

氏 名 金井 健吾
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 6105 号
学位授与の日付 令和 2年 3月 25日
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻
(学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 Effect of prostaglandin D2 on VEGF release by nasal polyp fibroblasts
(鼻茸線維芽細胞の VEGF 産生におけるプロスタグランジン D2 の関与)

論文審査委員 教授 西堀正洋 教授 白神史雄 准教授 吉村禎造

学位論文内容の要旨

[目的] VEGF は線維芽細胞を含む様々な細胞によって産生され、鼻茸のある慢性副鼻腔炎の病態に関与していることが知られているが、PGE2 以外の PG が VEGF の産生を調整するのはほとんど知られていない。その中で PGD2 は鼻茸のある慢性副鼻腔炎の病態に関連した PG であることが知られており、PGD2 には DP と CRTH2 の 2 つの受容体が報告されている。今回の研究では、PGD2 が特に受容体特異性について鼻茸線維芽細胞からの VEGF 産生に関与するかどうかを検討した。

[方法] 線維芽細胞は鼻茸から分離され、様々な濃度の PGD2、DP と CRTH2 受容体選択的アゴニストおよびアンタゴニストで刺激され、ELISA 法で VEGF が測定された。また鼻茸線維芽細胞における DP と CRTH2 受容体 mRNA 発現量をリアルタイム PCR で比較した。

[結果] 5 μ M の PGD2 は鼻茸線維芽細胞からの VEGF 産生を有意に誘導した。また VEGF 産生は、CRTH2 ではなく DP 受容体選択的アゴニストで増加した。PGD2 誘導 VEGF 産生は、DP 受容体選択的アンタゴニストで濃度依存性に有意に抑制されたが、対照的に CRTH2 受容体選択的アンタゴニストでは有意に増加した。DP 受容体 mRNA 量が CRTH2 受容体 mRNA 量よりも有意に高いことが示された。

[結論] 鼻茸線維芽細胞では、CRTH2 受容体に比較し DP 受容体が有意に高く発現しており、PGD2 による鼻茸線維芽細胞からの VEGF 産生誘導作用は、主に DP 受容体を介していることが示唆された。また、DP 受容体選択的アンタゴニストは濃度依存性に PGD2 誘導 VEGF 産生を抑制した。以上のことから、DP 受容体を介するシグナルは慢性副鼻腔炎の治療ターゲットとなりうる可能性が示唆され、特に DP 受容体選択的アンタゴニストの治療潜在性が示唆された。

論文審査結果の要旨

慢性副鼻腔炎では、一定の割合で鼻茸が発生し種々の症状を生じるとともに、難治性の経過をとりやすい。本研究は、鼻茸の成長増悪因子としての VEGF に注目し、手術的に摘出された患者鼻茸から調整した線維芽細胞培養における VEGF の産生について検討された。プロスタグランジン D₂(PGD₂)は、肥満細胞や線維芽細胞が産生する鼻茸増殖の病態形成因子の一つとされている。そこで本研究では、PGD₂ 及び PGD₂ 受容体の選択的アゴニストとアンタゴニストを用いて、PGD₂ 誘発性の VEGF 産生の特性が薬理的に検討された。

その結果、鼻茸線維芽細胞では、CRTH2 受容体に比較し DP 受容体の発現が有意に高く、PGD₂ による線維芽細胞からの VEGF 産生誘導作用は、主に DP 受容体を介していることが示唆された。また、DP 受容体選択的アンタゴニストは濃度依存的に PGD₂ 誘導 VEGF 産生を抑制した。以上の結果から、DP 受容体を介するシグナルは慢性副鼻腔炎と鼻茸の治療ターゲットとなり得る可能性が示唆され、DP 受容体アンタゴニストの治療的有用性が示唆された。

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。