【326】

氏　名（本籍）	後藤行延（ごとうゆきのぶ）（茨城県）
学位の種類	博　士（医　学）
学位記番号	博　乙　第　2072　号
学位授与年月日	平成16年11月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	**Monocyte Recruitment into the Lungs in Pneumococcal Pneumonia** （肺炎球菌性肺炎における肺への単球の動員と集積）

主　査	筑波大学教授	医学博士	関　澤　清　久
副　査	筑波大学助教授	医学博士	齋　田　幸　久
副　査	筑波大学助教授	医学博士	筒　井　達　夫
副　査	筑波大学講師	博士（医学）	飯　嶋　達　生

論文の内容の要旨

（目的）

単球の肺微小循環系への集積（sequestration）と血管から肺胞腔への遊走・滲出（migration）は，感染部位の組織浄化を促し炎症反応を終焉へと向かわせる重要な事象である。これまでに，肺の急性細菌性感染が骨髄での単球増殖や，単球の循環血流への放出を促進させる事が報告されている。本研究では，肺炎によって新たに骨髄より放出された単球の血管内動態を追跡し，単球の肺循環系への sequestration および肺胞腔への migration について検討することを目的とした。

（対象と方法）

Thymidine アナログである 5'-bromo-2'-deoxyuridine（BrdU）が分裂過程にある細胞の DNA に取り込まれることから，これを用いて細菌（*Streptococcus pneumoniae*）を気道内注入して感染を起こしたウサギ（New Zealand white rabbit）と非感染ウサギの骨髄中単球前駆細胞を標識した。これら 2 群のウサギ（donor）の骨髄から循環血中に放出された BrdU 標識の単球を末梢血全血の形で採取し，それぞれを細菌感染したウサギ（recipient）に全血輸血した。その後，recipient の末梢血および肺組織中に存在する BrdU 標識の単球を二重染色法を用いて免疫組織学的に同定し，経時的に追跡した。さらに，donor 末梢血中単球上に発現する表面マーカー（CD11b，L-selectin）の推移をフローサイトメトリーを用いて解析，比較した。

（結果）

細菌非感染 donor 由来の BrdU 標識の単球に比較して，細菌感染した donor 由来の BrdU 標識の単球は迅速に recipient の末梢血中から消退（$p < 0.05$）し，輸血後 1 時間で感染肺組織中（肺毛細血管，肺胞中隔を含む肺胞壁）に優先的に集積した［22.0 ± 3.3%（肺炎組織）vs.6.0 ± 0.4%（末梢血），$p < 0.05$］。さらにこれら単球は輸血後 48 時間目には感染肺胞腔内へ遊走・滲出を認めた［3.9 ± 0.5%（感染 donor 由来）vs. 1.1 ± 0.1%（非感染 donor 由来），$p < 0.05$］。Donor 末梢血中単球の L-selectin 発現は，肺炎が進行するにつれ

て有意に増加したが，CD11b 発現に変化は認められなかった。

（考察）

肺の感染領域組織への sequestration に関して，単球は多核白血球（PMN）とその動態が類似している。肺炎において末梢血中に放出された PMN の肺への広範囲な集積には，それら血球の大きさと変形能の低下が関与しているとされる。一方で PMN 表面の接着分子がその過程にどれほど関与しているかは明らかではない。L-selectin は，肺血管床における迅速な血球の集積には関与せず，PMN が末梢血中に比べて高密度に肺微小循環系に存在する時間を延長させる働きがあるとする報告もある。本研究において，細胞の活性化の指標でもある CD11b の発現に肺炎導入前後で有意な変化は認められなかったが，肺炎 donor 由来の標識単球は高い L-selectin 発現を有し，おそらく成熟した単球よりも変形能に劣ると考えられるため，これら単球の肺への sequestration についても PMN と同様のメカニズムが存在する可能性がある。

PMN に比較して時間的に遅れて惹起される肺胞腔への単球の migration は，組織への単球滲出を誘導するという点で，先行する PMN の炎症部位への集積に左右されると考えられている。また単球の高い L-selectin 発現が単球の肺胞腔への遊走を遅らせるとされる。本研究結果はこれらの知見を発展し，肺炎により循環血中に放出された単球が 1 時間以内に感染した肺微小循環系を含む肺組織内に sequestration し，続いて 48 時間までに，非感染 donor 由来の単球よりも多く肺胞腔へと migration する事を示した。さらに，感染 donor 由来単球と非感染 donor 由来単球の recipient 輸血後の動態の相違は，肺炎によって骨髄から放出された未熟な単球が，感染肺炎組織の肺胞腔への動員過程で既にプライムされた状態にある事を強く示唆している。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は，これまでの一連の研究の成果をふまえて，細菌性肺炎時に骨髄より誘導される単球の肺組織内動態を解析したものである。独自に開発した方法論を用いて，緻密に研究が遂行されている。結果は，細菌性肺炎の治癒過程に単球が重要な役割を果たすことを明確に示している。細菌性肺炎の治療に有益な示唆を与える優れた論文と思われる。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。