

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	岩 田 良 佳
論文題目	The inhibitory effects of Orengedokuto on inducible PGE2 production in BV-2 microglial cells （ミクログリア細胞株 BV-2 細胞における誘導性 PGE2 産生に対する黄蓮解毒湯の阻害効果）		
（論文内容の要旨）			
近年の研究によって、アルツハイマー病やパーキンソン病、敗血症性脳症などの多岐にわたる病態に脳内における神経炎症が関与していることが強く示唆されている。この神経炎症には、プロスタグランジン（PG）E2 やサイトカインといった炎症促進性・組織傷害性メディエーターの活性化ミクログリアからの放出が関与していることが報告されており、ミクログリアを標的とした治療法の開発に期待が寄せられている。黄蓮解毒湯（Orengedokuto : OGT）は炎症性疾患の治療に用いられてきた漢方薬で、PGE2 産生に影響を及ぼすことが報告されている。しかし、細胞種により異なる作用が示されており、ミクログリアに関してはその作用についてまだ明らかになっていない。そこで本研究では、ミクログリア細胞株である BV-2 細胞を用いて、OGT が PGE2 産生に与える効果について検討を行った。 まず、リポポリサッカライド（lipopolysaccharide : LPS）で BV-2 細胞に炎症刺激を加え、PGE2 産生が誘導されることを確認した。次に、PGE2 産生に OGT が与える効果について ELISA を用いて検討を行った。OGT は LPS 刺激による PGE2 産生を用量依存性に有意に抑制した。OGT を構成する生薬であるオウゴン・オウレン・サンシシ・オウバクについても検討を行った。4 要素のうち、オウゴン・オウレン・オウバクで LPS 刺激による PGE2 産生誘導の抑制を認めた。続いて、OGT の PGE2 産生抑制機序の検討を行った。アラキドン酸から PGE2 への生合成にはシクロオキシゲナーゼ（COX）が関与する。このため、COX-1、COX-2 の発現に OGT が与える効果を検証した。OGT は LPS 刺激による COX-2 産生誘導を、転写レベルでも翻訳レベルでも抑制しなかった。また、OGT は LPS 投与下における COX-1 発現を抑制しなかった。COX 阻害アッセイを用いて COX 酵素活性についても検証したが、一貫した酵素活性阻害効果は認めなかった。以上から、OGT の PGE2 産生阻害作用は、COX 非依存性の機構によるものであることが示唆された。さらに、ミクログリア以外の脳 PGE2 産生源として報告されているアストロサイトに対する OGT の作用についても検討を行った。OGT はマウス由来初代培養アストロサイトにおける LPS 刺激による PGE2 産生を有意に抑制した。しかし、その抑制作用は BV-2 細胞ほど顕著ではなかった。最後に、OGT の PGE2 産生阻害作用がマウス脳においても認められるかどうか検証を行った。8 週齢の BALB/cCrSlc 雄マウスに前処置として 4 日間 OGT を経口投与した後、LPS 腹腔内投与で全身性炎症刺激を加え、24 時間後の脳 PGE2 量を測定した。BV-2 細胞と同様、OGT は脳の PGE2 産生誘導を有意に抑制した。 本研究ではミクログリア細胞株およびマウス脳において、OGT が LPS 刺激下での PGE2 産生を阻害することを明らかにした。OGT の PGE2 産生阻害作用の機序としては、COX 非依存性の機構が示唆された。これらの結果は、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）と異なり、OGT が消化管などに影響を与えずに脳内の PGE2 産生を抑制できる可能性を示唆するものである。以上から、OGT のミクログリアに対する PGE2 産生阻害作用は、神経炎症性疾患や神経変性疾患に対する新たな治療戦略として期待される。			

(論文審査の結果の要旨)			
近年の研究によって、神経変性疾患や敗血症性脳症などの多岐にわたる病態に脳内における神経炎症が関与していることが強く示唆されている。この神経炎症には、プロスタグランジン (PG) E2 を含む炎症性メディエーターの活性化ミクログリアからの放出が関与していることが報告されている。漢方薬の黄蓮解毒湯 (Orengedokuto : OGT) は PGE2 産生に影響を及ぼすことが報告されているが、ミクログリアに対する作用については不明である。本研究では、ミクログリア細胞株を用いて OGT の PGE2 産生に対する効果を検討した。OGT は LPS 刺激による PGE2 産生を用量依存性に抑制した。OGT は COX の発現にも酵素活性にも影響せず、PGE2 産生阻害作用は COX 非依存性であることが示唆された。マウス由来初代培養アストロサイトにおいても、OGT は LPS 刺激による PGE2 産生を抑制した。また、OGT で前処置したマウスに全身性炎症刺激を加えたところ、OGT は脳の PGE2 産生を抑制した。これらの結果は、OGT が脳内における過剰な PGE2 産生を抑制し、脳内 PGE2 の増加が認められる疾患において治療効果を有する可能性を示唆している。以上の研究は、ミクログリアに対する OGT の作用解明に貢献し、神経変性疾患や神経炎症性疾患、精神疾患などに対する新たな治療法の確立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、令和 6 年 4 月 15 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			