

審査の結果の要旨

氏名 島津 浩

ヒトの血球貪食症候群(MAS)においては、しばしば凝固系/線維素溶解系(線溶系)の活性化が見られる。しかし、線溶系の活性化が MAS の病態形成に与える影響に関して不明な点が多い。本研究では、近交系 C57BL/6 マウスに CpG1826/DG を複数回投与することで、重症かつ致死的な MAS 様の病態を誘導し、その病態における線溶系の役割を明らかにするため、様々な解析を行った。その結果、下記の結果を得た。

- 1、このモデルでは、病態の進行とともに、末梢血、骨髄、脾臓で血球貪食像を認め、汎血球減少、脾腫、高フェリチン血症、高トリグリセリド血症を認めた。また3週間で8～9割のマウスが致死となった。以上から、ヒトの MAS の診断基準である HLH-2004 の8項目の内、少なくとも5項目を満たしていることが判明し、ヒトの MAS に類似した致死的な病態が誘導できているものと考えられた。
- 2、この MAS モデルにおいて、比較的早期から線溶系因子群の活性化を認めることを明らかにした。そこで plasmin の活性中心を阻害する作用を有する YO2 を、この MAS モデルに投与したところ、生存率の顕著な改善・病態の改善を認めた。
- 3、MAS モデルにおいて YO2 が病態の改善を認めた機序としては、YO2 が plasmin の活性阻害から MMP-9 の産生および活性化の抑制をもたらし、TNF α 、FasL、IL-6、CCL2 といった炎症性サイトカイン・ケモカインの産生が抑制されたこと、また炎症性細胞の各臓器での増加・浸潤が抑制されたこと、その結果各臓器の組織傷害が軽減されたこと、が挙げられる。
- 4、Plg 遺伝子欠損マウスおよび MMP9 遺伝子欠損マウスで MAS モデルを作成したところ、野生型と比較して、生存率の改善・病態の改善を認めた。これらは MAS モデルにおける plasmin や MMP9 といった線溶系因子群の重要性を示している。またこれらの遺伝子欠損マウスで MAS モデルを作成し、YO2 もしくは PBS 投与を行ったところ、生存率に有意な差を認めず、YO2 が plasminogen/plasmin/MMP-9 のシグナルの活性化を抑制することで生存率の改善を認めることが判明した。また MAS モデルに tPA 投与を行ったところ、生存率の悪化・病態の悪化を認めた。
- 5、MAS モデルにおいては、脾腫の進行がみられ、脾臓に赤芽球が集積することが主な原因であることが示された。また脾臓の赤芽球は AnnexinV 陽性のものが多数を占めており、YO2 の投与がアポトーシスに陥った赤芽球の脾臓での増加を抑制していることが

示された。

- 6、*In vitro* の系で、マウス腹腔マクロファージの細胞株 RAW264.7 を用いて、CpG1826 の刺激が、*uPA*、*uPAR*、*MMP-9* 遺伝子の発現を上昇することを明らかにした。また、*plasmin* が、*TNF α* および *CCL2* 遺伝子の発現を上昇させること、さらに CpG1826 による *TNF α* および *CCL2* 遺伝子の発現の上昇に対して *plasmin* 添加が相加的に働くことを明らかにした。

以上、本論文は MAS の病態において、線溶系の活性化が一つの起点となり、炎症性サイトカインの産生・炎症性細胞の組織浸潤が促進され、組織傷害がもたらされる機構を明らかにした。本研究は、MAS などの全身性炎症性疾患の病態において、*plasmin* の役割を明らかにし、*plasmin* が新たな治療標的分子になる可能性を示した点で、学位の授与に値するものと考えられる。