

氏名	平田 裕二
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 6587 号
学位授与の日付	2022 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 D 2 on mRNA Expression of Three Isoforms of Hyaluronic Acid Synthase in Nasal Polyp Fibroblasts (鼻茸線維芽細胞のヒアルロン酸合成遺伝子発現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 大橋俊孝 教授 森實祐基 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

ヒアルロン酸は、慢性副鼻腔炎 (CRS) における組織リモデリングに関与する主要な細胞外マトリックスの 1 つである。また、プロスタグランジン D2 (PGD2) も CRS の病態に関与する。一方、ヒト気道線維芽細胞のヒアルロン酸産生における PGD2 の関与については未明な点が多い。今回、CRS 患者由来の線維芽細胞におけるヒアルロン酸合成酵素の 3 つのアイソフォーム (HAS1、HAS2、および HAS3) の mRNA 発現に対する PGD2 の影響を検討した。

【方法】 CRS 患者より鼻茸由来線維芽細胞 (NPDF) と鉤状突起由来線維芽細胞 (UTDF) を分離・培養した。これらの細胞を PGD2 または PGD2 受容体 (DP / CRTH2) 選択的アゴニストで刺激するとともに、受容体選択的アンタゴニスト添加の効果を検討した。HAS1、HAS2、および HAS3 の mRNA レベルは、リアルタイム定量 PCR で測定した。

【結果】 NPDF への PGD2 (1 μ M) 刺激により、HAS1 mRNA 発現の選択的な増加がみられた。HAS1 mRNA 発現の増加は、DP 受容体選択的アゴニストによる刺激では認められたが、CRTH2 受容体選択的アゴニストによる刺激では認めなかった。さらに、PGD2 から誘導される HAS1 mRNA の発現は、DP 受容体選択的拮抗薬により有意に抑制された。UTDF でも同様に PGD2 刺激により HAS1 mRNA 発現の増加を認めた。

【結論】 PGD2 は、CRS 患者の線維芽細胞において、DP 受容体を介して HAS1 mRNA 発現を誘導することが示唆された。

論文審査結果の要旨

ヒアルロン酸は、慢性副鼻腔炎 (CRS) における組織リモデリングに関与する主要な細胞外マトリックスの 1 つである。また、プロスタグランジン D2 (PGD2) も CRS の病態に関与する。今回、CRS 患者由来の線維芽細胞におけるヒアルロン酸合成酵素の 3 つのアイソフォーム (HAS1、HAS2、および HAS3) の mRNA 発現に対する PGD2 の影響を検討した。

本研究では、CRS 患者の線維芽細胞への PGD2 (1 μ M) 刺激により、HAS1 mRNA 発現の選択的増加が認められた。さらに、DP 受容体選択的アゴニストによる刺激では HAS1 mRNA 発現の増加を認め、DP 受容体選択的拮抗薬により優位に抑制された。本研究者は審査委員からの各質問にも適宜回答することができた。

委員から、HAS の mRNA レベルの発現比較にとどまっておき、HA の定量・分子量の違いの検討をすべきではないかとの指摘を受けたが、現在検討中とのことであった。

本研究は、PGD2 が CRS 患者の線維芽細胞において DP 受容体を介して HAS1 mRNA 発現を誘導することを示唆した重要な研究であり、CRS の治療の端緒となる価値のある業績と認める。

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。