

## 審査の結果の要旨

氏名 秀村 晃生

本研究は、外科侵襲時の生体防御において重要な役割を果たしている好中球の局所へ動員に着目し、好中球の局所への動員異常の修飾を通じた外科侵襲時の感染症の防止に役立つ治療法の開発を視野に入れて、実験的・臨床的に検討を行い、下記の結果を得ている。

1、食餌摂取制限マウス腹膜炎モデルを用いた実験的検討では、

(1) 食事摂取制限により抑制される末梢血好中球上の接着分子CD11b・CD18・CD31・CD62L発現は、プロバイオティクスであるビフィズス菌の培養液抽出物(*Bifidobacterium longum* culture condensate: BCC)経口投与により増強した。

(2) 食事摂取制限により抑制される腹腔内洗浄液中のサイトカインTNF- $\alpha$ ・IL-6・MIP-2(macrophage inflammatory protein-2)・IL-10濃度は、BCC経口投与により増強した。

(3) 食事摂取制限により抑制される好中球の局所への動員は、BCC経口投与により増強した。

(4) 敗血症モデルの検討では、盲腸結紮穿刺後の生存は、BCCの経口投与により、有意ではないものの改善した。

(5) これらの結果から、食餌摂取制限に伴う免疫能低下がBCC経口投与により改善される機序の一部が解明され、食餌摂取制限に伴う生体防御能低下を効果的に改善する治療法の開発にむけて、プロバイオティクスが有用な手段の一つとなる可能性が示唆された。

2、消化器外科患者31例を対象として、ヒト好中球の動員を *in vitro* で動的かつ定量的に評価できるフローチャンバーシステムを用いて術前に消化器外科患者末梢血分離好中球の接着・滲出を測定し、これらの好中球の接着・滲出データを含めた種々の臨床データを使用した臨床的検討では、

(1) 接着好中球数が術後感染性合併症の最大の危険因子であり、感染性合併症(+)群で

は感染性合併症(-)群よりも接着好中球数が有意に多かったが、滲出好中球数には有意差は無かった。

(2) 接着好中球数と滲出好中球数は感染性合併症(-)群で正相関したが、感染性合併症(+)  
群では相関が無かった ( $r=0.01$ ,  $p=0.98$ )。

(3) 末梢血分離好中球上の接着分子については、感染性合併症(+)  
群では感染性合併症(-)群よりもCD31発現が有意に低値であったが、CD11b・CD18発現には両群に有意差は無  
かった。

(4) これらの結果から、滲出能亢進を伴わない接着能亢進という好中球動員の異常は、  
消化器外科術後感染性合併症と関連していると考えられた。

以上、本論文は、プロバイオティクスであるビフィズス菌の培養液抽出物の投与が食餌  
摂取制限に伴う生体防御能低下を改善する機序の一部を実験的に明らかにし、さらに、外  
科侵襲時の好中球の局所動員の異常が感染性合併症の発生と関連していることを臨床的に  
明らかにした。本研究は、好中球の局所への動員の修飾という観点から外科侵襲時の感染  
症の防止に役立つ治療法を開発していく上で重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に  
値するものと考えられる。