

# 審査の結果の要旨

氏名 韓 一秀 (ハン イルス)

重症外科患者管理の進歩にもかかわらず多臓器機能障害症候群 (MODS; multiple organ dysfunction syndrome) は、しばしば致命的な合併症となり高い死亡率の原因となっている。MODS における障害臓器としては肺の頻度が最も高いとされており、多くの患者が原疾患よりこの肺障害によって死亡する。肺障害を惹起する好中球は、組織内への遊走、活性化に先立ち肺毛細血管内皮細胞に接着する。肺での好中球接着を評価する簡便な方法は、好中球由来の肺障害に対する治療戦略を立てる上で極めて有用である。本研究は、肺での好中球接着を評価する *in vivo* 蛍光顕微鏡を用いた簡便な実験方法を確立するために下記の結果を得ている。*In vivo* 蛍光顕微鏡法とは、あらかじめラットより分離・蛍光標識したラットの好中球を、LPS 投与ラットの末梢循環に注入し、肺を摘出して標識好中球の接着を評価する方法である。

1. ラット LPS モデルで肺標識好中球の動態を従来の生体蛍光顕微鏡法で観察した結果、標識好中球投与 2 分後の観察が好中球接着の評価に有用と考えられた。
2. ラット LPS モデルにおける肺への好中球接着は、LPS 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  投与後 4 時間で肺標識好中球数が増加することが *in vivo* 蛍光顕微鏡法によって判明した。
3. ラット LPS モデルにおける抗 ICAM-1 抗体の前投与は、*in vivo* 蛍光顕微鏡法によって観察される肺標識好中球数増加を抑制することが判明した。したがっ

て、本検討法で観察される肺標識好中球数の増加は、接着分子 ICAM-1 発現増加による好中球接着増加を反映していると推察された。

4. タンパク分解酵素阻害剤が好中球接着におよぼす影響を、本研究で確立された *in vivo* 蛍光顕微鏡法と、*in vitro* フローチャンバー法の二つの異なる検討法を用いて評価した結果、いずれの検討でもメシル酸ガベキサートの好中球接着抑制効果が確認された。すなわち、メシル酸ガベキサートは、LPS 投与時の肺好中球接着抑制に有用と考えられた。

5. 抗炎症剤メチルプレドニゾロンと血管拡張剤プロスタグランディン E1 の肺好中球接着におよぼす影響をラット LPS モデルにおいて本検討法で調べた結果、いずれの薬剤でも好中球接着抑制効果が示された。

以上、本研究では、肺好中球接着を視覚的に定量化する蛍光顕微鏡を用いた簡便な評価方法を確立し、各種薬剤の好中球接着におよぼす効果を検討した。本法は、敗血症やショックなど、重篤な病態のメカニズムを解明するうえで大きな助けとなる可能性がある。さらに、今後、様々な薬剤の好中球接着に対する効果を検証することで、好中球由来の組織傷害によって生じる重症臓器不全の新しい治療戦略を立てるうえで多大な貢献が期待される。したがって、本論文は学位の授与に値するものと考えられる。