

京都大学	博士（ 医学 ）	氏 名	中島 沙恵子
論文題目	Prostaglandin I ₂ - IP signaling promotes Th1-differentiation in a mouse model of contact hypersensitivity (プロスタグランジンI ₂ - IP経路はマウス接触皮膚炎モデルにおいてTh1 分化を促進する)		
(論文内容の要旨)			
プロスタノイドはアラキドン酸より合成される生理活性物質であり、生体内でホメオスタシスの維持や免疫調節作用などの多彩な作用を持つ。これらの作用は標的細胞表面にある各プロスタノイドに特異的な受容体を介して発揮されている。プロスタノイドは、プロスタグランジン (PGD、PGE、PGF、PGI) およびトロンボキサン (TXA) より構成され、各々の特異的な受容体はそれぞれDP、EP、FP、IP、TP と名づけられている。 アトピー性皮膚炎や気管支喘息においてプロスタノイドの一つである prostaglandin I₂ (PGI₂) の産生亢進が認められており、PGI₂がアレルギー疾患の病態生理において重要な役割を担うことが示唆されているが、PGI₂の皮膚免疫における詳細な役割は未だ不明であった。そこで、PGI₂受容体 (IP) 欠損マウスを用いて、Thelper1 / T cytotoxic 1 (Th1/Tc1) 型反応の代表である接触過敏反応モデルにおいてPGI₂-IP経路が果たす役割を解析した。 過去の報告において、PGI₂-IP経路はTh1/Th2 のいずれに対しても抑制的に作用するとされていたため、IP欠損マウスにおける接触過敏反応は野生型マウスと比較して増強することが予想された。しかし予想に反して、IP欠損マウスにおける接触過敏反応は野生型マウスと比較して著明に減弱していた。さらに、感作5日目の所属リンパ節におけるCD4およびCD8陽性 effector T細胞数はIP 欠損マウスにおいて野生型と比較して有意に減少していた。一方、皮膚樹状細胞の遊走・成熟能に差は認めなかった。このことからPGI₂-IP経路は接触過敏反応の感作相においてT細胞の分化に何らかの形で作用していると推測された。 そこで、「所属リンパ節において、抗原刺激により活性化・遊走した樹状細胞からPGI₂が産生され、ナイーブT細胞が発現する受容体IPに作用し、T細胞のTh1/Tc1 文化を促進する」という仮説を立て、mRNAレベルで種々の細胞におけるCOX2、PGI₂合成酵素 (PGIS)、IPの発現を検討した。その結果、樹状細胞がCOX2、PGISを発現する一方、T細胞はそれらを発現していなかった。また、IPは樹状細胞・T細胞のいずれにも発現していた。前述の仮説をさらに検証するため、Th1/Tc1 分化に対するIP agonistの作用を<i>in vitro</i>で検討した。CD4陽性細胞をTh1分化条件で培養し、IP agonistを添加すると、interferon (IFN) -γ陽性細胞数が濃度依存的に増加した。			

同様の現象が Tc1 分化においても認められた。逆に、CD4 陽性細胞を Th2 分化条件で培養し、そこに IP agonist を添加すると、IP agonist の濃度依存的に IL-4 陽性細胞数は減少した。これらの結果から、IP を介するシグナルはナイーブ T 細胞の Th1/Tc1 方向へ分化を促進し、Th2 への分化を抑制することが示唆された。さらには CD4 陽性細胞を Th1 分化条件で培養し、そこに cAMP agonist およびprotein kinase A (PKA) agonist 添加すると IFN-γ 陽性細胞数が有意に増加すること、cAMP inhibitor を添加すると有意に減少することが確認された。 以上の結果から、PGI₂-IP経路が、Th1/Tc1 皮膚炎モデルとされている接触過敏反応においてはcAMP-PKA経路を介してTh1/Tc1 型反応に対して促進的に作用することが示された。 (論文審査の結果の要旨) 本論文は、プロスタグランジンI₂ (PGI₂) が皮膚免疫に果たす役割を、PGI₂受容体 (IP) 欠損マウスとマウス接触過敏反応モデルを用いて検討したものである。 IP欠損マウスにおける接触過敏反応は野生型マウスと比較して著明に減弱していた。さらに、感作5 日目の所属リンパ節におけるCD4 およびCD8 陽性 effector T細胞数はIP 欠損マウスにおいて野生型と比較して有意に減少していた。一方で、皮膚樹状細胞の遊走・成熟能に差は認めなかった。以上より、PGI₂-IP経路は、接触過敏反応の感作相においてT細胞の分化に何らかの形で作用していると推測した。 試験管内ではPGI₂-IPを介するシグナルは、Th1/Tc1 分化を促進する一方、Th2 分化を抑制した。更にcyclic AMP (cAMP) およびprotein kinase A (PKA) 作動薬はTh1 分化を促進すること、逆にcAMP 阻害薬はTh1 分化を抑制することを確認した。 以上から本論文は、PGI₂-IP経路が、Th1/Tc1 皮膚炎モデルとされている接触過敏反応においては、cAMP-PKA経路を介してTh1/Tc1 型反応を促進することを明らかにした。 本研究は皮膚免疫においてPGI₂が果たす役割の解明に貢献するだけでなく、PGI₂をはじめとするプロスタグランジンの皮膚免疫機構に及ぼす作用の解明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 2 月 21 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			