

しまだ まさひさ

|         |   |
|---------|---|
| 氏名      | 島田正久  |
| 学位      | 博士(医学)  |
| 学位記番号   | 新大博(医)第1697号  |
| 学位授与の日付 | 平成18年9月21日  |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当  |
| 博士論文名   | Lipopolysaccharide Tolerance in Relation to Intrabronchial Influx of Neutrophils in the Rat<br>(ラットの気道内好中球遊走に関するリポポリサッカライドの耐性についての研究) |
| 論文審査委員  | 主査 教授 内藤 眞<br>副査 教授 下條 文武<br>副査 教授 鈴木 榮一  |

#### 博士論文の要旨

LPS は多核白血球(好中球)の強い遊走因子として知られている。また、LPS は繰り返し刺激によりトレランスが誘導されることが古くから知られており、In vitro でのトレランス誘導実験においても炎症性サイトカインの誘導レベルで抑制がかかっていくことなどが報告されている。

我々は、ラットの気管支に LPS を連日注入させて、好中球を気管支内に誘導する過程で、気管支内に動員される好中球数が日に日に減少してくるのではないか、すなわち気管支という場でも LPS トレランスが誘導されることを仮定した。慢性下気道感染症患者では、グラム陰性桿菌が気道に慢性定着しており、常に LPS にさらされている状況にあり、気道内に強力な好中球遊走因子である IL-8 濃度も高まっているが、必ずしも喀痰におぼれるような呼吸不全が全例おこるわけではない。ラットへの LPS の連日刺激により、CXC-chemokine 産生が抑制の方向に向かい、結果的に好中球動員に関して LPS トレランスが誘導される可能性を考えて実験を行った。

緑膿菌由来 LPS をラット気道内に注入して、経時的に気管支肺胞洗浄を行い、洗浄液中(以下 BALF)の好中球数をカウントした結果、100 µg の注入で 8 時間をピークとした好中球を主体とする細胞浸潤が認められることを確認したので、連日 LPS 注入を 14 日間にわたって行い、注入 8 時間後の BALF 中の好中球数と CXC-chemokine (rat GRO/CINC1)濃度の経時変化を追った。

その結果、注入開始 3 日目、7 日目、14 日目と両者とも平行して有意に減少することが確かめられた。一方、BALF 中肺胞マクロファージの数はほぼ不変、リンパ球数は増加傾向にあった。また、浸潤リンパ球を FACS 解析したところ、Ia 抗原陽性細胞の割合が経時的に増加していることも確かめた。

以上の結果から、LPS の連続刺激は、CXC-chemokine 産生におけるトレランスを誘導し、気道内好中球動員にブレーキをかける一方、活性化リンパ球の誘導することが示唆され、気道感染の慢性化の過程に関与する重要な機序であることが推測される。

(論文審査の要旨)

本研究は、LPS をラットに連日噴霧吸入させて、好中球を気管支内に誘導する過程で、LPS に対するトレランスが誘導されるか否かを明らかにすることを目的とした。

緑膿菌由来 LPS の吸入を 14 日間にわたって行い、吸入 8 時間後の BALF 中の好中球数と CXC-chemokine (rat GRO/CINC1) 濃度の経時的変化を観察した。その結果、吸入開始 3 日目、7 日目、14 日目で両者とも平行して有意に減少することが確かめられた。一方、BALF 中肺胞マクロファージの数はほぼ不変で、リンパ球数は増加傾向にあった。また、浸潤リンパ球を FACS 解析したところ、Ia 抗原陽性細胞の割合が経時的に増加していた。

これらの結果から、LPS の連続刺激は、CXC-chemokine 産生におけるトレランスを誘導し、気道内好中球動員にブレーキをかける一方、活性化リンパ球を誘導し、これらの反応が慢性気道炎症を引き起こしていると推測された。

以上を明らかにした点に、本研究の学位論文としての価値を認める。