

京都大学	博士（医学）	氏 名	古屋敷 美野子
論文題目	Facilitation of Th1-mediated immune response by prostaglandin E receptor EP1 (プロスタグランジン E 受容体 EP1 による Th1 型免疫反応の促進)		
(論文内容の要旨)			
プロスタグランジン E₂ (PGE₂) はアラキドン酸からシクロオキシゲナーゼとプロスタグランジン E 合成酵素 (PGES) との特異的な酵素反応により産生される生理活性脂質であり、外界からの種々の刺激に伴い産生される。PGE₂はEP1,EP2,EP3,EP4 という 4 種類の特異的受容体サブタイプのいずれかを介して働くことで、発熱、痛み、血管収縮など多彩な生理作用に関与している。PGE₂の免疫系における役割については、<i>in vitro</i> でEP2やEP4を介してT細胞のTh1 分化を抑制するなどの報告があるが、EP1 を介した作用についてはこれまでほとんど知られていなかった。 本研究では、EP1 欠損マウス及びEP1 選択的アゴニスト、アンタゴニストを用い、免疫系での EP1 の役割を解明した。免疫系での EP1 の役割を解析するため、免疫モデルの一つである接触皮膚炎モデルを EP1 欠損マウスに適用し、その表現系を野生型マウスと比較した。このモデルでは 0 日目にマウス腹部に DNFB と呼ばれるハプテンを塗布した後 (感作)、5 日目に同一ハプテンを耳介部に塗布することで (惹起) 24 時間をピークとした耳介腫脹が起こるため、これを指標として免疫反応を評価する。この反応は Th1 型有意な反応と考えられている。このモデルで EP1 欠損マウスは野生型マウスと比べて有意な免疫反応の減弱を示した。EP1 欠損マウスで見られた表現系は野生型マウスに EP1 アンタゴニストを投与することでも再現され、特に感作段階での EP1 アンタゴニストの投与が免疫反応の減弱に繋がることが明らかとなった。EP1 欠損マウスで見られた免疫反応の減弱の原因を探るため、DNFB 感作後のマウスからリンパ節を摘出し細胞のプロファイルを解析した。その結果、CD4⁺T 細胞数、CD8⁺T 細胞数、B 細胞数及び感作抗原に対するリンパ節細胞の反応性は野生型マウス由来と EP1 欠損マウス由来とで差が無いものの、Th1 型サイトカインである IFN-γ の産生は EP1 欠損マウス由来細胞で有意に減弱していた。さらに Th1 型細胞特異的な蛋白質である T-bet の発現も EP1 欠損マウス由来細胞で減少していた。これらの結果は、感作後のリンパ節で起こる Th1 分化が EP1 欠損マウスで減弱していることを示唆するが、実際にハプテン感作後の野生型及び EP1 欠損マウスリンパ節から T 細胞を分離し、それぞれ野生型のレシピエントマウスに養子移植した後、レシピエントマウスで免疫反応を惹起すると EP1 欠損 T 細胞を移入したマウスでは野生型 T 細胞を移入したマウスと比べ、有意な免疫反応の減弱を示した。逆にハプテン感作後の野生型マウス由来 T 細胞を養子移入した EP1 欠損マウスは野生型マウスの場合と同程度の反応を示した。以上の結果は、PGE₂-EP1 シグナルが生体で免疫感作後に起こる T 細胞の Th1 分化を促進していることを示唆する。Th1 型細胞は TCR 刺激、IL-2、IL-12 の存在下でナイーブ CD4⁺T 細胞から誘導できるが、この系に EP1 アゴニストを添加することでさらなる Th1 型細胞 (IFN-γ 産生細胞) の分化誘導の上昇が認められた。このような EP1 アゴニストの効果は EP1 欠損ナイーブ CD4⁺T 細胞では見られなかった。最後に EP1 の発現及び PGES の発現について検討した。EP1 はナイーブ T 細胞で発現し Th1 分化に伴う発現上昇が見られた。一方、PGES の発現は抗原提示細胞である樹状細胞に強く認められ、ハプテン感作後のマウスリンパ節でも強く誘導されることが明らかとなった。			

（論文審査の結果の要旨） プロスタグランジン(PG)E₂はシクロオキシゲナーゼとPGE合成酵素(PGES)によりアラキドン酸から産生される生理活性物質であり、EP1、EP2、EP3、EP4という4種の受容体を介して、多彩な生理作用を発揮する。免疫系におけるPGE₂の役割については、EP2やEP4によるT細胞のTh1分化抑制が知られてきたが、PG合成阻害薬は必ずしもTh1分化を促進しないことより、他のPG受容体を介したTh1分化促進作用が推測されてきた。 そこで申請者は、EP1に着目し、EP1欠損マウスや受容体選択的薬物を用いてTh1分化における役割を検証した。EP1欠損マウスはTh1型の接触皮膚炎反応が減弱し、さらに、この表現型は、感作時にEP1阻害薬を投与することによっても再現された。また、感作後のEP1欠損マウスからT細胞を分離し、野生型マウスに養子移植したところ、接触皮膚炎応答の減弱を認めた。さらに、EP1欠損マウスでは、感作後のリンパ節細胞におけるIFN-γの産生とT-betの発現が減少していた。一方、mPGES-1とEP1がそれぞれ樹状細胞とT細胞に発現すること、また、EP1アゴニストがin vitroにおいてTh1型の分化誘導を促進したことより、樹状細胞が産生するPGE2がT細胞に存在するEP1に作用してTh1分化を促進させていることが示唆された。 以上の研究は、接触皮膚炎とT細胞分化におけるPGE受容体の役割の解明に貢献し、接触皮膚炎治療における新たな分子標的の解明に寄与した。したがって、本論文は、博士(医学)の学位論文として価値があるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成21年7月21日実施の論文内容とそれに関連した試問をうけ、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			