

氏名	春間 純
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5452号
学位授与の日付	平成29年3月24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 (HMGB1) antibody attenuates delayed cerebral vasospasm and brain injury after subarachnoid hemorrhage in rats (ラットくも膜下出血後脳血管攣縮と脳障害に対して抗HMGB-1抗体は有効である)
論文審査委員	教授 松川昭博 教授 森松博史 准教授 佐藤圭路

### 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、我々はくも膜下出血 (SAH) モデルラットを用いて、抗HMGB1抗体の抗血管攣縮効果について研究を行った。雌性 Wisterラットに尾動脈より採血した自己血を脳槽へ注入し、抗HMGB1抗体を自己血注入直後と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。血管攣縮の形態評価として動物用CT装置を用いたcomputed tomographic angiography (CTA) を行い、また血漿中HMGB1の濃度変化を観察し、脳底動脈での免疫組織学的評価も施行した。さらに脳底動脈の血管収縮関連因子と炎症関連タンパク解析に加え、トロンピンに対する収縮反応性を評価した。行動学的評価と脳実質内ミクログリアの増殖を免疫組織学的評価し、抗炎症作用による抗HMGB1抗体の神経保護効果を評価した。対照群では、脳底動脈平滑筋細胞におけるHMGB1の核内から細胞質への移動が観察され、血漿中HMGB1が増加していたが、治療群ではこれらが抑制されていた。また対照群の脳底動脈では血管収縮因子と炎症関連タンパクが発現増加し、トロンピンに対して強い血管収縮反応を示すのに対し、治療群ではこれら血管収縮因子と炎症関連タンパク発現が抑制されており、トロンピンに対する血管収縮反応性が低下していた。この結果によりSAH後の血管攣縮に炎症性変化、特にHMGB1が関与している可能性が示された。以上より抗HMGB1抗体の静脈内投与は脳血管や脳実質での抗炎症作用より血管攣縮抑制効果に加え、神経保護効果を示した。

### 論文審査結果の要旨

High Mobility Group Box 1 (HMGB1) は様々な疾患において傷害を受けた細胞核内から放出され、炎症因子として働く。申請者は、自己血の脳槽内注入によるくも膜下出血 (SAH) モデルラットを用いて、抗 HMGB1 抗体の抗血管攣縮効果について検討した。自己血注入により、脳底動脈平滑筋細胞において HMGB1 が核内から細胞質へ移動したが、抗 HMGB1 抗体によりこの変化は抑制された。CT angiography (CTA) による解析の結果、自己血による脳底動脈攣縮は、抗 HMGB1 抗体治療群で軽減した。この効果は自己血注入 3 時間後の抗体投与においても再現された。行動解析により、抗 HMGB1 抗体二夜神経保護効果を示した。脳底動脈での血管収縮因子と炎症関連たんぱく質の発現は、抗 HMGB1 抗体治療により低下し、脳底動脈のトロンピンに対する血管収縮反応も低下した。脳実質におけるミクログリア増殖は抗 HMGB1 抗体投与により抑制された。以上より、抗 HMGB1 抗体はくも膜下出血の治療に有効であることを示した。脳実質でのさらなるメカニズム解析が望まれるが、抗 HMGB1 の血管攣縮抑制効果、神経保護効果を明らかにした点は評価できる。

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。