

|             |                                                                                                                                      |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名         | くに かつとも のり<br>國 方 友 紀                                                                                                                |
| 学位(専攻分野)    | 博 士 (医 学)                                                                                                                            |
| 学 位 記 番 号   | 医 博 第 2903 号                                                                                                                         |
| 学位授与の日付     | 平 成 17 年 7 月 25 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 脳 統 御 医 科 学 系 専 攻                                                                                                          |
| 学 位 論 文 題 目 | Suppression of allergic inflammation by the prostaglandin E receptor<br>subtype EP3<br>(PGE <sub>2</sub> -EP3 経路を介したアレルギー炎症抑制作用について) |
| 論文調査委員      | (主 査)<br>教 授 坂 口 志 文    教 授 湊    長 博    教 授 宮 地 良 樹                                                                                  |

### 論 文 内 容 の 要 旨

プロスタノイドは生体内の種々の刺激に応じてアラキドン酸から生成される生理活性物質であり、アラキドン酸からシクロオキシゲナーゼ (COX) 及び各種合成酵素の働きにより TXA<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> が合成される。これまで、当研究室では、PGD<sub>2</sub> が DP 受容体を介してアレルギー喘息の発症に寄与していることを明らかにしており、現在では、肥満細胞から放出される PGD<sub>2</sub> がアレルギーの発症において重要な役割を果たしていることが広く認知されるまでになった。

しかしながら一方で、成人喘息患者の約10%において、COX の酵素活性を阻害する非ステロイド系抗炎症薬を処置する事により喘息発作が誘発されることが知られており、また、COX 欠損マウスにおいてもアレルギー喘息の亢進が認められることが報告されている。この事は、プロスタノイドにはアレルギー促進性の PGD<sub>2</sub> と、逆に抗アレルギー作用を有するその他のプロスタノイドが存在する事を示唆するものである。

PGE<sub>2</sub> が肺において好酸球浸潤を抑制するという報告があることから、本研究では、喘息反応抑制性に働くプロスタノイドとして PGE<sub>2</sub> に着目し、その効果についての解析を行った。

まず、各 PGE 受容体欠損マウスを用いてアレルギー喘息モデルを作製し、抗原最終吸入24時間後の気管支肺胞洗浄液中の炎症性細胞数について検討を行ったところ、EP3 受容体欠損マウスにおいてのみ、野生型と比較して有意な炎症性細胞数の増加が認められた。また、野生型マウスに EP3 作動薬を処置することにより、アレルギー喘息抑制効果が認められた。

次に、EP3 の作用機序について検討を行うために、EP3 作動薬の投与タイミングを変えて比較検討を行った。その結果、EP3 作動薬を抗原チャレンジの30分前に投与した群において若干の抑制効果が認められ、一方、3 時間後のみに投与した群においては有意な喘息反応抑制効果が認められた。

即時型のアレルギー反応においては肥満細胞からのケミカルメディエーターの放出が重要な役割を担っているため、抗原感作肺を用いて実験を行ったところ、EP3 作動薬の処置により、肺組織からのケミカルメディエーターの放出が有意に抑制される事が明らかとなった。さらに、DNA microarray を用いて遺伝子発現変化について検討を行ったところ、抗原吸入により、TARC や eotaxin 等、喘息との関連性が示唆されているケモカインの遺伝子発現の増加が認められ、この増加は EP3 作動薬処置群においては有意に抑制されている事が明らかとなった。加えて、マウスの肺における EP3 受容体の発現部位の同定を行った所、上記のケモカインの産生部位と同じく、気道上皮細胞においてその発現が認められた。

以上の結果をもとに、PGE<sub>2</sub>-EP3 経路がアレルギー反応抑制性に働いている事を明らかにし、その作用機序として、PGE<sub>2</sub> は肥満細胞および気道上皮細胞上の EP3 受容体に作用し、肥満細胞からのケミカルメディエーターの放出および気道上皮細胞におけるケモカインの産生を抑制することによりアレルギー抑制効果を発揮するという機序について示唆した。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

Suppression of allergic inflammation by the prostaglandin E receptor subtype EP3.

(PGE<sub>2</sub>-EP3 経路を介したアレルギー炎症抑制作用について)

プロスタノイドはアラキドン酸からシクロオキシゲナーゼ (COX) を介して産生される生理活性物質の総称で各種プロスタグランジン (PG) とトロンボキサンを含む。COX を阻害する非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) が一般にアレルギーを抑制しないことから、従来これら物質はアレルギーに関与しないとされていた。一方、最近、PG の一つ、PGD<sub>2</sub> がアレルギーの伝達に働くことが見いだされ、NSAID が成人喘息患者の約10%で発作を誘発することも知られている。これらの結果は、プロスタノイドにはアレルギー促進性と抑制性の両経路が存在する事を示唆すると考えられる。本研究で、申請者は、卵白アルブミン誘発喘息をモデルとして、PGE 受容体各サブタイプを欠損したマウスおよびこれらに特異的な作動薬を用い、抑制経路を検討した。その結果、EP3 受容体欠損マウスで野生型と比べアレルギー炎症の有意な亢進を、EP3 作動薬投与で有意な抑制を認めた。また、EP3 作動薬が、抗原感作肺からの伝達物質放出を阻害し、ケモカインなどアレルギー関連遺伝子の発現を抑制することを明らかにした。さらに、EP3 受容体がケモカイン産生のある気道上皮に発現すること、EP3 作動薬が抗原暴露 3 時間後に投与しても有効であることも明らかにした。これらの結果は、PGE<sub>2</sub>-EP3 受容体がアレルギーのフィードバック抑制に働いていることを明らかとし、これを利用した EP3 作動薬のアレルギー治療薬として可能性を示したものである。

以上の研究はアレルギー炎症での PG の役割の解明に貢献し、アレルギー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のあるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成17年 6 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した諮問を受け、合格と認められたものである。