

氏名 檜 垣 貴 哉  
授与した学位 博 士  
専攻分野の名称 医 学  
学位授与番号 博甲第 4617 号  
学位授与の日付 平成24年9月27日  
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻  
(学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 COX/PGE2 axis critically regulates effects of LPS on eosinophilia-associated cytokine production in nasal polyps  
(LPSはシクロオキシゲナーゼ/プロスタグランジンE2の系を介し鼻茸における好酸球関連サイトカインの産生を制御する)

論文審査委員 教授 鶴殿 平一郎 教授 松川 昭博 准教授 金廣 有彦

#### 学位論文内容の要旨

リポ多糖類 (LPS) については気道の好酸球性炎症に対し、種々の作用を持つことが知られている。しかしながら、上気道における好酸球性炎症の主要な病型である鼻茸を伴う慢性鼻副鼻腔炎の病態への LPS の関与については、ほとんど知られていない。

そこで我々は、鼻茸分離細胞 (Dispersed nasal polyp cells: DNPCs) を樹立し、そのサイトカイン産生における LPS の影響について検討を行った。ジクロフェナク (DIC) 処理または非処理の DNPCs を LPS 存在下または非存在下の条件で、Staphylococcal enterotoxin B (SEB) 刺激または非刺激で培養を行った。

SEB 刺激は DNPCs からの IL-5、IL-13、IL-17A、IFN- $\gamma$  産生を誘導した。LPS による前処置により DNPCs によるこれらのサイトカイン産生は抑制された。LPS の刺激により、DNPCs からプロスタグランジン E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) の誘導が見られ、シクロオキシゲナーゼ (COX) mRNA の有意な発現増強が見られた。DIC 存在下では LPS のサイトカイン産生抑制作用は消失した。DIC 処理された DNPCs において LPS 前処置は SEB 誘導 IL-5、IL-13、IL-17A の産生を増強し、一方で PGE<sub>2</sub> の添加は IL-5、IL-13、IFN- $\gamma$  の産生を抑制した。DIC 処理された DNPCs においては LPS 単独で IL-5、IL-13、IFN- $\gamma$  の産生が誘導された。

これらの結果より、LPS は COX/PGE<sub>2</sub> の代謝系を介して気道好酸球性炎症を制御していることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、慢性鼻副鼻腔炎に伴う鼻茸を取り出し、その分離細胞をブドウ球菌腸毒素(エンテロトキシン B)で刺激することにより IL-5, IL-13, IL-17A, IFN $\gamma$  が分泌されることを示し、さらに分離細胞を LPS で前処理することによりこれらのサイトカイン産生が抑制されることを明らかにした。一方、このエンテロトキシン B 誘導性サイトカインの LPS による抑制は、シクロオキシゲナーゼ COX の阻害剤であるジクロフェナクにて完全にキャンセルされた。LPS 単独刺激で COX-2, プロスタグランジン PGE<sub>2</sub> の産生増加を認める事から、LPS によるサイトカイン産生抑制は、COX-2 の活性化とそれに伴い産生される PGE<sub>2</sub> によってもたらされると考えられた。実際、プロスタグランジンの受容体 EP2 又は EP4 をアゴニストで刺激すると PGE<sub>2</sub> と同等の効果が見られ、さらに EP2, EP4 受容体下流に位置するアデニルシクラーゼの阻害剤により PGE<sub>2</sub> の効果が消失する実験結果もこの仮説をサポートする。以上の結果は、好酸球性炎症としての慢性鼻副鼻腔炎の病態の理解とその治療について有用な知見を提供するものと認められる。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。