

論文審査の要旨

報告番号	総研第 354 号		学位申請者	竹中 ゆかり
審査委員	主査	橋口 照人	学位	博士 (医学)
	副査	垣花 泰之	副査	古川 龍彦
	副査	金蔵 拓郎	副査	畑中 一仁

HMGB1 Promotes the Development of Pulmonary Arterial Hypertension in Rats
(HMGB1 はラットにおける肺高血圧症の進行を促進する)

肺高血圧症は肺動脈圧が持続的に上昇し、右心不全から死に至る進行性で予後不良の疾患である。主な病態は内皮細胞と平滑筋細胞の異常増殖による肺小動脈の閉塞であり、その発症や進展に炎症過程が関与すると考えられているが、分子細胞レベルでのメカニズムにおいては未知な部分が多い。

High mobility group box 1 (HMGB1)は、通常は DNA 結合蛋白として核内に偏在するが、炎症や感染等のストレス下において免疫細胞や壊死細胞より細胞外へ放出され、炎症応答を促進する炎症関連タンパク質としての役割も持つ。そこで、学位申請者は、肺高血圧症での炎症過程においても HMGB1 が関与しているとの仮説をたて、monocrotaline (MCT)誘発肺高血圧症ラットモデルを用いて、肺高血圧症発症過程における HMGB1 の関与について検討を行った。

その結果、本研究では以下の知見が明らかにされた。

- 1) ラットに、MCT 投与 2 週間後から右室収縮期圧が上昇し、右心肥大、肺動脈壁肥厚が確認された。HMGB1 は、肺胞洗浄液 (BALF) 中では MCT 投与 1 週間後から有意に上昇し、血清中では 4 週間後に上昇を認めた。
- 2) 肺組織の免疫染色では、MCT 投与群では投与 1 週目に肺動脈周囲へ細胞が浸潤し、肺胞マクロファージや気管支上皮細胞で HMGB1 の核外への移行を認めた。
- 3) 抗 HMGB1 中和抗体の投与により、右室収縮期圧上昇、右心肥大、肺動脈血管壁肥厚割合が有意に抑制され、BALF 中の細胞数および endothelin-1 濃度の減少も認めた。
- 4) 抗 HMGB1 中和抗体投与群では、コントロール抗体投与群と比較して、MCT 投与後のラットの死亡率が有意に低下した。

MCT 投与後の BALF 中 HMGB1 は、炎症性サイトカイン・ケモカインである TNF- α や MCP-1 に先行して増加しており、これらの分子より HMGB1 が病態の上流に位置する事が示唆された。さらに、実際に抗 HMGB1 中和抗体の投与により MCT 誘発肺高血圧症ラットでの死亡率の低下がみられたことから、HMGB1 活性を阻害することで炎症を抑制し、肺高血圧症の進行を抑えられる可能性が考えられた。

本研究は、肺高血圧症の発症過程における HMGB1 の関与を明らかにしたものであり、細胞外に放出された HMGB1 が MCT 誘発肺高血圧の病態形成の促進因子であることが示され、また、HMGB1 が肺高血圧の早期診断マーカーや治療標的となり得る可能性を示した点で非常に意義深い。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。