

学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部 門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	18D706	氏 名	大西 啓右
論文題目	Galectin-9 deficiency exacerbates lipopolysaccharide-induced hypothermia and kidney injury		
<p>(論文要旨)</p> <p>【背景】 敗血症は、急性腎障害 (AKI) の一般的な原因であり、またAKIは、敗血症患者の死亡リスクを高める。敗血症に関連したAKIは複雑な病態であり、現在、敗血症性AKIに対する有効な治療法は存在しない。また、発熱や低体温症は敗血症の特徴的な症状であり、低体温症の患者ではAKIが頻繁に発生し、死亡率の上昇と関連している可能性がある。しかし、敗血症、体温、AKIの間をつなぐ分子メカニズムはまだ明らかにされていない。ガレクチン-9 (Gal-9) は、炎症や臓器障害を軽減する多機能性レクチンである。本研究では、Gal-9がエンドトキシンによる敗血症性AKIの病態において保護的な役割を果たしているかどうかを検証した。</p> <p>【方法】 Lipopolysaccharide (LPS) 投与後の野生型マウスにおける血漿、腎臓、脾臓でのGal-9の値を調べた。また、Gal-9を全身で欠損させたGal-9ノックアウト (KO) マウスを作製し、LPS投与による炎症性サイトカイン、血管透過性、腎障害におけるGal-9の役割を評価した。</p> <p>【結果】 野生型マウスにLPSを投与すると、早期の4時間後に血漿、腎臓、脾臓でGal-9濃度が上昇し、24時間後には低下した。次に、LPSによる全身への影響に対するGal-9の効果をGal-9-KOマウスにて評価した。生理食塩水群と比較して、LPS投与1時間後に血漿TNF-α 上昇や6時間後に血管透過性の亢進を認めたが、Gal-9-KOマウスでは、野生型マウスと比較してLPS投与後の血漿TNF-α 値や血管透過性の亢進は変わらなかった。続いて、LPSによって起こるAKIに対するGal-9の効果を評価した。野生型マウスではLPS投与24時間後、輸液により尿量やクレアチニンクリアランスの改善を認めた。Gal-9-KOマウスでは、野生型マウスと比較して、LPS投与後輸液を行っても尿量やクレアチニンクリアランスの改善が認められなかった。またLPSは体温に影響を与えるため、LPS投与後の体温を経時的に調べた。LPS投与後12時間で体温の低下が見られた。野生型マウスでは24時間後までに低体温症は改善したが、Gal-9-KOマウスでは24時間後まで低体温症が持続した。そこで、LPS投与後に体温を維持することでAKIを改善できるかどうかを検証した。Gal-9-KOマウスでLPS投与後に環境温度のコントロールにより体温を維持すると、野生型マウスと同様に輸液により尿量の反応が改善された。</p> <p>【結論】 Gal-9を欠損させると、LPSによる低体温症と腎障害が悪化した。Gal-9欠損による低体温症の悪化が、輸液に対する反応の低下に寄与していた。今後敗血症におけるAKIに対してGal-9が保護的な役割を果たすかどうか更なる研究が必要と思われる。</p>			

