

審査の結果の要旨

氏名 古川 聡

本研究は、免疫担当細胞であるリンパ球やマクロファージのエネルギー源で、これらの機能を増強するグルタミンについて、宿主防御において重要な役割を演じていると考えられる好中球の特に殺菌能と活性酸素産生能に及ぼす効果を検討したものである。そして、下記の結果を得ている。

1. ラット腹腔内大腸菌持続注入モデルにおいて、グルタミン含有経腸栄養剤が殺菌能に及ぼす効果を検討した。また、グルタミンの形態、すなわち遊離アミノ酸かペプチドかでの効果も比較検討した。その結果、腹腔内細菌投与前と投与中のグルタミンの経腸投与は、腹腔内と肝臓の生菌数を減少させた。その効果は、今回の実験モデルでは、グルタミンの投与形態が遊離アミノ酸であろうとペプチドであろうと同様であった。また、グルタミン投与は、腹腔内浸出細胞数およびその細胞分画には影響しなかった。グルタミンが、炎症局所の好中球やマクロファージの殺菌能を高めている可能性が示唆された。
2. グルタミンの、外科手術後患者の好中球殺菌能に及ぼす効果を*in vitro*で検討した。あわせて手術後患者の血漿CRP値やアミノ酸分析も行い、これらと好中球殺菌能との関連も検討した。その結果、高侵襲手術後患者ほど*in vitro*での好中球殺菌

能が低下していた。そして、*in vitro*での好中球殺菌能は、グルタミン濃度1000 $\mu\text{mol/L}$ が500 $\mu\text{mol/L}$ より有意に高かった。この*in vitro*での500 $\mu\text{mol/L}$ から1000 $\mu\text{mol/L}$ へのグルタミン濃度増加による好中球殺菌能改善は、術後の血中グルタミン濃度が低い患者ほど顕著であった。血中グルタミン濃度低値の患者への*in vivo*でのグルタミン投与が、術後の感染防御能増強に有効である可能性が示唆された。

3. 好中球のエネルギー源は通常ブドウ糖と考えられてきた。しかし最近、好中球はグルタミンも利用することが知られるようになった。そこで、好中球の殺菌において重要である好中球活性酸素産生能に対する、ブドウ糖およびグルタミンの相対的效果を検討した。その結果、ブドウ糖が欠乏すると好中球活性酸素産生能が減少し、ブドウ糖補充により好中球活性酸素産生能は有意に増強することが明らかになった。さらに、グルタミンは、ブドウ糖が欠乏した状況において、好中球活性酸素産生能を有意に高めることが示された。

4. 術後患者末梢血への*in vitro*でのグルタミン補充が、好中球および単球の貪食能・活性酸素産生能に及ぼす効果を検討した。その結果、術後患者末梢血への*in vitro*でのグルタミン添加は、好中球と単球の貪食能および活性酸素産生能を有意に増強した。これらのグルタミンの作用は、とくに高侵襲手術後や高度炎症時に顕著にみられ、このような症例や病態におけるグルタミンの投与が、術後の感染防御能増強に有効である可能性が示唆された。

以上、本論文はグルタミンが、リンパ球やマクロファージに加えて好中球の機能も増強し、宿主防御能増強に大いに寄与することを示した。本研究はこれまでほとんど知られていなかったグルタミンによる好中球殺菌能・活性酸素産生能増強効果を明らかにした点から、今後の防御能低下宿主対策に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。