

小嶋 圭介 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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)

急性呼吸窮迫症候群は、肺胞上皮ならびに肺血管内皮の障害による透過性亢進型肺水腫を呈する炎症性症候群であるが、現時点では有効性が証明された薬物療法はない。一方、ガレクチン9 (galectin-9, Gal-9) は、 β ガレクトシドに特異的な結合能を持つレクチン分子であるが、抑制性の免疫調節細胞を誘導することにより炎症抑制効果を発揮することが報告されている。そこで申請者は、経気道的リポ多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激による肺損傷性炎症マウスモデルに対するGal-9皮下投与の炎症抑制効果を評価するとともに、その抑制機序を検討し、以下の結果を得た。

Gal-9投与群では、対照群に比して、末梢肺組織の炎症像が抑制され、気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 中の好中球数や炎症性サイトカイン濃度も有意に減少していた。また、Gal-9投与群のBALF中には、骨髄球由来の抑制細胞と考えられる $CD11b^+Gr1^+$ 細胞の浸潤数が有意に増加していた。脾臓から得られる $CD11b^+Gr1^+$ 細胞数は両群ともに増加していたが、Gal-9投与群の $CD11b^+Gr1^+$ 細胞は対照群の細胞に比して、単球走化性タンパク質1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) に対する走化性が著明に亢進しており、MCP-1に対する走化性受容体であるCC chemokine receptor 2 (CCR2)の遺伝子の有意な高発現が観察された。また、腹腔由来マクロファージをLPS刺激下で脾臓由来の $CD11b^+Gr1^+$ 細胞と共培養した場合、Gal-9投与群由来の $CD11b^+Gr1^+$ 細胞の方が、マクロファージの病原体パターン認識受容体の発現とサイトカイン分泌を有意に抑制した。LPS刺激マウスに脾臓由来の $CD11b^+Gr1^+$ 細胞を経気道的に投与した場合、Gal-9投与群由来の細胞の方が、組織学的肺損傷並びにBALF中の好中球数やサイトカイン濃度を有意に抑制した。

以上の結果より、Gal-9は、抗炎症作用を持つ $CD11b^+Gr1^+$ 細胞を誘導し、その組織動員能を高めることで肺損傷性炎症反応を抑制できると結論付けている。

審査では、 $CD11b^+Gr1^+$ 細胞の形態的特徴や由来、BALF浸潤細胞内での割合、Gal-9の肺胞マクロファージへの直接作用の有無、CCR2遺伝子発現亢進の機序、好酸球の関与の有無、他の肺胞傷害モデルでの検討、病態発症後のGal-9投与の効果、ステロイドや他の抗炎症剤との比較、LPS全身投与モデルでの検討、障害改善の機能的な評価の有無、サイトカイン反応抑制の詳細、 $CD11b^+Gr1^+$ 細胞の肺胞内浸潤経路などに関する質問がなされ、おおむね満足のおおむね回答が得られた。

本研究は、肺損傷性炎症モデルにおけるGal-9の抗炎症作用とその機構の詳細を明らかにするとともに、急性呼吸窮迫症候群に対する新たな治療法の可能性を提示したことで学位に相応しい研究であると評価された。

審査委員長 分子病理学担当教授

山本哲郎

審査結果

学位申請者名： 小嶋 圭介

分野名またはコース名：呼吸器病態学

学位論文名：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)

指 導：興梠 博次 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成24年 1月31日

審査委員長 分子病理学担当教授

山本哲郎

審査委員 呼吸器外科学担当教授

鈴木 実

審査委員 細胞病理学担当教授

町居元裕

審査委員 機能病理学担当教授

伊藤 隆明