

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	飯田 健二郎
論文担当者	主査 篠原 尚
	副査 大村谷 昌樹
	副査 都築 建三
学位論文名	Blockade of Tumor Necrosis Factor by Etanercept Prevents Postoperative Adhesion Formation in Mice (エタネルセプトによる腫瘍壊死因子の遮断は、 マウスの術後癒着形成を抑制する)
論文審査の結果の要旨	
<p>背景と目的：病的癒着形成は，腹腔内手術後にしばしば問題となるが，効率的な予防的介入法はまだ確立されていない。申請者の共同研究者らは，最近，マウス盲腸漿膜を焼灼・損傷して作成したモデルにおいて，インターロイキン（IL）-6の遮断により術後癒着が防止されることを報告した。また，IL-6の遮断は，損傷した漿膜における腫瘍壊死因子（TNF）の誘導も抑制したことから，申請者らは，関節リウマチ等の治療薬としても用いられる生物学的製剤であるリコンビナント TNFα抗体エタネルセプトの投与が，癒着形成を予防するかどうかを検討した。方法：マウス盲腸焼灼術の当日および1日前と2日前にエタネルセプトを投与した。癒着スコアは術後7日目に評価された。組織学的変化は，免疫化学および免疫蛍光検査によって調べられた。In vitroの系において，ヒト好中球および中皮細胞株細胞をエタネルセプトの存在下でリコンビナント TNF と培養し，RT-qPCR によって癒着形成に関与するとされるサイトカインおよびケモカインの転写レベルを測定した。結果：エタネルセプトは，損傷した漿膜の好中球増多を抑え，癒着形成を抑制した。また TNF の誘導を抑制，IL-6 および CXCL-2 の誘導も抑制した。エタネルセプトを投与したマウスは，組織損傷および線維化促進反応を誘発する可能性のある好中球細胞外トラップ（NETs）の形成を欠いていることが蛍光抗体法で確認できた。さらに，エタネルセプトは，癒着帯の筋線維芽細胞の主要な細胞源である好中球および中皮細胞において，TNF 誘導性の IL-6，TNF，および好中球動員ケモカインを阻害した。結論：エタネルセプトの予防的投与は，術後癒着形成を防ぐための潜在的な戦略となる可能性がある。本研究から得られた結果は，抗 TNFα作用を有する生物学的製剤を用いた術後癒着形成の防止の臨床応用につながる基礎データを提供するものであり，学位論文に十分値するものと評価した。</p>	