

氏 名	まつおかとしゆき 松岡俊行
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2254 号
学位授与の日付	平成 12 年 3 月 23 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 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Prostaglandin D ₂ as a mediator of allergic asthma に関する研究 (アレルギー性喘息のメディエーターとしてのプロスタグランジン D ₂)

論文調査委員 (主 査)
教 授 中畑龍俊 教 授 宮地良樹 教 授 本田孔士

論 文 内 容 の 要 旨

アレルギー性喘息は TH2 型のサイトカインを産生する T 細胞の増殖によりおこる病気であり、好酸球の浸潤や気道の過敏性亢進により特徴付けられる。IgE は即時型アレルギーの基本原因となるものであり、IgE を介した肥満細胞の活性化がアレルギー性喘息発症の引き金となる。プロスタグランジン (PG) D₂ はこの肥満細胞活性化の際に、肥満細胞から大量に放出されることが知られているが、その作用については分かっていなかった。PGD₂ のアレルギー反応における役割を明らかにする目的で、PGD 受容体欠損マウスを作製し、このマウスに卵白アルブミン (ovalbumin: OVA) により誘発される喘息モデルを用いて検討した。

PGD 受容体欠損マウスの作製は、PGD 受容体遺伝子第二エクソンに Neo 遺伝子を順方向に挿入したものをターゲッティングベクターとして用いて行った。ターゲッティングベクターを ES 細胞に導入後、相同組換えを起こしたクローンを Blastocyst に注入しキメラマウスを得た。キメラマウスを交配することにより、PGD 受容体対立遺伝子の一方のみを欠損したヘテロマウスを得た。これらヘテロマウス同士の交配によりホモ接合体を得た。ホモマウスは、外観、内臓、骨格の発育、繁殖等に異常を認めなかった。

PGD₂ のアレルギー反応における役割を明らかにする目的で、PGD 受容体欠損マウスに OVA 誘発喘息モデルを用いて検討した。マウスを 0 日目、12 日目に OVA 50 µg の腹腔内投与で免疫後、22 日目、26 日目、30 日目に OVA (10 mg/ml) を 30 分間吸入感作した。血清中 IgE 量の経時変化、31 日目の気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の炎症細胞数、サイトカイン量、及びアセチルコリンに対する気道反応性について検討した。

総 IgE 量及び OVA 特異的 IgE 量はいずれも、野生型マウスおよび PGD 受容体欠損マウスで同程度の増加を認めた。抗原吸入によりアレルギー反応を惹起すると、野生型マウスにおいて BALF 中炎症細胞数の著明な増加を認めたのに対し、PGD 受容体欠損マウスの細胞数増加は非常に穏やかであり、野生型マウスのものと比較し有意に減少していた。この状態で認められた炎症細胞の大部分は好酸球であったが、PGD 受容体欠損マウスでは好酸球数も激減していた。また TH2 サイトカインである IL-4、IL-13、IL-5 も PGD 受容体欠損マウスでは野生型マウスのものと比較し有意に減少していた。アセチルコリンに対する気道反応性については、野生型マウスで OVA 吸入により気道反応性の亢進を認めるのに対し、PGD 受容体欠損マウスでは気道反応性の亢進がまったく認められなかった。

次に、肺での PGD 受容体の発現を Northern blotting および抗 PGD 受容体抗体を用いて解析した。Northern blotting 解析の結果、抗原吸入により肺における PGD 受容体 mRNA の発現が上昇することが示された。また抗 PGD 受容体抗体を用いた解析の結果、気管支上皮及び肺胞上皮において PGD 受容体の発現が誘導されることが示された。これらの結果から、この喘息モデルにおいて PGD₂ が気管支上皮及び肺胞上皮に誘導される PCD 受容体を介して TH2 型の反応を増強し、その結果気道反応性が亢進されることが示唆された。

この研究から、PGD₂ が喘息のメディエーターとして作用することが示された。アレルギー性鼻炎や蕁麻疹などの他のア

アレルギー疾患においても PGD_2 が産生されることより、 PGD_2 がアレルギー反応増強因子として働く可能性が示唆される。 PGD 受容体は新しいアレルギー治療薬のターゲットとして期待される。

論文審査の結果の要旨

アレルギー性喘息は TH2 型サイトカインを産生する T 細胞の増殖によりおこる病気であり、好酸球の浸潤や気道の反応性亢進により特徴付けられる。この病気は、しばしば IgE を介した肥満細胞の活性化により引き起される。プロスタグランジン (PG) D_2 はこの肥満細胞活性化の際に、肥満細胞から大量に放出されることが知られていたが、その作用については分かっていなかった。 PGD_2 のアレルギー反応における役割を明らかにする目的で、 PGD 受容体欠損マウスを作製し、卵白アルブミンにより誘発される喘息モデルを用いて検討した。

血清中 IgE 量は、野性型マウスおよび PGD 受容体欠損マウスで同程度の増加を認めた。一方、抗原吸入によりアレルギー反応を惹起すると、野性型マウスにおいて気管支肺胞洗浄液中の TH2 サイトカイン量、及び炎症細胞数の著明な増加を認めたのに対し、 PGD 受容体欠損マウスの増加は非常に穏やかであり、野性型マウスのものと比較し有意に減少していた。さらに、 PGD 受容体欠損マウスでは気道反応性の亢進も全く認められなかった。

この研究から PGD_2 が喘息のメディエーターとして作用することが示された。他のアレルギー疾患においても PGD_2 が産生されることより、 PGD_2 がアレルギー反応増強因子として働く可能性が示唆される。 PGD 受容体は新しいアレルギー治療薬のターゲットとして期待される。

以上の研究は、これまで全く不明であった PGD_2 のアレルギー反応における役割の解明に貢献し、医学および創薬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 12 年 3 月 1 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。