



TITLE:

Prostaglandin E2-EP4 signaling promotes immune inflammation through TH1 cell differentiation and TH17 cell expansion(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Yao, Chengcan

CITATION:

Yao, Chengcan. Prostaglandin E2-EP4 signaling promotes immune inflammation through TH1 cell differentiation and TH17 cell expansion. 京都大学, 2011, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2011-11-24

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/151930>

RIGHT:

京都大学	博士 (医 学)	氏 名	姚 成 灿
論文題目	Prostaglandin E ₂ -EP4 signaling promotes immune inflammation through Th1 cell differentiation and Th17 cell expansion (プロスタグランジン (PG) E ₂ -EP4 シグナルによる Th1 細胞分化誘導と Th17 細胞増幅を介した免疫炎症反応の促進)		
(論文内容の要旨)			
<p>プロスタグランジン (PG) は種々の刺激に応じて産生される生理活性脂質であり、多彩な生理作用を有する。細胞が刺激を受けると、細胞膜から切り出したアラキドン酸にシクロオキシゲナーゼ (COX) と PGE 合成酵素により PGE₂ が生成される。PGE₂ は EP1、EP2、EP3、EP4 のいずれかの受容体に結合することで生理作用を発揮する。EP2 と EP4 は PI3K や cAMP 経路を活性化する。</p> <p>免疫系は個体を病原体から守るために必須である一方、過度の免疫反応はアレルギーや自己免疫疾患などの病態を引き起こす。近年、Th1 細胞や Th17 細胞が自己免疫疾患をはじめとする免疫炎症反応へ関与することが明らかとなり、これらの細胞の理解は病態制御や疾患克服の観点から注目されている。PGE₂ はアレルギーや自己免疫疾患を含む様々な炎症の場で産生されるが、これまで <i>in vitro</i> で免疫系細胞、特に Th1 細胞に対しては抑制的に働くと考えられてきた。しかし、PG 受容体欠損マウスの解析では、免疫系での生理作用については多くの不明点を残している。本研究では、各 PG 受容体欠損マウスと受容体特異的アゴニストおよびアンタゴニストを用い、PGE₂ の免疫生理作用を解析した。</p> <p>PGE₂ による Th1 型反応の抑制は、EP2 や EP4 を介した細胞内 cAMP 濃度上昇に起因すると考えられるが、cAMP シグナルは、T 細胞では TCR や CD28 など補助刺激分子シグナルと拮抗するため、T 細胞の非選択的な細胞増殖抑制を起こすと予想される。本研究では最初に、非選択的な増殖抑制効果を回避するため、Th1 細胞分化誘導条件下で CD28 刺激強度を変化させ Th1 分化過程での PGE₂ の作用を調べた。その結果、CD28 弱刺激下では PGE₂ は濃度依存的に Th1 分化を抑制したが、CD28 強刺激下では、濃度依存的に Th1 分化を促進した。CD28 強刺激下での PGE₂ による Th1 分化促進作用は各種受容体選択的アゴニストを用いた解析から、EP2 及び EP4 受容体を介するものであることが明らかとなった。さらに細胞内シグナルを解析し EP2 や EP4 による Th1 分化促進作用は主に PI3K 経路に依存することを明らかとした。</p> <p>次に Th17 分化・増幅過程での PGE₂ の作用について検討した。PGE₂ の作用は IL-6+TGF-β による初期分化過程では抑制的であり、IL-23 による増幅過程では促進的であった。続いて、各種受容体アゴニストを用い、PGE₂ による Th17 増幅促進作用が EP2 および EP4 を介するものであることを明らかとした。シグナル伝達経路については cAMP 経路の活性化によるものであった。</p> <p>さらに IL-23 産生における PGE₂ の作用についても検討し、CD40 刺激による樹状細胞からの IL-23 産生は PGE₂ や EP4 アゴニストによって増強される一方で、インドメタシンや EP4 アンタゴニストの作用でほぼ完全に阻害されることを示した。</p> <p>最後に PGE₂-EP4 シグナルの病態での関与を調べるため、Th1 及び Th17 細胞が関与するとされる接触皮膚炎及び実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルを野生型マウスに適用し、EP4 アンタゴニストの薬剤効果を検討した。その結果、EP4 アンタゴニスト投与群では両モデルで病態の改善を認め、免疫感作後の所属リンパ節細胞の増殖、IFN-γ 及び IL-17 産生能も EP4 アンタゴニスト投与群で対照群と比べ優位に低下していた。</p> <p>以上の研究により、PGE₂-EP4 シグナルが Th1 細胞分化の誘導と Th17 細胞増幅を介し、個体での免疫炎症反応を促進することが明らかとなった。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

近年、Th1 細胞や Th17 細胞が自己免疫疾患をはじめとする免疫炎症反応へ関与することが明らかとなり、これらの細胞の理解は病態制御や疾患克服の観点から注目されている。PGE₂ はアレルギーや自己免疫疾患を含む様々な炎症の場で産生されるが、免疫系での生理作用については多くの不明点を残している。本研究では、各 PGE₂ 受容体欠損マウスと受容体特異的アゴニストおよびアンタゴニストを用い、PGE₂ の免疫生理作用を解析した。

まず、PGE₂ による Th1 分化促進作用は EP2 及び EP4 受容体を介することを明らかにした。さらに、細胞内シグナル伝達経路の解析を行ったところ、EP2 や EP4 による Th1 分化促進作用は主に PI3K 経路に依存することを見出した。

次に、PGE₂ は IL-23 による Th17 増殖過程では促進的に作用することを見出した。この PGE₂ による Th17 増殖促進作用は EP2 及び EP4 を介することや、cAMP を介することを明らかにした。さらに、CD40 刺激による樹状細胞からの IL-23 産生は、PGE₂ によって促進されることを見出した。

さらに、PGE₂-EP4 シグナル経路の病態における役割について調べる目的で、Th1 及び Th17 細胞が関与するとされる接触皮膚炎及び実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルを野生型マウスに適用したところ、EP4 アンタゴニスト投与群では両モデルで病態の改善を認めた。

以上の研究は、PGE₂-EP4 シグナルが Th1 細胞分化の誘導と Th17 細胞増殖作用を介し、免疫炎症反応を促進することを解明し、自己免疫疾患に対しての薬物開発の指針に大きく貢献すると思われる。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 23 年 9 月 26 日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、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