

氏名	久保慎一郎
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 号
学位授与の日付	平成16年9月30日
学位授与の要件	医歯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	E-Prostanoid (EP)2/EP4 Receptor-Dependent Maturation of Human Monocyte-Derived Dendritic Cells and Induction of Helper T2 Polarization (EP2/EP4依存性のヒト単球由来樹状細胞の成熟誘導およびTh2細胞への分化誘導)
論文審査委員	教授 保田 立二 教授 五味田 裕 助教授 野口 雄司

#### 学位論文内容の要旨

プロスタグランジンE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) は、樹状細胞 (DC) の成熟において重要な役割を担う。本研究において、我々は、末梢血単球由来DC (MoDC) の成熟誘導およびサイトカイン産生に関与するEP受容体について検討した。PGE<sub>2</sub>は、未熟MoDCに対して、CD80、CD86、CD83、HLA-DRの発現を濃度依存的に増強させた。その効果は、ONO-AE1-259-01 (EP2 agonist)、ONO-AE1-329 (EP4 agonist) によって模倣された。また、EP2/EP4刺激のみが未熟MoDCに対して、cAMPの産生を誘導した。さらに、EP2/EP4刺激下で成熟したDCではLPS誘導性のIL-12p70、IL-6、IL-10の産生が低下しており、また、同DCは、naive Th cellに対してTh2に偏位した誘導を示した。PGE<sub>2</sub>はEP2/EP4受容体を介してDCにcAMPの産生を誘導し、成熟を促進する一方、サイトカイン産生を抑制することが明らかとなった。EP2/EP4により成熟誘導されたDCは、Th2優位の細胞誘導を惹起すると結論される。

#### 論文審査結果の要旨

プロスタグランジン E2 (PGE2) は、樹状細胞 (DC) の成熟において重要な役割を担うが、受容体 (EP) サブタイプの関与については明らかではない。著者らは受容体サブタイプ選択的作用薬を用いて、PGE2 の単球由来 DC (MoDC) の成熟に関与する受容体サブタイプについて検討した。成熟 MoDC においては PGE2 は CD80、CD86、CD83、HLA-DR の発現を濃度依存的に増強させ、DC の成熟を促進した。またその効果は、EP2/EP4 選択的受容体作用薬によって模倣された。cAMP アナログの dbcAMP も PGE2 の効果効果を模倣しており cAMP の関与が示唆された。PGE2、EP2/EP4 選択的受容体作用薬存在下で成熟した DC における LPS 誘導性の IL-12p70、IL-6、IL-10 の産生能は低下していた。EP2/EP4 刺激で成熟した DC は、アロ抗原提示モデルにおいて naive Th cell の Th2 に偏位した誘導を示した。これらの結果から PGE2 は EP2/EP4 受容体を介して DC の成熟を促進する一方、LPS 誘導性サイトカイン産生を抑制することを明らか+にした。

この業績は免疫系における PGE2 の作用機構を明らかにした業績である。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。