, Y., Matsumoto, M., Iguchi, M., Sano, H., Murayama, T., Arai, H., Oida, H., Yurugi-Kobayashi, T., Yamashita, J.K., Katagiri, H., Majima, M., Yokode, M., Kita, T. & Narumiya, S. (2004) Roles of thromboxane A₂ and prostacyclin in the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J. Clin. Invest.*, **114**, 784-794.
27. Kunikida, T., Yamane, H., Segi, E., Matsuoka, T., Sugimoto, Y., Tanaka, S., Tanaka, H., Nagai, H., Ichikawa, A. & Narumiya, S. (2005) Suppression of allergic inflammation by prostaglandin E receptor subtype EP3. *Nature Immunol.*, **6**, 524-531.
28. Takayama, K., Yuhki, K. I., Ono, K., Fujino, T., Hara, A., Yamada, T., Kuriyama, S., Karibe, H., Okada, Y., Takahata, O., Taniguchi, T., Iijima, T., Iwasaki, H., Narumiya, S. & Ushikubi, F. (2005) Thromboxane A₂ and prostaglandin F_{2α} mediate inflammatory tachycardia. *Nature Med.* **11**, 562-566.
29. Matsuoka, Y., Furuyashiki, T., Yamada, K., Nagai, T., Bito, H., Tanaka, Y., Kitaoka, S., Ushikubi, F., Nabeshima, T. & Narumiya, S. (2005) Prostaglandin E receptor EP1 controls impulsive behavior under stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **102**, 16066-16071.
30. Honda, T., Segi-Nishida, E., Miyachi, Y. & Narumiya, S. (2006) Prostacyclin-IP signaling and prostaglandin E₂/EP2/EP4 signaling both mediate arthritic inflammation in mouse collagen-induced arthritis. *J. Exp. Med.*, **203**, 325-335.