



Title	Intravenous High Mobility Group Box 1 Fragment Improves Cardiac Function, Fibrosis, and Coronary Flow in Porcine Ischemic Cardiomyopathy Model
Author(s)	伊藤, 仁人
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105750
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	伊藤 仁人
論文題名 Title	Intravenous High Mobility Group Box 1 Fragment Improves Cardiac Function, Fibrosis, and Coronary Flow in Porcine Ischemic Cardiomyopathy Model (ブタ虚血性心筋症モデルにおいてHigh Mobility Group Box 1フラグメントの静脈投与は心機能、線維化、冠血流を改善する)
〔目 的(Objective)〕 虚血性心筋症(ICM)は陳旧性心筋梗塞により心機能が低下する予後不良疾患である。組織障害時の壊死細胞から放出されるhigh mobility group box 1(HMGB1)の骨髄間葉系幹細胞(BM-MSC)血中動員活性ドメイン(HMGB1 fragment)は、MSCの傷害部位への動員により組織再生効果を示し、心筋症においても小動物モデルでの有効性が報告されている。今回我々は、前臨床試験として、ICMミニブタモデルにおけるHMGB1 fragmentの静脈投与の有効性を様々な画像モダリティを用いて検討した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 ゲッチングミニブタの左冠動脈前下行枝にアメロイドコンストリクターを装着してICMモデルを作成し、HMGB1投与群(n=6)とコントロール(生理食塩水投与)群(n=5)に分けた。モデル作成4週間後に薬剤静脈投与を行い、心エコー、遅延造影MRI、心臓カテーテルにて心機能、心筋瘢痕形成、冠血流予備能(CFR)を8週間経時的に評価した。HMGB1群はコントロール群と比較し、心エコーにて心拡大が抑制され、心機能改善 (ΔLVEF $+11.0 \pm 2.7\%$ vs $-4.8 \pm 3.0\%$, $p=0.0015$) を認めた。MRIによる局所壁運動評価では、虚血領域(左前下行枝領域)において壁運動の改善傾向を認めた。また、遅延造影MRIにて瘢痕領域縮小 (Δscar zone $-11.5 \pm 6.9\%$ vs $+17.9 \pm 6.6\%$, $p=0.0062$)、心臓カテーテルにてCFR改善 (ΔCFR $+0.45 \pm 0.27$ vs $+0.01 \pm 0.19$, $p=0.0166$) を認めた。組織評価においては、HMGB1投与による心筋細胞肥大抑制 ($26.6 \pm 3.0 \mu\text{m}$ vs $38.0 \pm 4.9 \mu\text{m}$, $p=0.0339$) や血管新生促進 (CD31 positive cell density: $1033 \pm 313 /\text{mm}^2$ vs $640 \pm 125 /\text{mm}^2$) を認め、RT-PCRではHGF、SDF1、TGF β 3、FGF2などの血管新生因子や組織修復因子の発現上昇を認めた。 〔総 括(Conclusion)〕 前臨床段階として、虚血性心筋症ミニブタモデルにおいて、HMGB1 fragmentの静脈投与により、骨髄由来間葉系幹細胞が末梢血中に動員され、血管新生作用に伴う冠血流予備能の上昇と、線維化進行抑制により心機能が改善することが示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 伊藤 仁人			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	宮川 繁 署 名
	副 査	大阪大学教授	武田 理栄 署 名
	副 査	大阪大学教授	新谷 康 署 名

論文審査の結果の要旨

申請者である伊藤仁人は、「ブタ虚血性心筋症モデルにおいてHigh Mobility Group Box 1フラグメントの静脈投与は心機能、線維化、冠血流を改善する」という論文において、虚血性心筋症ミニブタモデルに対してHigh Mobility Group Box 1 (HMGB1) フラグメントを静脈投与することにより、冠血流の改善や心筋の線維化抑制が得られ、心機能が改善するという良好な成績を報告している。その効果を心エコー、心臓MRI、心臓カテーテル等さまざまなモダリティを用いて評価し、メカニズムとして、HMGB1フラグメントによって骨髄間葉系幹細胞の心筋障害部位への動員が促進され、障害部位に集積した間葉系幹細胞によるパラクライン効果で発現する様々な組織修復因子が関与していることを考察している。本研究は前臨床試験として位置づけられており、本製剤を臨床応用するに十分な成果が得られている。本製剤を臨床応用することができれば心不全治療をさらに進歩させられる可能性があり、今後の医学の発展に寄与する研究であると考え、

よって、博士（医学）の学位を授与するに値すると考える。