

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 石 一 沁


論 文 題 目

Pristane-induced Granulocyte Recruitment Promotes Phenotypic Conversion of Macrophages and Protects Against Diffuse Pulmonary Hemorrhage in Mac-1 Deficiency

(プリスタンにより誘導される顆粒球導入は、Mac-1欠損下においてマクロファージの形質転換を誘導し、び慢性肺胞出血に対して保護的役割を担う)


論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委 員

磯部 伊一 

名古屋大学教授

委 員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

委 員

門松 通治 

名古屋大学教授

指 導 教 授

松尾 清一 

論文審査の結果の要旨

び慢性肺胞出血は全身性ループスエリテマトーデス(SLE)では稀な病態ではあるが、その発症は患者において致命的結果をもたらす。2,6,10,14-tetramethylpentadecane (プリスタン)の腹腔内投与がマウスにおいてSLE様臓器障害を惹起することが知られているが、C57BL/6系統マウスでは投与数週間でび慢性肺胞出血(DPH)を生じる。白血球上の接着因子であるMac-1は組織への細胞浸潤を調節することで炎症に関わると考えられている。本研究ではC57BL/6系統野生型マウスとMac-1欠損マウスそれぞれにプリスタン誘導性炎症を惹起することにより、DPH発症におけるMac-1の機能的役割についてin vivoで検討を行った。

本研究における新知見と意義は要約すると以下のとおりである。





1. プリスタン投与5、10日後の腹腔内白血球の分画分析では、Mac-1欠損マウスで好中球と炎症性マクロファージ(M1マクロファージ)数の低下が認められたが、好酸球と免疫調整性マクロファージ(M2マクロファージ)においては反対に有意な増加が認められた。
2. 興味深い事にマクロファージのM2細胞への誘導に重要であるIL-4とIL-13はMac-1欠損マウスの腹腔内で増加していた。
3. 特異的モノクローナル抗体処理による好中球・好酸球の除去、M1マクロファージの経静脈的投与すべてで、Mac-1欠損、野生型マウス両者でDPHの悪化が観察され、さらにはM2マクロファージの腹腔内投与では、野生型マウスにおいてDPHの改善が認められた。

以上より、プリスタン投与によるSLEモデルにおいて、Mac-1は腹腔内への顆粒球導入とその後のM2マクロファージの誘導を負に制御することにより、腹腔と肺の両急性炎症を促進する機能を果たしていると考えられた。本研究はヒトSLEにおけるDPH発症メカニズムにおける顆粒球上接着因子の病因的意義について重要な知見を提供した。

上記の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	石 一 沁
試験担当者	主査	磯部 健 	長谷川 好規 	門松 延 
	指導教授	松尾 清一 		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. マウスプリスタン誘導性び慢性肺胞出血のヒト疾患での意義。
2. 同モデルの肺胞出血発症メカニズムについて。
3. Mac-1欠損マウスにおける顆粒球の炎症部位導入増加のメカニズムについて。

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腎臓内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。