

氏 名	佐々木 達也
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5274号
学位授与の日付	平成28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	Anti-high mobility group box 1 antibody exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease (パーキンソン病モデルラットに対して、抗HMGB1抗体投与は神経保護効果を示す)
論文審査委員	教授 阿部 康二 教授 小林 勝弘 教授 柳井 広之

学位論文内容の要旨

High mobility group box 1 (HMGB1) は核を支えるタンパク質の1つであり、様々な疾患において障害を受けた細胞核内から放出され、炎症因子として働く。抗 HMGB1 抗体は、これを抑制することで抗炎症効果を示す。今回、我々はパーキンソン病 (PD) モデルラットを用いて、抗 HMGB1 抗体の神経保護効果について研究を行った。雌性 SD ラットに 6-hydroxydopamine (6-OHDA) を右線条体へ注入し、抗 HMGB1 抗体を 6-OHDA 注入直後、6、24 時間後に 1mg/kg ずつ静脈内投与した。対照群には control IgG を投与した。血漿中、脳組織中 HMGB1 の濃度変化を観察し、免疫組織学的評価も施行した。行動学的評価と免疫組織学的評価によるドパミン神経細胞の脱落程度から抗 HMGB1 抗体の神経保護効果を評価した。また炎症の評価としてミクログリアの増殖、炎症性サイトカインの変化を調べた。対照群において、神経細胞とアストロサイト核内から HMGB1 が細胞質へ移動しており、血漿中、線条体、黒質において HMGB1 の増加を認めた。治療群では HMGB1 は核内に保持されており、血漿中、線条体の HMGB1 の増加も抑制されていた。またミクログリアの増殖と、IL-18, IL-6 の活性が抑制されており、免疫組織学的にドパミン神経細胞の温存が示された。6-OHDA によるドパミン神経の脱落に HMGB1 が関与している可能性が示された。抗 HMGB1 抗体の静脈内投与は抗炎症効果・神経保護効果を示した。

論文審査結果の要旨

本研究は、パーキンソン病モデルラット線条体における抗high mobility group 1 (HMGB1) 抗体の臨床効果を検討したものである。様々な疾患において障害を受けた細胞核内から放出される核構造蛋白であるHMGB1に対する抗体を、6-hydroxydopamine (OHDA) を右線条体へ注入したラットに、OHDA注入直後と6、24時間後の合計3回静脈内投与した。その結果、OHDA障害群では神経細胞とアストロサイト核内からHMGB1が細胞質へ移動しており、血漿中や線条体、黒質においてHMGB1の増加を認めた。これに対し抗HMGB1抗体治療群では、HMGB1は核内に保持され、血漿中や線条体のHMGB1の増加も抑制されていた。さらにミクログリアの増殖と、IL-6、IL-18の活性も抑制されており、免疫組織学的にドパミン神経細胞の温存が示された。本研究によりOHDAによるトパミン神経脱落機序におけるHMGB1の関与が示され、抗HMGB1抗体の静脈内投与によるパーキンソン症状の改善ならびに神経保護効果が示された。

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。