

氏名	つちだまさひと 土田正仁
学位	博士(医学)
学位記番号	新大院博(医)第29号
学位授与の日付	平成17年 3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Granulocytic activation and reciprocal immunosuppression induced by dehydration: relationship with renal failure (脱水によって引き起こされる顆粒球の活性化および相互的免疫抑制:腎不全との関連性について)
論文審査委員	主査 教授 下 條 文 武 副査 教授 内 山 聖 副査 教授 安 保 徹

#### 博士論文の要旨

脱水は、水分摂取無しでの激しい運動、日射病や胃腸炎といった疾病、利尿剤などの薬剤で発生するが、人体にとって脱水は深刻な問題であり、時に多臓器不全を引き起こし、人を死に至らしめる事もありうる。しかし、脱水が免疫システムにどのような影響を与えるのかは、未だ不明である。この疑問を解決する事は、人体に多大なストレスを与える脱水が引き起こす、多臓器不全の病因解明につながると考えられる。我々は、最近の一連の研究でストレスが、免疫抑制と顆粒球の活性化に密接に関係している事を報告している。その、調節を司っているのは、視床下部-下垂体-副腎と自律神経の二系統である。これらの研究結果を考慮し、我々は、モデルマウスを用いて脱水が免疫に及ぼす影響を調査した。

モデルマウスは、マウスに3日間水分を与えない事によって作成した。脱水0、1、3日目に体重、Ht値の測定を行うとともに、肝臓、脾臓、胸腺、腎臓、末梢血および骨髄から白血球を分離し、数の計測とフローサイトメトリーによる解析を行った。また、同時にGOT、GPT、BUN、Cre、蛋白尿、サイトカイン(IL4、IFN- $\gamma$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ )、コルチコステロン、カテコラミン、活性酸素の量を測定した。

各臓器の白血球数は、脱水の日数が進むに従って、徐々に減少を見せた。これらから、脱水によって免疫抑制が生じる事が示された。しかし、顆粒球が多くを占める骨髄では、他の臓器に比べてその減少が明らかでなかった。つまり、リンパ球は脱水に対して過敏に反応して減少するが、顆粒球は抵抗性を示すと考えられる。また、フローサイトメトリーによって、減少したリンパ球の中でもIL-2R $\beta$ <sup>+</sup>CD3<sup>int</sup>の胸腺外分化T細胞、NK1.1<sup>+</sup>CD3<sup>int</sup>のNKT細胞の割合の増加を認めた事より、脱水というストレスに対してこれらのリンパ球が抵抗性を持つ事が考えられる。さらに、脱水が進むにつれ、CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup>のT細胞の著名な減少と胸腺の萎縮を認めた。それとは、対照的に顆粒球が各臓器に浸潤する事が確認された。

脱水により、体重の減少とHt値の上昇が認められ、前述した白血球の変化と循環不全の作用で、臓器障害が起こると思われる。GOT、GPT、BUN、Cre値の上昇、蛋白尿の悪化からそれが裏付けられる。

活性化した顆粒球は、その産生する活性酸素によって細胞障害を引き起こす事が知られているが、その活性酸素が、脱水によって肝臓と腎臓で著明に増加するのが認められた。

副腎皮質ホルモンのコルチコステロンは、リンパ球減少を引き起こし、胸腺を萎縮させる作用を持っている。また、カテコラミンは、顆粒球を活性化させる作用を持っている。今回の実験で、血中コルチコステロンとカテコラミンの上昇を認めた。これらの反応は、ストレスによって生体にもたらされる反応と類似している。これら二つの系(視床下部-下垂体-副腎と交感神経)は、脱水つまりストレスと白血球の調節に重要な役割を果たしていると言える。

これらの結果から、脱水は免疫抑制と顆粒球の活性化に密接な関係を持っていると示唆される。脱水が高度になれば、顆粒球の活性化によって肝不全や腎不全といった臓器障害が生じ得ると考えられる。

## 審査結果の要旨

脱水が臓器や免疫系に与える影響を明らかにする目的で、3日間水分を与えないモデルマウスで、各種臓器、末梢血および骨髄から白血球を分離し、数の計測とフローサイトメトリーによる解析を行った。また、同時に血液生化学、尿、コルチコステロン、カテコラミン、活性酸素等の測定を行った。脱水が進むにつれ各臓器の白血球(特にリンパ球)が減少したが、胸腺外分化T細胞とNKT細胞は割合が増加しており、これらのリンパ球が脱水に対し抵抗性を持つと考えられた。さらに脱水が進むにつれ、CD4<sup>+</sup>8<sup>+</sup>T細胞の著明な減少と胸腺の萎縮を認めたが、一方、顆粒球は各臓器に浸潤していた。また、体重減少、Ht値上昇、GOT・GPT・BUN・Cre値上昇、蛋白尿の悪化を認め、白血球の変化と循環不全の相互作用で臓器障害が起こる可能性が考えられた。活性酸素は活性化された顆粒球で産生され、細胞を障害するが、肝臓と腎臓で著明に増加していた。また、リンパ球減少作用および胸腺萎縮作用をもつコルチコステロンと顆粒球活性化作用をもつカテコラミンが血中で上昇しており、ストレスによる反応と類似していた。

以上、脱水により免疫抑制と顆粒球活性化が起こることを見出し、循環不全との相互作用で臓器障害が起こる可能性を明らかにした点に本論文の学位論文としての価値を認める。