

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1620 号

敗血症での NETs に対するリコンビナントヒトロンボモジュリンの効果

(Influence of the recombinant thrombomodulin to NETs on sepsis)

嵩原 一裕 (たけはら かずひろ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

敗血症における炎症と凝固のクロストークにより、しばしば播種性血管内凝固症候群 (DIC) を発症する。DIC では、活性化した好中球が網目状の構造の neutrophil extracellular trapping system (NETs) を放出する。NETs は病原体捕捉および殺処理の働きを持つが、過剰な NETs 形成に伴う HMGB1 や histone のような炎症誘発物質の放出は、DIC の悪化を引き起こす。DIC 治療薬のリコンビナントヒトロンボモジュリン (rTM) はトロンビンの抑制による抗凝固作用や、炎症性サイトカインや HMGB1、histone の抑制による抗炎症作用が報告されている。しかし、敗血症での NETs に対する rTM の影響は不明である。この研究では、LPS 誘発敗血症モデルマウスにおける rTM の NETs に対する影響を解析することを目的とした。

C57BL/6 マウス (雄性、体重 20~25g、6~8 週齢) に、LPS 15 mg/kg を腹腔内投与し腹膜炎モデルを作成した。rTM (3mg/kg) は尾静脈より静脈注射し、前投与群、後投与群、非投与群で比較した。各群の生存率と、血清中および腹水中の TNF- α 、HMGB1、nucleosome (NETs の指標として) を ELISA 法で測定した。生存率は、LPS 群に対し rTM 投与群で優位に改善を認めた ($p < 0.01$)。また血清中および腹水中ともに、LPS 群に比べて rTM 前投与群において 1 時間後における TNF- α の上昇抑制と ($p < 0.05$)、rTM 後投与群において 3 時間後における TNF- α の上昇抑制が認められた ($p < 0.01$)。さらに血清中において、LPS 群に比べて rTM 後投与群の 12 時間後における HMGB1 と 9 時間後における nucleosome の上昇抑制が認められた ($p < 0.05$)。

LPS 誘発敗血症モデルマウスにおいて、rTM により血清中および腹水中の TNF- α の上が抑制され、生存率の著明な改善効果が認められた。また、rTM による血清中の HMGB1 と nucleosome の上昇抑制効果も認め、全身性の炎症反応と NETs 形成を抑制することで病態の悪化を防ぐ可能性が示唆された。