

(様式 3 号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 宇都宮 利彰

〔題名〕

Cytokine Adsorption to Polymyxin B-Immobilized Fiber: An in vitro Study

(ポリミキシンB固定化繊維へのサイトカインの吸着)

〔要旨〕

【背景】特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪は予後不良で有効な治療法は確立していない。近年 Polymyxin B (PMX) 固定化繊維カラム (トレミキシン、東レ) を用いた血液浄化療法 (PMX-DHP) が有効との報告があるが本疾患における作用機序は不明である。

【目的】本研究では IPF の病態に係わるサイトカインがトレミキシン繊維で除去されるか調べた。

【方法】ヘパリン存在下でトレミキシン繊維にサイトカインを吸着させ、2M NaCl、また 50mg/ml polymyxinB 硫酸でサイトカインを溶出し、溶出したサイトカイン (IL-1b, IL-6, IL-8, FGF basic, PDGF-bb, RANTES, TNF α は BioPlex、VEGF、TGF- β は ELISA で測定) を測定した。またヘパリンとポリミキシンBの結合能を見るために AFFINIX Q4 を用いて PolymyxinB とヘパリンの結合を観察した。

【結果】サイトカインにはトレミキシン繊維の PMX 部位へ著明に結合するものがあること (IL-8, RANTES, PDGF, TGF- β)、更にヘパリンによるプライミングにより PMX 部位にヘパリンが結合し、ヘパリン結合部位を有するサイトカインには吸着が増強されるもの (VEGF, FGF2, IL-6, IL-1 β , MCP-1, IL-12, TNF α) があることが明らかになった。また AFFINIX Q4 で $K_d = 0.061 \pm 0.032$ mg/ml が得られ、ヘパリンとポリミキシンBの結合が確認された。

【結語】IPF 急性増悪のびまん性肺胞障害に対する PMX-DHP の作用機序として、炎症性、線維性、血管新生サイトカイン、ケモカイン等の吸着・除去が示唆された。

作成要領

1. 要旨は、日本語で 800 字以内、1 枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

令和 3 年 2 月 19 日

報告番号	甲 第 1612 号	氏 名	宇都宮 利彰
論文審査担当者		主査教授 伊東 克能	
		副査教授 松永 和人	
		副査教授 矢野 雅文	
<p>学位論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Cytokine Adsorption to Polymyxin B-Immobilized Fiber: An in vitro Study (ポリミキシン B 固定化繊維へのサイトカインの吸着)</p>			
<p>学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合は、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。) Cytokine Adsorption to Polymyxin B-Immobilized Fiber: An in vitro Study (ポリミキシン B 固定化繊維へのサイトカインの吸着) 掲載雑誌名 Blood purification P.1-8 (2020 年 9 月 掲載)</p>			
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>【背景】特発性肺線維症 (IPF) の急性増悪は予後不良で有効な治療法は確立していない。近年 Polymyxin B (PMX) 固定化繊維カラム (トレミキシン、東レ) を用いた血液浄化療法 (PMX-DHP) が有効との報告があるが本疾患における作用機序は不明である。</p> <p>【目的】本研究では IPF の病態に係わるサイトカインがトレミキシン繊維で除去されるか調べた。</p> <p>【方法】ヘパリン存在下でトレミキシン繊維にサイトカインを吸着させ、2M NaCl、また 50mg/ml polymyxinB 硫酸でサイトカインを溶出し、溶出したサイトカイン (IL-1b, IL-6, IL-8, FGF basic, PDGF-bb, RANTES, TNFα は BioPlex, VEGF, TGF-β は ELISA で測定) を測定した。またヘパリンとポリミキシン B の結合能を見るために AFFINIX Q4 を用いて PolymyxinB とヘパリンの結合を観察した。</p> <p>【結果】サイトカインにはトレミキシン繊維の PMX 部位へ著明に結合するものがあること (IL-8, RANTES, PDGF, TGF-β)、更にヘパリンによるプライミングにより PMX 部位にヘパリンが結合し、ヘパリン結合部位を有するサイトカインには吸着が増強されるもの (VEGF, FGF2, IL-6, IL-1β, MCP-1, IL-12, TNFα) があることが明らかになった。また AFFINIX Q4 で Kd=0.061\pm0.032mg/ml が得られ、ヘパリンとポリミキシン B の結合が確認された。</p> <p>【結語】IPF 急性増悪のびまん性肺胞障害に対する PMX-DHP の作用機序として、炎症性、線維性、血管新生サイトカイン、ケモカイン等の吸着・除去が示唆された。</p> <p>本論文はポリミキシン B 固定化繊維へのサイトカイン吸着について詳細に検討したものであり、学位論文として価値あるものと認めた。</p>			

備考 審査の要旨は800字以内とすること。