

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 加藤 秀哉

主論文 1編

Intravenous Immunoglobulin for Acute Lung Injury and Bacteremia in *Pseudomonas Aeruginosa* Pneumonia. Critical Care Medicine Aug 27, 2015. Published Ahead-of-Print. doi: 10.1097/CCM.0000000000001271

## 審査結果の要旨

緑膿菌性肺炎は、免疫不全患者や人工呼吸管理中の患者に発生し、急性肺傷害や続発性敗血症を引き起こす。また、人工呼吸器関連肺炎の起炎菌が緑膿菌である場合は死亡率が上昇する。一方、緑膿菌などのグラム陰性桿菌は、相同性の高いⅢ型分泌システムと呼ばれる毒素分泌を介してその病原性を発揮する。Ⅲ型分泌システムでは、特殊な分泌装置を通して標的細胞の細胞質内に毒素を直接注入する。緑膿菌Ⅲ型分泌システムをブロックできる分子標的としてV抗原 (PcrV)と呼ばれるタンパク質が発見され、ヒト化された抗 PcrV モノクローナル抗体が開発され、欧米で臨床試験下にある。

申請者は、ヒト血液由来の静注用ガンマグロブリン製剤(IVIG)が緑膿菌Ⅲ型分泌システムに起因する病原毒性にどの程度対抗できうるかについて、緑膿菌 PA103 株をマウスの肺内に投与し緑膿菌性肺炎モデルを作製し検討した。IVIG (献血ヴェノグロブリン IH5%静注<sup>®</sup>, 日本血液機構)を静脈内投与し、その効果についてコントロール群(アルブミン投与)との比較を行った。

IVIG 投与群では、24 時間後の生存率の有意な改善を認めた。また、肺浮腫の悪化、肺内・血中細菌数の有意な減少を認めた。次に、臨床分離された多剤耐性緑膿菌株についても検討を行った。IVIG を静脈内投与した後に、臨床分離株を肺内に投与してコントロール群との比較を行った。その結果、臨床株に対しても IVIG 投与は生存率・体温経過の改善を認め、肺浮腫の改善、肺内・血中細菌数の減少を認めた。最後に、特異抗体を除去した IVIG 分画の効果を検討した。まず、遺伝子組み換え緑膿菌 PcrV タンパクを精製してアフィニティカラムを作成し、製剤中の抗 PcrV 抗体分画を IVIG より除去した。この IVIG を緑膿菌 PA103 株とともに肺内投与し効果を検証したが、緑膿菌性急性肺傷害に対する保護効果は残存していた。次に、ホルマリンを用いて PA103 株の表面抗原に結合する分画を IVIG より除去したが、緑膿菌性急性肺傷害に対する保護効果は残存していた。最後に、IVIG 中の上記 2 抗体分画を除去してその効果を検証した結果、通常の IVIG と比較して有意に生存率の低下を認め、肺浮腫悪化や肺内細菌数増加を認めた。

以上が本論文の要旨であるが、IVIG 投与が緑膿菌性急性肺傷害を有意に改善することを明らかにした点と、緑膿菌のⅢ型分泌毒性に対する改善のメカニズムとして、IVIG 中に含有される緑膿菌 V 抗原に対する抗体分画と緑膿菌の表面抗原に対する抗体分画の両者が協調的に作用して緑膿菌のⅢ型分泌毒性に対抗していることを明らかにした点において、医学上価値ある研究と認める。

平成 27 年 9 月 17 日

審査委員 教授 高山 浩一 <sup>Ⓢ</sup>

審査委員 教授 中屋 隆明 <sup>Ⓢ</sup>

審査委員 教授 松田 修 <sup>Ⓢ</sup>