

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トロンプモジュリンの効果

(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)

#### 論文審査結果の要旨

本論文は、敗血症性播種性血管内凝固症候群 (DIC) における、過剰な neutrophil extracellular traps (NETs) 形成に対するリコンビナントヒトトロンプモジュリン (rTM) の影響について着目したものである。rTM はトロンプ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。本研究では lipopolysaccharide (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、LPS 群と rTM 投与群において、生存率と血清中および腹水中の TNF- $\alpha$ 、HMGB1、nucleosome (NETs の指標として) を評価した。そして、rTM の投与により、TNF- $\alpha$ 、HMGB1、nucleosome の上昇が部分的に抑制され、生存率が改善されることを明らかにし、rTM が敗血症において NETs 形成を抑制することによって保護的に作用するという新たな作用機序を示唆した。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。