京都大学	博士（医学）	氏　名	Kitipong Soontrapa
論文題目	Prostaglandin E2-prostaglandin E receptor subtype 4 (EP4) signaling mediates UV irradiation-induced systemic immunosuppression. (プロスタグランジンE_2-プロスタグランジンE受容体サブタイプ４（EP4）シグナリングはUV照射誘導全身免疫抑制を仲介する)		

（論文内容の要旨）

紫外線(UVB)による免疫抑制作用は、様々な皮膚疾患への治療へと臨床応用されている一方、その免疫抑制作用により皮膚がんの誘因にもなっており、そのメカニズムの詳細な解明は重要な課題である。一方、プロスタグランジンE2(PGE_2)は生理活性を持つ脂質であり、４種類のPGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）を介しその作用を発揮する。これまでに、紫外線照射により皮膚局所に多量のPGE2 が産生されること、PGE2 の合成を阻害するシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害剤が紫外線誘発免疫抑制を消失させることが報告されており、PGE2 の免疫抑制誘導への関与が示唆されていたが、その詳細な役割は不明であった。

本研究は、PGE受容体欠損マウス及び受容体選択的阻害剤を、マウス紫外線誘導免疫抑制モデルに適応し、これらの問題について検討した。EP1、EP2 及びEP3 受容体欠損マウスにおいては紫外線誘導免疫抑制は野生型マウスと同等に生じたが、EP4 選択的阻害剤を投与されたマウスでは、コントロールマウスと比較し紫外線誘導免疫抑制が有意に障害されていた。逆に、EP4 選択的作動薬を投与したマウスでは、紫外線誘導免疫抑制が回復し、PGE_2-EP4 シグナリングが紫外線誘導免疫抑制に促進的作用を果たしていることが明らかとなった。紫外線誘導免疫抑制には制御性T細胞(Treg)が重要な役割を果たしていることが知られているが、EP4 選択的阻害薬の投与により、末梢リンパ節中のTregの数は有意に低下した。また、紫外線照射によるTregの増加は、表皮角化細胞のRANKL（Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand）の発現及びそれによって誘導されるDEC205 陽性皮膚樹状細胞が関与していることが知られているが、EP4 選択的阻害薬の投与により、表皮角化細胞でのRANKLの発現及びDEC205 陽性皮膚樹状細胞数は有意に低下した。すなわち、PGE2はEP4 受容体を介して表皮角化細胞のRANKL発現を促進することで、紫外線照射に伴うTregの誘導を促し、紫外線誘導免疫抑制に促進的作用を果たしていることが明らかとなった。

（論文審査の結果の要旨）

紫外線の免疫抑制作用は、皮膚発がんの誘因にもなっており、そのメカニズム解明は重要である。生理活性脂質であるプロスタグランジンE_2(PGE_2)は、４種類のPGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）を介しその作用を発揮する。紫外線照射により皮膚局所に多量のPGE_2が産生されること、PG合成阻害作用をもつ非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)が紫外線誘発免疫抑制を消失させることがこれまで報告されており、PGE_2の紫外線による免疫抑制への関与が示唆されていたが、その詳細は不明であった。

申請者は、各PGE受容体の欠損マウスと選択的阻害薬をマウス紫外線誘発免疫抑制モデルに供し、この問題について検討した。その結果、EP4 選択的阻害薬の投与で紫外線誘発免疫抑制が有意に阻害され、逆にEP4 選択的作動薬投与によりNSAIDによる紫外線誘発免疫抑制の消失が回復することから、PGE_2-EP4 経路が紫外線誘発免疫抑制を促進していることを示した。更に、EP4 選択的阻害薬の投与により支配下リンパ節の制御性T細胞(Treg)数は低下し、このTreg誘導に重要である表皮角化細胞のRANKLの発現及びDEC205 陽性皮膚樹状細胞の有意な低下を認めた。このことから、紫外線照射で産生されるPGE_2がEP4 受容体を介して表皮角化細胞のRANKL発現を促進してTregの誘導を促し、免疫抑制に働いていることが明らかとなった。

以上の研究は紫外線誘発免疫抑制のメカニズムを解明したもので、免疫薬理学に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成２４年１２月１８日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降