




審査結果報告書

平成 28 年 2 月 10 日

主 査 氏 名 岩 渕 和 也 

副 査 氏 名 阿 古 潤 哉 

副 査 氏 名 武 田 啓 

副 査 氏 名 戸 田 雅 也 

1. 申請者氏名 : DM12024 松田 弘美

2. 論文テーマ :

Roles of prostaglandins in enhancement of LPS-induced lymphangiogenesis in a mouse peritonitis model

(エンドトキシン誘発腹膜炎マウスの横隔膜リンパ管新生におけるプロスタグランジンの役割)

3. 論文審査結果 :

申請者はリンパ管新生におけるプロスタノイドシグナルの役割を明らかにする目的で、エンドトキシン誘発性腹膜炎をモデルとして横隔膜リンパ管の新生をプロスタグランジン (PG)・トロンボキサン (TX) の合成酵素阻害剤の投与、合成酵素・受容体ノックアウト (KO) マウスを用いて詳細に解析した。その結果、マウス腹腔にリポ多糖 (LPS) を投与した際の横隔膜リンパ管新生は、COX-2 阻害剤投与下や mPGES-1 KO, TXA₂ 合成酵素 (TXS)・受容体 (TP) 阻害剤投与下および TP KO マウスで VEGF-C, -D の発現低下を伴い抑制されることが判明した。VEGF-C, -D の産生細胞は T 細胞およびマクロファージ (M ϕ) であり、それらの細胞における mPGES-1 や TXS-TP シグナルが VEGF-C, -D などの発現上昇を来し、リンパ管新生に重要な役割を果たすことを明らかにした。この発表に対して、副査の阿古潤哉教授より、mPGES-1 が関わるヒト病態、リンパ管の新生抑制で上流の COX-2 あるいは下流の mPGES-1, TXS いずれの阻害に特徴・優位性があるかについて、武田 啓教授より、横隔膜のリンパ管新生のモデルの汎用性、新生リンパ管のうちドレナージ機能を有する割合、M ϕ の除去法について、戸田雅也講師より、VEGF-C, -D の機能の差の有無や VEGFR-3 発現の kinetics, がんの転移モデルにおける新生阻害と COX-2 阻害剤の他に使用される阻害剤について、主査の岩渕教授より、リンパ管新生が複数のプロスタノイドシグナルによって一見多重支配されていることの意味、PGE₂ シグナルはいずれの受容体 (EP₁₋₄) で仲介されるか、などに関する質問がなされ、申請者はいずれの質問にも適切な回答を行った。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院医療系研究科博士課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。