

Title	Interleukin 10 Reduces Mortality from Severe Peritonitis in Mice
Author(s)	加藤, 健志
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41041">https://hdl.handle.net/11094/41041</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏 名 加 藤 健 志

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 第 1 3 4 6 0 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 9 年 12 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 Interleukin 10 Reduces Mortality from Severe Peritonitis in Mice  
(Interleukin 10 によるマウス重症腹膜炎モデルの死亡率の軽減)論 文 審 査 委 員 (主査)  
教 授 門 田 守 人  
(副査)  
教 授 杉 本 壽 教 授 平 野 俊 夫

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 【目的】

消化器外科領域における重症感染症は時として治療に抵抗し、敗血症から多臓器不全に陥ることがある。この重症感染症から全身性炎症性反応 (SIRS) を介して多臓器機能障害 (MODS) に至る病態には、様々な炎症性サイトカインが関与していることが分かっている。本来このサイトカインの誘導は生体防御反応として起こり、同時に抗炎症性サイトカインも誘導されることが見出されている。この炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインのそれぞれの作用を至適に制御すれば、SIRS は生体防御反応として終焉すると考えられ、これまでもいくつかの抗炎症作用を示すサイトカインモジュレーション療法が試みられたが、満足する臨床効果は得られていない。そこで私は他の炎症性サイトカインと同様に誘導される IL-10 を用い、その強い抗炎症作用が、重症腹膜炎から MODS に陥るモデルでどのような効果を示すかを明らかにすることを目的として研究を行った。

## 【方法ならびに結果】

8 週齢 BALB/c 系 SPF マウス (雌性, 体重 20 g) をペントバルビタール麻酔下に開腹し、盲腸を 3-0 絹糸で結紮後 21G 注射針で穿刺する盲腸結紮穿刺モデル (CLP) を作成して以下の操作を加えた。

1) CLP 作成の前後 (-6h, -3h, 0, +3h, +6h) に recombinant murine IL-10 (1  $\mu$ g/body) を単回皮下投与し生存率を対照群と比較した。CLP 作成後 6 日目の生存率は CLP 作成 6 時間後に IL-10 を投与した群では 7/13 (53.8%), 対照群で 0/13 (0%) と有意に改善した ( $p < 0.05$ )。しかし、その他の時間に投与した群ではいずれも生存率の改善はみられなかった。2) CLP 作成後 6 時間目に投与する rmIL-10 の投与量を変化させ (0.1~10  $\mu$ g/body), 生存率を対照群と比較した。IL-10 による生存率改善は 1.0~10  $\mu$ g/body の投与で有意差を認めたが ( $p < 0.05$ ), 0.5  $\mu$ g/body 以下の投与群では改善はみられなかった。3) IL-10 中和抗体を投与し, rmIL-10 の作用を検討した。IL-10 による生存率改善効果は IL-10 中和抗体により抑制された。4) CLP 作成の前後 (-6h, -3h, 0, +3h, +6h) に anti-mIL-10Ab (200  $\mu$ g/body) を単回皮下投与し生存率を対照群と比較したが、生存率の改善を認めなかった。5) CLP 作成の前後 (-6h, -3h, 0, +3h, +6h) に anti-mTNFAb (200  $\mu$ g/body) を単回皮下投与し生存率を対照群と比較したが、生存

率の改善を認めなかった。6) CLP 作成後マウスを経時的に屠殺し、血中 IL-10, TNF, IL-6 をそれぞれ ELISA 法で測定し、IL-10 投与による内因性サイトカインの変動の検討を行った。CLP 作成後血中 IL-10 濃度は 12 時間後にピークを認めその後漸減したが、IL-10 投与群ではピーク後も減少はみられなかった。一方 TNF 濃度は CLP 作成後急増し、その後漸減するが 24 時間後に再度増加傾向を示した。IL-10 投与群では TNF の増加は認めず、有意に抑制された。また IL-6 濃度は CLP 作成後急増し、6 時間後にピークを認めその後漸減したが、IL-10 投与によりわずかにピーク値の低下を示した。

#### 【総括】

細菌感染症に対する生体反応は、生体防御としての炎症反応であるばかりでなく、過度の炎症反応は生体を障害し、重要臓器障害を引き起こす。この反応の中心に炎症性サイトカインと抗炎症性サイトカインの微妙な相互作用がある。今回、TNF, IL-1, IL-6 などの炎症性サイトカインの誘導を抑制する IL-10 投与が、重症腹膜炎から多臓器障害に陥るマウス CLP モデルの生存率を改善させることが分かった。これは内因性に誘導された抗炎症性サイトカインを適切な時期に外因性に加えることで過度の炎症反応を抑制し、生体を治癒の方向に導いたと示唆された。臨床で多数遭遇する重症感染症、敗血症に対し、抗炎症性サイトカインを用いたサイトカインモジュレーション療法の応用が治療として可能であると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、敗血症から多臓器機能不全に陥る病態において、生体防御反応として起こった過剰な炎症反応が抗炎症性サイトカインである Interleukin 10 で制御可能か検討したものである。マウス重症腹膜炎モデル (CLP) に対し、rmIL-10 を CLP 作成後 6 時間目に投与することにより生存率の有意な改善を認めたが、前投与や同時投与では改善を認めなかった。また CLP 作成後増加した血中 TNF は IL-10 投与により著明に抑制されたが、血中 IL-6 は中等度の抑制に止どまった。

これらの知見は、敗血症や敗血症性ショックの病態に対し、IL-10 を投与することにより生存率が改善することを初めて明らかにしたもので、炎症性サイトカイン優位の反応 (SIRS) と抗炎症性サイトカイン優位の反応 (CARS) のバランスを IL-10 投与により制御する、サイトカインモジュレーションの有用性を示しており、学位の授与に値すると考えられる。