

学位論文抄録

LPS誘起性急性肺損傷モデルマウスにおけるガレクチン9の炎症抑制効果
(Anti-inflammatory effects of galectin-9 in LPS-induced acute lung injury)

小 嶋 圭 介

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻呼吸器病態学

指導教員

興 梶 博 次 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻呼吸器病態学

学位論文抄録

【目的】急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome: ARDS) は、肺の非特異的炎症に起因する肺胞上皮ならびに肺血管内皮細胞の障害による透過性亢進型肺水腫を呈する症候群であるが、現時点では ARDS に対する有効性が証明された薬物療法は存在していない。

ガレクチン 9 (galectin-9: Gal-9) は β ガレクトシドに特異的に結合するガレクチンファミリーの一種であり、Gal-9 により誘導される免疫調節細胞による炎症抑制効果が報告されている。そこで lipopolysaccharide (LPS) 誘起性肺損傷モデルにおける Gal-9 の炎症抑制効果について検討した。

【方法】LPS 誘起性肺損傷モデルマウス (肺損傷マウス) を用いて、Gal-9 の皮下投与による炎症抑制効果について病理像ならびに気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) 中の炎症細胞と炎症性メディエーターの変化について検討した。さらに、Gal-9 投与により誘導されるマクロファージに注目し、その炎症抑制効果について *in vitro* で検討を行った。加えて、Gal-9 誘導マクロファージを経気管的に肺損傷マウスに移入し、その炎症抑制効果を病理像ならびに BALF 中の好中球数、炎症性サイトカインで検討した。

【結果】肺損傷マウスに Gal-9 を前投与 (Gal-9 投与群) すると、phosphate-buffered saline (PBS) 前投与群 (Control 群) と比較して肺損傷は組織学的に抑制され、BALF 中の好中球数や炎症性サイトカインの濃度も有意に抑制された。一方で Gal-9 投与群では BALF 中の CD11b⁺Gr1⁺細胞が有意に増加していた。次に、Gal-9 と PBS を前投与した肺損傷マウスの脾臓から CD11b⁺Gr1⁺細胞を分離し、LPS 刺激下にマクロファージと混合培養したところ、Gal-9 投与群由来の CD11b⁺Gr1⁺細胞を添加した方がマクロファージからの keratinocyte-derived cytokine (KC)、tumor necrosis factor- α (TNF- α) の分泌を有意に抑制した。以上の結果から、Gal-9 刺激により炎症抑制作用を有する CD11b⁺Gr1⁺細胞が誘導されることが判明した。この Gal-9 投与群由来の CD11b⁺Gr1⁺細胞は plasmacytoid dendritic cells (pDC) に類似した表面分子を発現した。次に肺損傷マウスに Gal-9 投与群由来の CD11b⁺Gr1⁺細胞を経気管的に移入したところ、Control 群の CD11b⁺Gr1⁺細胞を移入した場合と比較して、肺損傷が組織学的に抑制され、BALF 中の好中球数、KC、TNF- α 濃度が有意に抑制された。

【結論】Gal-9 は抗炎症作用を持つ CD11b⁺Gr1⁺細胞 (pDC-like macrophages) を誘導することで肺損傷を抑制することを確認した。この結果は Gal-9 が ARDS の新たな治療戦略となりうることを示唆した。