

氏 名	かば しま けん じ 栴 島 健 治
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2606 号
学位授与の日付	平 成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	The prostaglandin receptor EP4 suppresses colitis, mucosal damage and CD4 cell activation in the gut に関する研究 (プロスタグランジン受容体 EP4 は腸管における炎症、粘膜損傷、CD4 細胞の活性化抑制を行う)
論文調査委員	(主 査) 教 授 千 葉 勉 教 授 武 藤 誠 教 授 宮 地 良 樹

論 文 内 容 の 要 旨

クローン病や潰瘍性大腸炎からなる炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease: IBD) は慢性かつ難治性の疾患である。これまで IBD 局所における PGE_2 の上昇や、プロスタノイドの産生を阻害する非ステロイド性抗炎症薬の投与による IBD の症状の増悪や再燃が起こることが知られ、プロスタノイドが何らかの役割を果たしていることが推測されていた。

そこで我々はプロスタノイドの役割を検討するために、全 8 種類のプロスタノイド受容体欠損マウスやプロスタノイド受容体選択的薬物をデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) により誘発されるマウス炎症性腸疾患モデルに適用した。野生型マウスではほとんど腸炎を誘発しない低用量の 3 % DSS を全種類の受容体欠損マウスに投与したところ、EP4 受容体欠損マウスにおいてのみ、激しい体重減少、下痢、血便症状が認められた。大腸の外観は、出血性浮腫を呈し、さらに組織所見では、上皮細胞の糜爛、杯細胞の消失や炎症細胞の粘膜下への浸潤といった炎症性腸疾患と類似する所見を呈した。また、高濃度である 7 % DSS を野生型マウスに投与すると激しい腸炎症状を誘発する。この症状は EP4 アゴニスト投与により著明に改善された。

一方、粘膜上皮細胞が PGE_2 を産生し、上皮細胞自身が EP4 受容体を発現していることが知られている。そこで我々は、粘膜バリアー機能における EP4 の役割について検討した。粘膜バリアーが破綻すると、経口投与された FITC-デキストランは腸管腔から血管へ移行する。FITC-デキストランを投与した後の血中の FITC 値は、3 % DSS 投与に加え、EP4 特異的アンタゴニストを投与することにより、著明に増加した。組織所見でも、3 % DSS を投与された EP4 欠損マウスにおいて FITC-デキストランが粘膜下へ強く浸潤していた。また、7 % DSS による腸炎発症後の回復期に EP4 アンタゴニストを投与すると、腸炎の延長が認められた。この時の細胞増殖を BrdU で標識すると、EP4 アンタゴニスト投与により粘膜上皮細胞の増殖が抑制されていた。さらに、DSS 処理により上皮細胞の増殖に関する遺伝子クラスターの発現量が EP4 欠損マウスで低下していることもマイクロアレイにより確認された。以上より、内因性の PGE_2 は EP4 受容体を介して粘膜上皮の再生を促し、粘膜バリアー機能を保持する作用があることが示唆された。

さらに、 PGE_2 が粘膜固有層単核球により産生され、EP4 受容体が粘膜固有層の CD4 陽性 T 細胞などに存在することも知られている。また、CD4 陽性 T 細胞により産生される $\text{IFN-}\gamma$ は炎症性腸疾患におけるメディエーターとして働くことも指摘されている。そこで粘膜固有層単核球を分離培養すると、EP4 アンタゴニスト処理により細胞増殖が亢進した。さらに、LPS やコンカナバリン A で刺激すると、培養液中の $\text{IFN-}\gamma$ や IL-2 は、EP4 アンタゴニスト処置によりさらに増加し、EP4 アゴニスト処置により減少することも明らかになった。従って EP4 が粘膜下固有層における粘膜免疫反応を抑制する作用を有していることを意味する。

以上の結果より、非ステロイド性抗炎症薬による炎症性腸疾患の増悪は PGE_2 -EP4 シグナルの阻害によるものであると考えられる。しかも、そのメカニズムとして、腸管上皮細胞で産生される PGE_2 が腸管上皮自身に存在する EP4 受容体に作用して粘膜バリアー機能を保持し、さらに粘膜固有層において CD4 陽性 T 細胞に存在する EP4 受容体を介して粘膜免

疫反応を抑制することにより炎症性腸疾患をコントロールすることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

炎症性腸疾患（Inflammatory bowel disease: IBD）は慢性かつ難治性の疾患である。これまで IBD 局所における PGE_2 の上昇や、プロスタノイドの産生を阻害する非ステロイド性抗炎症薬の投与による IBD の症状の増悪や再燃が起こることが知られ、プロスタノイドが何らかの役割を果たしていることが推測されていた。

申請者は、全 8 種類のプロスタノイド受容体欠損マウスとプロスタノイド受容体選択的薬物をデキストラン硫酸ナトリウム（DSS）により誘発されるマウス炎症性腸疾患モデルに適用し、プロスタノイドの IBD における役割について解析した。その結果野生型マウスではほとんど腸炎を誘発しない低用量の 3 % DSS 投与により、EP4 受容体欠損マウスにおいてのみ、激しい IBD 所見を得た。さらに申請者は、内因性の PGE_2 が EP4 受容体を介して粘膜上皮の再生を促し、粘膜バリア機能を保持すること、粘膜下固有層における CD4 陽性 T 細胞に存在する EP4 受容体を介して粘膜免疫反応を抑制することを明らかにした。以上の研究は PGE_2 -EP4 シグナルの IBD における新たな生理・病態的意義を明らかにしたもので、粘膜炎症・免疫学の進展と治療への応用発展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15年2月26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。