The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Systemic involvement of HMGB1 and therapeutic effect of anti-HMGB1 antibody in a rat model of crush injury
Author(s)	島崎, 淳也
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59808
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【３】

氏　　名	島　崎　淳　也（しま　さき　じゅん　や）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学　位　記　番　号	第　２５５５７　号
学位授与年月日	平成24年４月20日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学　位　論　文　名	Systemic involvement of HMGB1 and therapeutic effect of anti-HMGB1 antibody in a rat model of crush injury （クラッシュ症候群ラットモデルにおけるHMGB1の関与と抗HMGB1抗体の治療効果について）
論文審査委員	（主査） 教　授　嶋津　岳士 （副査） 教　授　真下　　節　　教　授　小室　一成

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

クラッシュ症候群は、骨格筋の圧挫損傷により致死性不整脈や急性腎不全を来たす病態だが、全身性炎症反応症候群(SIRS)からしばしば多臓器不全を引き起こす。局所の損傷が遠隔臓器損傷を引き起こすそのメカニズムは不明である。一方、High Mobility Group Box-1

protein(HMGB1)は元来核内蛋白として知られていたが、近年敗血症やリウマチなど様々な病態に関与していることが明らかとなっている。我々は骨格筋の挫滅によりHMGB1が血中に放出され、ダメージ関連分子パターン(DAMPs)として病態に関与していると推測し、抗HMGB1抗体治療の有効性を合わせて検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

両下肢圧坐によるラット・クラッシュ症候群モデル(ラットの両下肢をそれぞれ3kgの重りで6時間圧迫した後に解放し、3時間の再灌流を観察する。輸液として静脈ルートから生食を最初の5時間は1mL/kg/hの速度で投与し、次の4時間は10mL/kg/hに増量する。終了後はルートを抜去する)を用いた。圧迫解除直後に抗HMGB1抗体を単回静注する群(治療群)と同量のPBSのみ投与する群(対照群)に分け、7日生存率(n=20)、圧迫解除3・6・12・24時間後の血清サイトカインの動態(各n=6～9)、12・24時間後の組織学的検査(HE染色・免疫染色)を評価した。

7日間生存率は対照群30% vs 対照群65% ($p<0.05$)であった。採血結果では、対照群において血清HMGB1は圧迫解除後3時間目にピークを迎え、治療群ではピークが有意に抑制された。対照群ではIL-6、TNFαはHMGB1より遅れてピークを迎えたが、治療群ではこれらの上昇が有意に抑制された。E-selectinは圧迫解除早期より高値を認めたが、24時間目に治療群で有意に低値であった。組織切片のHE染色では、対照群で特に肺において組織損傷が著明であり、Acute Lung Injury様の所見を認めたが、治療群でこれらの所見は有意に低減された。免疫染色ではHMGB1の受容体であるTLR4・RAGEの発現を検査した。特に肺においてRAGEの発現が増強しており、治療群で発現増強の抑制がみられた。他方、TLR4は対照群・治療群ともに発現の増強はみられなかった。

〔　総　　括　〕

クラッシュ症候群において、HMGB1は損傷組織より早期に血中に放出され炎症惹起分子として作用する。抗HMGB1抗体を投与することで血中HMGB1濃度を低下させ、炎症性サイトカインであるIL-6・TNF-αの上昇を抑制し、血管内皮障害マーカーであるE-selectinを抑制した。また遠隔臓器障害である肺障害を改善した。肺障害にはRAGEの関与が示唆された。

抗HMGB1抗体投与により炎症反応および多臓器不全への進展が抑制され、生存率を向上させる。抗HMGB1抗体治療はクラッシュ症候群の治療方法として有望である。

論文審査の結果の要旨

クラッシュ症候群は、局所の筋挫滅から全身性炎症反応症候群・多臓器不全に至る難治性の病態である。本研究は核内蛋白であるHMGB1に注目し、クラッシュ症候群における炎症惹起と遠隔臓器障害発症のメカニズムを検討したものである。

まずクラッシュ症候群ラットモデルにおいて、挫滅した筋組織から血中にHMGB1が放出され、ダメージ関連分子パターン(DAMPs)として炎症を惹起していることを明らかにした。続いて、抗HMGB1抗体投与により血中HMGB1値は抑制され、それにより炎症反応の進展がブロックされ、遠隔臓器障害の低減と生存率の向上もたらすことを明らかにした。

クラッシュ症候群においてHMGB1に注目したことは独創的であり、また抗HMGB1抗体などのDAMPs制御が有効な治療法である可能性を示したことは高く評価される。

以上により、本論文が博士(医学)に十分値するものであると判断する。