

審査の結果の要旨

氏名 堀上 大貴

報告文：急性肺傷害は、誤嚥や敗血症などの様々な刺激に続発して発生する急性の呼吸器疾患である。その機構として、炎症刺激が肺組織を傷害することで水腫形成や好中球浸潤を引き起こし、結果として肺機能低下を引き起こすことが知られている。致死率も高く重篤な病気だが、未だに有効な治療法は存在しない。プロスタノイドはアラキドン酸由来の脂質メディエーターであり、炎症誘発因子として知られている。急性肺傷害患者の肺組織でプロスタノイドが検出されたため、シクロオキシゲナーゼ（COX）の阻害が治療戦略として考えられてきた。しかし、COX 阻害の治療効果には統一見解が得られておらず、各プロスタノイドの肺炎病態における詳細な役割を明らかにする必要があるとされてきた。本博士論文では、プロスタノイドの 1 種であるトロンボキサン A₂（TXA₂）とプロスタグランジン D₂（PGD₂）の急性肺傷害における役割を明らかにすることを目的とした研究内容について記述されている。

まず第 1 章では、「急性肺傷害における TXA₂ とその受容体である TP シグナルの役割解明」を目的に行われた研究成果が記述されている。TXA₂ は血小板凝集や血管収縮を引き起こすプロスタノイドとして知られ、トロンボキサン合成酵素（TXS）により産生され、TP 受容体に作用する。TXA₂ は急性肺傷害を悪化させるという報告があるが、その詳細な役割は不明であった。そこで本省で記述されている研究では、3 種類の急性肺傷害モデル（塩酸投与、内毒素とオレイン酸の共投与、内毒素投与）における、TXA₂-TP シグナルの役割が検討されている。その結果、TXA₂-TP シグナルは好中球浸潤ではなく、水腫形成を介して急性肺傷害で見られる肺機能低下を悪化させることを明らかにしている。また、TXA₂ は肺上皮細胞の TXS により産生されることを示した。さらに水腫形成促進作用の詳細な機構を調べた実験では、TP シグナルは血管収縮を介して血流を低下させながらも、内皮細胞バリアを崩壊させることで血管透過性を亢進することも明らかにしている。本結果は、今まで不明だった TXA₂-TP シグナルの急性肺傷害の詳細な悪化機構を明らかにしたものである。また上記結果は、3 種の急性肺傷害モデルにおいて肺組織中の TXA₂ 産生量と水腫形成のレベルが正の相関関係にあることを明らかにすることで、刺激によって TXA₂ の産生量や

症状への影響の違いが存在することも示している。

第 2 章では、「急性肺傷害における L-PGDS 由来 PGD₂ の役割解明」を目的に行われた研究成果について記述されている。PGD₂ は、造血器型プロスタグランジン D 合成酵素 (H-PGDS) とリポカリン型プロスタグランジン D 合成酵素 (L-PGDS) の作用により産生され、DP 受容体と CRTH2 受容体を介してその作用を発揮する。H-PGDS は巨核球やマクロファージに発現し、末梢組織の炎症を低減することが知られている。一方、L-PGDS は中枢神経系に発現し、睡眠誘発を引き起こすことが知られているが、末梢組織への作用は知られていなかった。そこで本博士論文の第 2 章では、塩酸投与による急性肺傷害モデルにおける L-PGDS の役割を H-PGDS の役割と比較検討し、その結果について記述されている。研究の結果として、L-PGDS は H-PGDS と同程度に急性肺傷害を低減させる因子であることを明らかにしている。さらに詳細な検討により、好中球やマクロファージで発現する H-PGDS が好中球浸潤を低減させるとともに、上皮細胞・内皮細胞に発現する L-PGDS が水腫形成を低減させることが示されている。また L-PGDS による水腫形成抑制作用は、DP 受容体を介した内皮バリア強化によるものであることも明らかにしている。本結果は、L-PGDS 由来の PGD₂ が急性肺傷害を低減させる因子であることを示し、今まで中枢系での作用しか分からなかった L-PGDS の末梢組織での作用をはじめ明らかにしたものである。L-PGDS と H-PGDS は同じ PGD₂ を産生する酵素でありながら、産生細胞の違いによって局所的に独立した作用を持つことが示されたことは興味深い。

以上の様に本博士論文では、TXA₂-TP シグナルは急性肺傷害を悪化させ、L-PGDS-PGD₂ は逆に急性肺傷害を改善させることを明らかにしている。これらの研究成果は、急性肺傷害における主要なプロスタノイドである TXA₂ と PGD₂ がどのように産生され、どのように病態形成に影響するかという詳細な機構を明らかにしている。これらの成果は、急性肺傷害の治療法を開発する戦略を立てるためにも学術上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士 (獣医学) の学位論文として価値あるものと認めた。