

別紙 1-1

## 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 高谷 悠大

論 文 題 目


Inducible nitric oxide synthase during the late phase of sepsis  
is associated with hypothermia and immune cell migration

(敗血症後期の iNOS は低体温と免疫細胞の遊走に関連している)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

勝野 雅央 

名古屋大学教授

委員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

委員

西 脇 公 俊 

名古屋大学教授

指導教授

松田 直之 

## 論文審査の結果の要旨

今回、鍵穴式 CLP (cecal ligation and puncture) により敗血症モデルマウスを作成した。野生型マウスに比べて、選択的 iNOS (inducible nitric oxide synthase) 阻害薬 1400W 投与群や iNOS KO (knockout) マウスでは CLP 後の生存率が改善した。また、野生型では CLP 後、初期と後期の 2 相性に体温低下が見られたが、iNOS KO マウスでは後期の体温低下が見られなかった。野生型マウスでは敗血症後期に血中 NO (nitric oxide) 濃度が上昇し、各臓器における iNOS 発現は、肺でのみ発現が増強していた。また、骨髄移植実験を行った結果、iNOS KO マウスでは CLP 後の骨髄由来細胞の肺への集積が野生型マウスに比べて抑制されており、野生型の CLP 後の肺の骨髄由来細胞は、主に CD11b 陽性 iNOS 陰性の細胞だった。以上より、iNOS は敗血症後期の低体温や、肺への骨髄由来細胞の遊走や cell type を調節している可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究では、低体温と血中 NO 濃度と予後の相関が見られた。人での敗血症における低体温と NO と予後の関係については、文献的に数が少ないものの、海外での報告があり、敗血症の重症度が高い症例で、低体温と血中 NO 濃度の相関が見られている。
2. 本研究では iNOS が敗血症病態の増悪因子であることが示された。しかし、NOS の研究においては、iNOS 以外の NOS (eNOS、nNOS) も knockout した triple NOS KO マウスを用いた実験ではしばしば、iNOS KO マウスで得られた結果と異なることがある。これは、eNOS が敗血症で保護的な役割を担っていることを示す報告と関係があるかもしれない。
3. 本研究では血液中の NO 濃度が上昇していたが、この血液は心臓の左心室から得ている。すなわち、肺で産生された NO を反映している。そのため、肺で発現した iNOS により過剰産生された NO が、血液中に入って全身を循環するというストーリーに矛盾しないものである。

以上の理由により、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。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	高谷 悠大
試験担当者	主査	勝野雅央	長創好規	西脇公俊
	指導教授	松田直之		

## (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. 人での敗血症における低体温とNOと予後の関係について
2. Triple NOS KOマウスについて
3. 血液中で増加していたNOの由来について

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、救急・集中治療医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。