

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	江 崎 善 保
論文題目	Dual roles of PGE2-EP4 signaling in mouse experimental autoimmune encephalomyelitis. (マウス実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルで、PGE2-EP4 シグナルは二相性に作用を発揮する)		
(論文内容の要旨)			
実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)は、多発性硬化症(MS)の動物モデルとして中枢神経系の自己免疫炎症を解析する場合に頻用される。MSは若年者に好発する炎症性の中枢神経系病変であり、中枢神経系の脱髄、細胞浸潤および軸索の脱落を特徴とし、明確な原因は不明であるがリンパ球を中心とした自己免疫機序により発症すると考えられている。MS患者では脳脊髄液中のプロスタグランジン (PG) 濃度が上昇している事が知られているが、その病態生理における役割は不明であった。PGにはPGD₂、PGE₂、PGF_{2α}、PGI₂およびトロンボキサンA₂などの種類があり、生体膜リン脂質由来アラキドン酸からシクロオキシゲナーゼと各PG特異的合成酵素により生成される。PGD₂、PGE₂、PGF_{2α}、PGI₂およびトロンボキサンA₂は各々特異的なG蛋白共役型受容体、すなわちDP, EP, FP, IP, TPに結合して作用を発揮し、EPには 4 つのサブタイプEP1, EP2, EP3, EP4 がある。 本研究では、8種類のPG受容体すなわちDP, FP, IP, TP, EP1, EP2, EP3, EP4 各々の欠損マウスおよびEP受容体作動薬と拮抗薬を使用し、EAEにおけるPGの役割について解析した。まず 8 種類の受容体欠損マウスを抗原であるMyelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) で免疫してEAEを発症させたところ、EP4 受容体欠損マウスのみEAE発症が抑制された。そこでEAEにおけるPGE₂-EP4 経路の役割を検討するため、EP4 受容体拮抗薬を免疫期のみ、発症期のみ、あるいは免疫期と発症期の両期に投与した。免疫期のみの投与は対照群と比較して有意にEAE発症を抑制し、EP4 シグナルがEAE発症に関わると考えられているMOG特異的リンパ球の生成を促進することが示唆された。そこで、MOGで免疫したマウスからリンパ節を採取し、リンパ節細胞をMOGで刺激したところ、EP4 受容体拮抗薬を免疫期に投与されたマウス由来のリンパ球では、EAE発症に関わるとされるサイトカインすなわちIFN-γとIL-17 産生が有意に減少していた。この減少効果は、EAEを発症させたEP2 受容体欠損マウスにEP4 受容体拮抗薬を投与した場合により顕著であり、PGE₂-EP4 シグナルはEP2 シグナルと共同でEAEを発症させるリンパ球の分化/増幅を促進することが示唆された。一方、発症期のみにEP4 受容体拮抗薬を投与した場合はEAEの増悪傾向、免疫期と発症期の両期に投与した場合は抑制傾向を示したが、効果は有意ではなかった。この結果は、PGE₂-EP4 シグナルが、EAE発症促進効果に加えて、発症抑制効果を有することを示唆する。 次に、EAE発症期におけるPGE₂の役割を解明するため 4 種類のEP受容体特異的作動薬を発症期に投与すると、EP4 受容体作動薬を投与されたマウスにおいてのみEAE発症が抑制された。しかし麻痺症状を示した後にEP4 受容体作動薬を投与してもEAEの進行は抑制されなかった。このことからPGE₂-EP4 シグナルがMOGによって免疫されたリンパ球が中枢神経に侵入する段階を抑制す			

ることで、EAE発症を抑制する可能性が考えられた。血液脳関門破綻は感作リンパ球が中枢神経に侵入する主な機序であると考えられているが、蛍光色素を使用して血液脳関門透過性を検討すると、EP4 受容体作動薬を発症期に投与されたEAEマウスでは透過性亢進が抑制されていた。この結果からPGE₂-EP4 シグナルが血液脳関門破綻を防ぐことでEAEの発症を抑制していることが明らかとなった。

以上から、EAEにおいて、PGE₂-EP4 シグナルはEP2 シグナルと共同してIFN-γとIL-17 を産生する抗原特異的リンパ球生成を促してEAEの発症を促進する一方、血液脳関門の機能を高めてこれらのリンパ球の中枢神経系への侵入を防御し、EAEの発症を抑制するという二相性の作用を有することが解明された。

(論文審査の結果の要旨)

実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)は、多発性硬化症(MS)の動物モデルである。本研究では、EAE におけるプロスタグランジン(PG)の役割を解析した。

8 種類の PG 受容体欠損マウスのうち、EP4 受容体欠損マウスでのみ EAE の発症が抑制された。EP4 受容体拮抗薬を免疫期に投与する実験から、EP4 シグナルが EAE 発症に関わるとされる抗原特異的リンパ球の生成およびリンパ球の IFN-γ と IL-17 の産生を促進することが示唆された。この結果は、EAE を発症させた EP2 受容体欠損マウスに EP4 受容体拮抗薬を投与した場合により顕著であった。EAE 発症期に 4 種類の EP 受容体特異的作動薬を投与すると、EP4 受容体作動薬を投与されたマウスのみ EAE 発症が抑制された。血液脳関門破綻は感作リンパ球が中枢神経に侵入する主な機序であると考えられているが、蛍光色素で血液脳関門透過性を検討すると、EP4 受容体作動薬を発症期に投与された EAE マウスでは透過性亢進が抑制されていた。

以上から、PGE₂-EP4 シグナルは EP2 シグナルと共同して IFN-γ と IL-17 を産生する抗原特異的リンパ球生成を促して EAE の発症を促進する一方、血液脳関門の機能を高めて EAE の発症を抑制するという二相性の作用を有することが明らかになった。

以上の研究は MS 発症における PG の役割の解明に貢献し、本疾患の新規治療薬の開発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23年5月11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。