



| | |
|--------------|--|
| Title | Fucoidin, a potent inhibitor of leukocyte rolling, prevents neutrophil influx into phorbol-ester-induced inflammatory sites in rabbit lungs |
| Author(s) | 島岡, 要 |
| Citation | 大阪大学, 1997, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/40931 |
| 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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について 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 | しま 島 おか 岡 もとむ 要 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (医 学) |
| 学 位 記 番 号 | 第 1 3 3 7 4 号 |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 9 年 8 月 4 日 |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当 |
| 学 位 論 文 名 | Fucoidin, a potent inhibitor of leukocyte rolling, prevents neutrophil influx into phorbol-ester-induced inflammatory sites in rabbit lungs (フコイジン ^① は白血球ローリングを阻害することにより、フォルボールエステルにより誘導されるウサギ肺の炎症部位への好中球集積を抑制する。) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 吉 矢 生 人 (副査) 教 授 本 田 武 司 教 授 清 野 宏 |

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

好中球は感染防御に重要な働きをしているが、一方では過剰に産生された活性酸素やエラスターゼは細胞や組織を傷害する。ARDS (Adult Respiratory Distress Syndrome: 成人呼吸窮迫症候群) における肺の炎症および組織傷害の発生機序に、肺への好中球集積および好中球が産生する細胞傷害性物質が関与していることが注目されている。従って、好中球の肺への集積を阻害することは ARDS の治療法の開発につながる可能性がある。

好中球が血管外 (炎症部位) に遊走するためには血管内皮との接着が必要である。好中球の血管外遊走に必要な接着分子として selectin と $\beta 2$ -integrin の 2 つが知られている。炎症部位では好中球が血管内皮に沿って回転しながら低速で流れ (ローリング) 、その後、内皮と接着、そして、血管外へ遊走する現象が観察される。このローリングはその後に続く $\beta 2$ -integrin による強い接着のために必須の段階と考えられ、ローリングに関与する接着分子として selectin が知られている。

最近、 $\beta 2$ -integrin や selectin を抗体や可溶性レセプターで阻害することは、炎症部位への好中球集積を抑えて、組織傷害を軽減することが報告されている。

今回の研究では selectin の阻害剤であるフコイジン (フコースのホモポリマー) を用い、フォルボールエステル (PMA) 誘導肺傷害およびチオグリコレート (TGC) 誘導腹膜炎モデルにおいて、それぞれ肺および腹腔内への好中球集積が抑制されるかどうかを検討した。

[方法ならびに成績]

1) フォルボールエステル誘導肺障害モデルにおけるフコイジンの効果

New Zealand rabbit (female; 3 kg) を用い、ペントバルビタールを静注後、気管切開し挿管した。内頸動静脈にカニューレションした後、バクロニウムを静注し、人工呼吸器にて調節呼吸 (Fio_2 , 0.3; peak inspiratory pressure, 18 cm H_2O ; positive end expiratory pressure, 3 cm H_2O) を行なった。気管内に PMA (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を注入することにより肺傷害を作成した。フコイジンは PMA を気管内投与する 5 分前に静注し (10 mg/kg) 、その後、持続静注 (10

mg/kg/hr)した。6時間後に脱血死させ、肺胞洗浄を行ない、洗浄液中の好中球数を計測した。また末梢血好中球数も計測した。コントロール群(C群)ではフコイジンのかわりに同量のsalineを投与した。C群ではPMA気管内投与により肺胞洗浄液中に著しい好中球集積 $[(2.5 \pm 0.4) \times 10^8/\text{rabbit}]$ を認めたが、フコイジン投与により $97.7 \pm 0.5\%$ 抑制された。また、末梢血好中球数は、C群ではほとんど変化しなかったが、フコイジン投与群では約6倍に増加した。

2) 腹膜炎モデルにおけるフコイジンの効果

腹膜炎モデルはNew Zealand rabbitの腹腔内にTGC 50 mlを注入し作成した。フコイジンはその5分前に静注し(10 mg/kg)、その後持続静注(10 mg/kg/hr)した。6時間後に脱血死させ腹腔洗浄を行ない、回収された好中球数を計測した。TGCによる腹腔内好中球集積 $[(1.1 \pm 0.35) \times 10^6/\text{rabbit}]$ はフコイジンにより $98.4 \pm 1.3\%$ 抑制された。
[総括]

フコイジンによりselectinを阻害し、接着分子カスケードの最も初期段階であるローリングを抑制することにより、炎症部位(肺及び腹腔)での好中球の血管外遊走が抑制されることが示された。ARDSや腹膜炎など炎症性疾患において、抗体だけでなく多糖類(フコイジン)を用いた接着分子制御による炎症の調節が治療に有効である可能性が示唆される。

論文審査の結果の要旨

好中球は感染防御に重要な働きをしているが、一方では過剰に産生された活性酸素やエラスターゼは細胞や組織を傷害する。ARDS(Adult Respiratory Distress Syndrome: 成人呼吸窮迫症候群)における肺の炎症および組織傷害の発生機序に、肺への好中球集積および好中球が産生する細胞傷害性物質が関与していることが注目されている。従って、好中球の肺への集積を阻害することはARDSの治療法の開発につながる可能性がある。

本研究では、フコイジンにより接着分子selectinの機能を阻害し、接着分子カスケードの最も初期段階であるローリングを抑制することにより、炎症部位(肺及び腹腔)での好中球の血管外遊走が抑制されることが示された。本研究はARDSや腹膜炎など炎症性疾患において、抗体だけでなく多糖類(フコイジン)を用いた接着分子制御による炎症の調節が治療に有効である可能性を示唆するものであり、学位に値するものとする。