

氏名	SOE SOE HTWE
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 5899 号
学位授与の日付	平成31年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Inter-alpha inhibitor proteins maintain neutrophils in a resting state by regulating shape and reducing ROS production (インターアルファインヒビタータンパクは好中球形態を制御し、活性酸素分子種産生を抑制することによって好中球の静穏状態を維持する)
論文審査委員	教授 前田嘉信 教授 松川昭博 教授 上原 孝

### 学位論文内容の要旨

The plasma levels of inter-alpha inhibitor proteins (IAIPs) are decreased in patients with sepsis and the reduced levels correlate with increased mortality. In the present study, we examined the effects of IAIPs on human neutrophils to better understand the beneficial effects of IAIPs in the treatment of sepsis. We demonstrated that IAIPs induced a spherical shape that was smaller in size with a smooth cellular surface in a concentration-dependent manner. These changes were inhibited by a specific antibody against IAIPs. In contrast, bikunin, light chain of IAIP, had no effect on neutrophil morphology. The neutrophils treated with IAIPs could easily pass through the artificial microcapillaries and were prevented from entrapment inside the capillaries. Coincubation of human blood neutrophils with a confluent human vascular endothelial monolayer showed that adhesion of neutrophils on endothelial cells was suppressed by treatment with IAIPs. IAIPs inhibited the spontaneous release of reactive oxygen species (ROS) in a concentration-dependent fashion. ROS inhibition was associated with reductions in p47phox phosphorylation on Ser328. These results suggest that IAIP-induced morphological changes that render neutrophils quiescent, facilitate passage through the microvasculature, and reduce adhesion to vascular endothelial cells and production of ROS. Thus, IAIP plays a key role in controlling neutrophil activation.

### 論文審査結果の要旨

インターアルファインヒビター蛋白 IAIPs は敗血症患者で減少し、その低下レベルは致死率と相関する。IAIPs が好中球にどのような影響を与えるかはこれまで不明であった。

本研究では、まず IAIPs が好中球形態を円滑な表面で小型化させることを明らかにし、IAIPs の軽鎖 bikunin にはその作用が認められなかった。機能的にも好中球の接着の低下や neutrophil extracellular traps (NETs) の形成が抑制された。また、IAIPs は NADPH オキシダーゼコンポーネントを介して ROS の産生を抑制した。これらの結果から IAIPs が好中球の活性化を制御していることが示唆された。

委員からは IAIPs が好中球のアポトーシスに対する影響、in vivo 疾患モデルでの検討、bikunin との違いについて質問があり、発表者と討議を行った。

本研究は、IAIPs が好中球活性化を抑制すること、敗血症やショック時の免疫血栓予防の薬剤となり得ることを示唆した価値ある業績と考えられる。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。