

[課程－2]

審査の結果の要旨

氏名 中村謙介

本研究は臨床において致命的となる脾摘後重症感染症 OPSI の病態を解明し、OPSI に対するガンマグロブリン補充療法 IVIG の意義を明らかにするため、肺炎球菌によるマウス OPSI モデルを作成し、また免疫沈降法により特異抗体を除去した IVIG 製剤を作成することで IVIG 中の特異抗体と非特異抗体の作用を分離して IVIG による肺炎球菌の貪食や免疫修飾を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. IVIG 投与により splenectomy 群も sham 群も著明かつ有意に生存率が上昇、特に splenectomy 群における IVIG による生存率改善の方が有意に高かった。臓器（脾臓、肝臓）及び血液培養の検討では、splenectomy 群は sham 群に対して圧倒的な菌量の増加がみられたが、IVIG 投与群は有意な菌量減少が認められ、IVIG は bacteria killing を介して OPSI の予後を改善することを示した。
2. 特異抗体を除去した IVIGdep 投与群では有意な生存時間の延長はみられたが、致死率の改善は得られず、菌量減少もみられなかったため、菌貪食には特異抗体が必要であると考えられた。
3. CD69 を用いた Flow cytometry により、感染によって血液中の MZB cell 分画が増加するが血液中では活性化していないこと、脾臓中では MZB cell の著明な活性化が起こっているが IVIG、IVIGdep 投与により著明かつ有意な MZB cell 活性化の抑制がおこることが示された。
4. 肺炎球菌の LytA 遺伝子の real time PCR により、IVIG 治療の有無によって菌量の有意な変化は見られず、bacteria trap に関しては IVIG は寄与しないことが示された。
5. 免疫蛍光染色によって、IVIG 投与により human IgG 陽性の肺炎球菌、すなわち投与された特異抗体が付与された菌の貪食が有意に増加し、非投与群や IVIGdep 群では control としてそれが認められなかった。4. に示した trapping rate、菌量が一定であることと合わせて、IVIG で貪食絶対量が増加することが示された。また貪食の亢進は脾臓よりも肝臓で有意に大きく、特に肝臓での貪食に IVIG が有効であることが示された。

以上本論文は、IVIG が特異抗体補充を介して、肝臓を中心とした貪食亢進により肺炎球菌による OPSI の生存率を改善させることが明らかにした。OPSI は発症後の特異的な治療がなく予後が悪い病態のため、今後の OPSI の臨床に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものとする。