

氏名	山本美紀
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 3718 号
学位授与の日付	平成20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	Expression and characterization of PGD <sub>2</sub> receptors in chronic rhinosinusitis: Modulation of DP and CRTH2 by PGD <sub>2</sub> (慢性副鼻腔炎におけるプロスタグランディン(PG)D <sub>2</sub> 受容体の発現と意義: PGD <sub>2</sub> によるDPおよびCRTH2の発現調節)
--------	--

論文審査委員	教授 西堀 正洋 教授 岩月 啓氏 准教授 阪口 政清
--------	-----------------------------

### 学位論文内容の要旨

プロスタグランディン(PG)D<sub>2</sub>は気道炎症に関与することが示唆されている。我々はこれまでにPGD<sub>2</sub>合成酵素が鼻副鼻腔粘膜に発現し、慢性副鼻腔炎の病態に関与することを報告した。現在までにPGD<sub>2</sub>の主な受容体としてDPとCRTH2が分離同定されている。そこで今回我々は、慢性副鼻腔炎におけるPGD<sub>2</sub>受容体の発現とその臨床的意義について検討した。鼻茸および鉤状突起粘膜を採取し、DPとCRTH2の発現を*in situ* hybridizationと免疫染色にて観察した。さらにリアルタイムPCRにてmRNAを定量した。PGD<sub>2</sub>合成酵素、IL-5、エオタキシン、RANTES mRNAも定量し、DP/CRTH2発現との相関を検討した。さらに鉤状突起粘膜へのPGD<sub>2</sub>添加によるPGD<sub>2</sub>受容体発現の変化を観察した。DPは浸潤細胞のみならず上皮細胞や血管内皮細胞などの粘膜構成細胞にも発現した。一方CRTH2は浸潤細胞と一部の分泌腺に選択的に発現していた。鼻茸粘膜におけるDP発現量は鉤状突起粘膜に比較して有意に高く、逆にCRTH2発現量は有意に低かった。DPおよびCRTH2発現量はPGD<sub>2</sub>合成酵素のみならずエオタキシン量とそれぞれ有意な正および負の相関を示した。さらに鉤状突起粘膜へのPGD<sub>2</sub>の添加はDP発現を有意に亢進し、逆にCRTH2発現を有意に抑制した。以上の結果は、鼻副鼻腔粘膜におけるDPおよびCRTH2の異なった発現は鼻茸形成など慢性副鼻腔炎の病態に関連し、さらにこれらの受容体発現はPGD<sub>2</sub>合成酵素およびPGD<sub>2</sub>によって制御されている可能性が示唆された。

### 論文審査結果の要旨

本研究は、免疫・アレルギー疾患において重要な働きをするプロスタグランジンに注目し、慢性副鼻腔炎におけるプロスタグランジンD<sub>2</sub>の二つの受容体、DPとCRTH2の動態とその病態生理への関与を検討した研究である。

対象は、手術が必要となった慢性副鼻腔炎患者34例で、内視鏡下副鼻腔手術時に摘出された鼻茸と鉤状突起が解析に用いられた。それぞれの部位におけるDPとCRTH2発現はISHとIHCで検討され、さらにRT-PCRで定量が試みられた。PGD<sub>2</sub>合成酵素、IL-5、エオタキシン、RANTES発現との関連と摘出鉤状突起粘膜に対するPGD<sub>2</sub>の作用が調べられた。その結果、鼻茸部位では鉤状突起粘膜に比べDPの発現上昇とCRTH2の発現低下が認められた。PGD<sub>2</sub>合成酵素の発現とDPの発現は正の相関を、CRTH2の発現とは負の相関を示した。また、PGD<sub>2</sub>の摘出鉤状突起粘膜への添加によって、DPの発現上昇とCRTH2の発現低下が誘導された。以上の結果から、DPとCRTH2の相対的発現量が慢性副鼻腔炎の鼻茸形成を含む病態に深く関わっていることが示され、今後の薬物治療開発に有用な情報が得られた。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。