The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Burn Injury induces a biphasic immunoglobulin M response to bacterial antigen : the role of prostaglandin E2 in suppressed antibody synthesis
Author(s)	山本, 啓雅
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40069
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名	山　本　啓　雅（やまもとひろまさ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　13064　号
学位授与年月日	平成9年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学　位　論　文　名	Burn Injury induces a biphasic immunoglobulin M response to bacterial antigen : the role of prostaglandin E2 in suppressed antibody synthesis （熱傷後における抗細菌抗体の二相性反応とプロスタグランジンＥ２の役割）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　杉本　壽 （副査） 教　授　吉矢　生人　　教　授　門田　守人

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】

さまざまな抗生剤や抗菌局所剤の開発にも関わらず，細菌感染は依然として広範囲熱傷後の最も重要な合併症のひとつであり，かつ死亡の原因としても第1位である。熱傷患者の易感染性については，患者側の免疫機能低下が重要な原因であるといわれ，様々な免疫機能について研究が行われている。これら免疫異常の中にはマクロファージによる Tumor Necrosis Factor（TNF）や Prostaglandin E 2（PGE 2）の過剰産生，あるいはTリンパ球の増殖能の低下，サイトカインの産生異常などが報告されている。しかしながら，熱傷後のBリンパ球による抗体産生能については十分な研究がなされていない。免疫 globulin，特に IgM は宿主の細菌に対する反応において重要な役割を担っているので，細菌特異性の IgM 抗体産生を調べることは，熱傷患者の感染に対する反応を理解する上で非常に重要である。本研究に於いて，我々はマウスの熱傷後における細菌抗原（peptidoglycan polysaccharide ; PGPS）に対する特異的抗体産生能の経時的変化を，非特異的抗体産生とともに測定し，次にその抗体産生能の低下における PGE 2 の役割を検討した。

【方法及び成績】

研究1）マウスの抗体産生能の経時変化を測定した。マウスを熱傷群と対照群に分けその脾臓を熱傷後1，3，5，8病日に摘出した。これより脾細胞浮遊液を作成しBリンパ球の増殖刺激剤である lipopolysaccharide と共に5日間培養した。上清を採取し PGPS 特異的 IgM 抗体と非特異的 IgM 抗体を ELISA 法により測定した。同時に脾細胞浮遊液中の IgM 分泌細胞数を ELISPOT 法により測定，抗体価を分泌細胞数で割ることにより細胞当たりの PGPS 特異的 IgM 抗体と非特異的 IgM 抗体の値を計算した。第1病日，熱傷群の PGPS 特異的 IgM 抗体は対照群に比べ有意に上昇したが，非特異的 IgM 抗体には差は見られなかった。病日が進むにつれ熱傷群の PGPS 特異的 IgM 抗体と非特異的 IgM 抗体はともに対照群に比べて減少し，第8病日には両抗体産生とも有意に対照群に比べ低値をとった。

研究2）前の実験でみられた第8病日におけるBリンパ球機能抑制のメカニズムに PGE 2 が関与しているかどうかを調べるため，まず PGE 2 のBリンパ球機能に与える影響を観察した。マウスを熱傷群と対照群に分けその脾細胞浮遊液を第8病日に作成した。PGE 2 を加えた細胞培養と加えない細胞培養で，その PGPS 特異的 IgM 抗体と非特異的 IgM 抗体および IgG 抗体，それにリンパ球増殖反応を測定した。熱傷により全てのBリンパ球機能は抑制された。PGE 2 は対照群において，PGPS 特異的 IgM 抗体産生と非特異的 IgM 抗体産生およびリンパ球増殖反応を抑

制したが，IgG 抗体産生を促進した。熱傷群では PGE 2 はリンパ球増殖反応を抑制したが，PGPS 特異的 IgM 抗体産生と非特異的 IgM 抗体産生は影響を受けなかった。また IgG 抗体産生は熱傷群においても促進された。

研究３）PGE 2 の正常細胞Ｂリンパ球機能に対する効果が，熱傷のそれに類似するため PGE 2 の産生阻害剤である Indomethacin（Indo）を細胞培養内に加えその影響をみた。前実験と同様のモデルを用い，Indo を加えた細胞培養と加えない細胞培養で，同様のパラメーターを測定した。Indo は熱傷により抑制されていた PGPS 特異的 IgM 抗体産生を正常細胞と同等まで回復した。しかしながら非特異的 IgM 抗体産生とリンパ球増殖反応は，両群とも影響を受けなかった。PGE 2 により促進された IgG 抗体産生は，Indo により両群で抑制された。

【総括】

熱傷後早期の PGPS 特異的 IgM 抗体産生の増加は，細菌侵襲に対する宿主の積極的な反応と考えられる。このことは，Bacterial Translocation などの細菌侵襲が熱傷早期に始まっているにも関わらず，熱傷患者がこの時期に細菌感染を起こさない事実を裏付けるものである。熱傷後後期の特異的及び非特異的抗体産生能の低下はこの時期の宿主の易感染性を示唆するものであり，このメカニズムを解明することが，熱傷患者の免疫抑制の理解と治療に役立つものと考えられた。そこで，熱傷による免疫抑制メカニズムの重要な因子の一つと考えられる PGE 2 の役割を研究２）及び３）で検討した。PGE 2 は IgM 抗体産生を除き，測定した全ての正常Ｂリンパ球機能を抑制したが、逆に Indo 投与では抑制されたＢリンパ球機能のうち，PGPS 特異的 IgM 抗体産生のみ回復させた。このためこれら非特異的Ｂリンパ球機能の抑制には他のサイトカインなど別の因子が関与していると考えられた。Indo 投与による PGPS 特異的 IgM 抗体産生の回復はこの薬品の熱傷後における有用性を示唆する結果となった。

論文審査の結果の要旨

細菌感染は依然として広範囲熱傷後の最も重要な合併症である。細菌感染の原因としては宿主の免疫機能の低下が重要であると言われており，これまで様々な研究がなされてきた。従来の熱傷後免疫能の研究ではマクロイファージやＴリンパ球の機能異常が報告されているが，Ｂリンパ球の機能についてはほとんど調べられていない。Ｂリンパ球による抗体産生は，細菌に対する防御能としては中心的な役割を担っており，本研究で熱傷後の抗体産生能につき研究を行ったことは非常に意義深い。特に本研究では細菌に特異的な抗原（PGPS）に対する抗体（IgM）産生を測定することに成功し，これと総 IgM 産生を同時に測定することにより，熱傷後の細菌に対する特異的な反応と非特異的な免疫異常を区別して解析している点で他に例を見ない研究である。

本研究では，細菌特異的抗体産生は熱傷直後に一過性に上昇したが，熱傷８日目には，細菌特異的抗体産生能と非特異的抗体産生能とともに低下している。熱傷第１日には Bacterial Translocation などの細菌による攻撃が始まっていることが報告されており，熱傷直後の細菌特異的抗体産生の上昇はこれらの細菌による攻撃に対する宿主の反応と考えられる。また熱傷８日目頃より，熱傷患者で細菌感染が問題となってくることから，この非特異的な抗体産生の抑制が細菌感染の一因となっているのではないかと結論づけている。次に本研究では，現象のみではなく，抗体産生能低下のメカニズムについても研究を行っている。ここでは免疫抑制の一因と言われている Prostaglandin Ｅ２に焦点を当て，Prostaglandin Ｅ２のＢリンパ球機能への関与を検討した。本研究では，Prostaglandin Ｅ２が熱傷後の抗細菌特異的抗体産生能の抑制に関与していることが示されている。

熱傷後の免疫機能の研究とそのメカニズムの解明は，今後の臨床熱傷治療の発展に寄与するものであり多くの示唆を与えるものである。

以上の観点から学位授与に値する研究であると認められる。