

論文審査の要旨

報告番号	総論第 48 号	学位申請者	中條 正英
審査委員	主査	橋口 照人	学位
	副査	下堂 蘭 恵	副査
	副査	田川 義晃	副査

Therapeutic time window of anti-high mobility group box-1 antibody administration in mouse model of spinal cord injury

急性期脊髄損傷に対する抗 HMGB1 抗体療法と Time window に関して

脊髄損傷は、永続的な運動、知覚、自律神経障害を引き起こし身体的、社会的、経済的ストレスを抱え患者の生活の質を低下させる。我が国の発生数は、年間で人口 100 万人当たり 40 人とされている。脊髄損傷の治療のターゲットは、直接的な外力による一次損傷は不可避であるため二次損傷となる。これまでに二次損傷の拡大を予防する薬物療法の報告があり、抗 HMGB1 抗体もその一つである。血液脊髄関門の透過性を抑制することでその後の二次拡大を抑制すると報告されている。しかしながら、抗体投与の Time window やその後の炎症に対する抑制効果についての詳細は分かっていない。そこで、学位申請者らは抗 HMGB1 抗体投与の Time window の探索及び炎症性変化の抑制効果が得られるか、中等度圧挫傷脊髄損傷モデルマウスを作成し検討した。抗 HMGB1 抗体を損傷直後、損傷後 3 時間、6 時間、9 時間、12 時間に分けて投与し 1 週おきに損傷後 12 週まで Basso Mouse Scale (BMS) を用いて運動機能を評価した。次にエバンスブルーを用いた血液脊髄関門の透過性の評価と TUNEL 染色で脊髄損傷部周囲の細胞死数の評価、Water content 法を用いた浮腫の評価を行った。炎症抑制の評価として損傷の 3 時間後に抗体投与した群の損傷から 6 時間後に qPCR 法にて TNF α 、IL-6、IL-1 β 、MMP2、MMP9 を測定した。また、損傷後 12 週の慢性期に蛍光 2 重免疫染色を用いて残存神経細胞の評価と損傷領域 (グリア瘢痕) の評価を行った。その結果、本研究で以下の知見を得た。

- 1) 抗 HMGB1 抗体投与は、損傷後 6 時間以内の投与まで下肢機能が有意に改善したが、より最良の治療効果を得るための Time window は 3 時間以内の投与であった。
- 2) 血液脊髄関門の透過性の抑制、損傷部周囲の神経細胞の生存率の増加、脊髄浮腫の抑制を認めた。
- 3) TNF α を有意に抑制し、IL-6 は抑制される傾向にあった。MMP-2、MMP-9 においても有意に抑制された。
- 4) 慢性期において損傷部周囲の神経細胞は有意に生存率が高く、損傷領域 (グリア瘢痕) のサイズについても有意に縮小していた。

以上の結果より、抗 HMGB1 抗体は、脊髄損傷後 6 時間以内の投与で効果が認められることが示された。また、抗 HMGB1 抗体投与が二次損傷のきっかけとなる血液脊髄関門に透過性の亢進を抑制することで、その後の時間経過で起きる二次損傷の拡大を間接的に抑制できることが示唆された。

本研究によって、急性期脊髄損傷に対して可及的早期に抗 HMGB1 抗体投与することが新たな薬物療法の選択肢の一つとなる可能性が示された。そのため、急性期脊髄損傷の治療法として今後の臨床の発展に貢献しうると考えられた。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。