

氏名	藤本善三
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4056 号
学位授与の日付	平成17年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Involvement of prostaglandin receptors (EP2-4) in <i>in vivo</i> immunosuppression of PGE2 in rat skin transplant model (ラット皮膚移植モデルにおけるPGE2の免疫抑制におけるプロスタグランジンE2受容体の解析)
論文審査委員	教授 岩月 啓氏 教授 中山 睿一 助教授 大橋 俊孝

#### 学位論文内容の要旨

プロスタグランジン E2 (PGE2) は、免疫調節能を有し、4つの受容体 (EP1-EP4R) が存在することが知られている。ラット皮膚移植を施行し、各種選択的 EPR agonists (EP4Ra)、PGE2、PGE1 をそれぞれ day0 から day5 まで投与した。Day5 にグラフトの組織学的変化とサイトカイン発現を検討し、脾細胞にて MLR assay を施行した。PGE2 と EP2Ra+EP3Ra+EP4Ra 投与群は非投与群に比し有意にグラフト生着が延長した。RT-PCR 法では、EP2Ra+EP4Ra 投与群、EP2Ra+EP3Ra+EP4Ra 投与群、PGE2 投与群において、グラフト内の IFN- $\gamma$  mRNA 発現抑制と IL-10 mRNA 発現増強が認められた。MLR においても有意な抑制が、EP2Ra+EP4Ra 投与群、EP2Ra+EP3Ra+EP4Ra 投与群、PGE2 投与群において認められた。PGE2 によるグラフト生着延長には、EP2R/EP3R/EP4R の複数の受容体刺激が関与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、ラット皮膚移植モデルにおけるプロスタグランジン E2 (PGE2) の免疫抑制を、PGE2 受容体 (EP) のアゴニストを用いて解析したものである。その結果、EP2 および EP4 受容体のアゴニスト投与では期待された免疫抑制効果は発現されず、EP2+EP3+EP4 受容体のアゴニスト投与によって、PGE2 投与と同程度の allo 移植片の生着期間延長が認められた。5 日目の allo 移植片におけるサイトカインの解析では、EP2+EP3+EP4 受容体アゴニスト投与群では、PGE2 投与群と同様に IL-10 mRNA の高発現と IFN- $\gamma$  mRNA の発現抑制が認められ、allo 抗原に対する MLR の抑制が見られた。しかし、移植片生着延長効果が認められなかった EP2+EP4 受容体アゴニスト投与群においても同様のサイトカイン mRNA の発現パターンを示し、allo 抗原に対する MLR 抑制がみられ、移植片拒絶実験とは矛盾する結果が得られた。

本研究は、PGE2 投与による免疫抑制機序を、プロスタグランジン E2 受容体の機能の面から解析し、重要な新知見を得た価値ある業績であると認める。

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。