

論文審査の要旨

報告番号	総研第 632 号	学位申請者	古別府 裕明
審査委員	主査	堀内 正久	学位
	副査	原 博満	副査
	副査	山口 宗一	副査
			博士 (医学)
			家入 里志
			中原 真由美

Differential Regulation of Damage-Associated Molecular Pattern Release in a Mouse Model of Skeletal Muscle Ischemia/ Reperfusion Injury

マウス骨格筋虚血再灌流障害におけるダメージ関連分子パターン放出の動向

虚血再灌流障害により、当該臓器に加えて遠隔臓器の障害も進行することが報告されている。障害組織から漏出した damage-associated molecular patterns (DAMPs) により、無菌的炎症が誘導され、局所的全身的に組織障害を促進させることが一因となっている。骨格筋再灌流障害における DAMPs の関与については不明な点も多い。そこで、学位申請者らは DAMPs の中でも high-mobility group box 1 (HMGB1) と Histone の骨格筋再灌流障害における関与を検討した。

マウスの両股関節をゴムで駆血し、ゴムを切断することで、下肢の虚血再灌流障害モデルマウスを作成した。虚血時間を 2、4、8、12 時間に設定し再灌流した群と再灌流なし群の生存率、血中 CK、HMGB1、Histone H3 値、組織所見 (HE 染色、免疫染色) を比較検討した。その結果、再灌流なしの群は全例生存したが、虚血時間が 4-12 時間の群は全て状態が悪化した。虚血後に血中 CK 値は有意に上昇し、再灌流後に血中 HMGB1 値は有意に上昇した。しかし、血中 Histone H3 値は上昇しなかった。免疫染色では、Histone H3 は通常時、虚血後、再灌流後のいずれも核内に検出されたが、HMGB1 は通常時に比し虚血後、再灌流後では染色性の低下を認め、核外への移行が確認された。次に、特異的抗体 (抗 HMGB1 抗体、抗 Histone 抗体) を用いて、虚血再灌流障害を軽減できるか検討した。虚血時間が短時間であれば、抗 HMGB1 抗体のみで生存率が改善した。虚血時間が 12 時間の場合は、抗 HMGB1 抗体と抗 Histone 抗体を併用することで生存率が改善し、肺や腎臓への組織障害を軽減できることを確認した。

これらの結果をまとめると、以下の 3 点に要約できる。

1. 虚血骨格筋細胞において、HMGB1 は核から細胞質へ移行し、再灌流後血中へ移行した。一方 Histone は虚血後、再灌流後も核内に留まった。
2. 骨格筋の虚血再灌流障害モデルマウスに抗 HMGB1 抗体と抗 Histone 抗体を併用投与することで、生存率が改善した。
3. 骨格筋の虚血再灌流障害において、細胞外 HMGB1 や細胞外 Histone を中和もしくは除去する治療法が予後改善につながる可能性が示唆された。

本研究によって、骨格筋の虚血再灌流障害における HMGB1 と Histone の関与の違いが明らかになり、細胞外 HMGB1 や細胞外 Histone を標的とした治療法が有用である可能性を示唆した点において意義がある。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。