

## 審査の結果の要旨

氏名 前原 都有子

アレルゲンを反復的に吸引することによっておこるアレルギー性肺炎は、慢性化すると喘息の発症につながる。喘息は、咳や喘鳴、呼吸困難などの症状が反復的に起こること、および、好酸球を主体とする炎症性細胞の浸潤を特徴とする慢性炎症性疾患である。

プロスタグランジン D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) は、アラキドン酸から合成酵素である H-PGDS および、L-PGDS によって産生される脂質メディエーターの 1 つである。PGD<sub>2</sub> は、睡眠の制御や、喘息や接触性皮膚炎といった炎症を促進させることが知られている一方で、急性肺炎や関節リウマチを抑制することも知られている。

PGD<sub>2</sub> はこれまで、気管支収縮作用を持つことや、炎症性細胞の浸潤を促進させること、喘息患者の気管支肺胞洗浄液中で大量の PGD<sub>2</sub> が検出されることから、喘息の増悪因子であると考えられてきた。しかし、喘息の慢性期において PGD<sub>2</sub> の作用はほとんど検討されていなかった。

前原都有子さんは博士論文研究において、PGD<sub>2</sub> が喘息に与える影響とその詳細な機序について検討した。以下にその結果を記述する。

### 1) H-PGDS が喘息に与える影響の検討

野生型 (WT) マウスおよび、PGD<sub>2</sub> 合成酵素である H-PGDS 欠損マウスを用いて、卵白アルブミンである OVA 誘導性のアレルギー性肺炎モデルを作製した。

OVA を 4 日おきに 3 回 (急性期) 経鼻投与した WT マウスでは肺機能の低下が観察され、H-PGDS の遺伝子欠損マウスでは、OVA 投与による肺機能の低下は観察されなかった。一方で、OVA を 4 日おきに 10 回投与 (慢性期) した WT マウスの肺組織において、PGD<sub>2</sub> 産生促進が観察され、喘息の慢性期で特徴的である好酸球の肺組織への浸潤、粘液産生および気管支上皮細胞の障害を伴う肺機能の低下が観察された。H-PGDS の遺伝子欠損は、PGD<sub>2</sub> 産生を強力に抑制し、喘息症状を劇的に悪化させた。これらの悪化には、肺組織中における TNF- $\alpha$  と好酸球遊走因子であるエオタキシンの mRNA 発現の顕著な上昇が伴っていた。病理学的な解析から、炎症を起こした WT の気管支上皮細胞が H-PGDS と TNF- $\alpha$  を強く発現することが分かった。

喘息モデルを模した *ex vivo* モデルとして、摘出気管支の組織培養を行った。WT マウスの培養気管支に、12 時間リポポリサッカロイド (LPS) で刺激すると、TNF- $\alpha$  とエオタキシン

ンの mRNA 発現上昇が観察された。H-PGDS の遺伝子欠損は、TNF- $\alpha$  とエオタキシンの発現をさらに上昇させた。一方、PGD<sub>2</sub> 受容体 (DP) 作動薬または PGD<sub>2</sub> 代謝産物である 15d-PGJ<sub>2</sub> の同時刺激はこれらの発現を顕著に抑制した。また、TNF 受容体阻害剤を処置したところ、LPS によるエオタキシン発現上昇を完全に抑制した。

## 2) PGD<sub>2</sub> 受容体が喘息に与える影響の検討

PGD<sub>2</sub> 受容体である DP 受容体または CRTH2 受容体欠損マウスを用いて OVA 誘導性の喘息モデルを作製し、PGD<sub>2</sub> 受容体が喘息に与える影響を検討した。喘息の急性期では、WT マウスに比べ、DP 受容体欠損マウスで、肺機能の低下が抑制された。一方で、喘息の慢性期では、WT マウスに比べ DP 欠損マウスで顕著な好酸球浸潤および、過剰な粘液産生や上皮障害を伴う肺機能の低下が観察された。また、同様に CRTH2 欠損マウスを用いた検討により、喘息の急性期では WT マウスに比べ CRTH2 欠損マウスで好酸球浸潤の抑制および肺機能の低下の抑制が観察された。また、慢性期では、WT と CRTH2 欠損マウスでは、好酸球の浸潤数および肺機能の低下量に差は認められなかった。

*In vivo* において、PGD<sub>2</sub> シグナルの増強が喘息症状を抑制するのか検討した。WT マウスに DP 受容体作動薬または 15d-PGJ<sub>2</sub> を連日経鼻投与したところ、OVA 投与による喘息の症状が顕著に抑制された。

以上の成績により、1) PGD<sub>2</sub> は喘息の急性期では、喘息症状を悪化させる一方で、喘息の慢性期において、強力な喘息を抑制する作用を持つこと、2) DP 受容体の刺激や、15d-PGJ<sub>2</sub> 投与は、喘息症状を強力に改善すること、が示された。

長らく喘息の悪化因子であると考えられてきた PGD<sub>2</sub> が、喘息のステージによって炎症促進または炎症抑制作用を持つことを明らかにした本研究は、喘息の新たな治療法開発につながる可能性が期待され、学術上応用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。

