

氏名	大澤 晋
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3703 号
学位授与の日付	平成20年6月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	The Effects of HMGB1 on Ischemia-Reperfusion Injury in the Rat Heart (ラット心虚血再還流障害モデルにおけるHMGB1の影響について)
--------	--

論文審査委員	教授 成瀬 恵治 教授 松川 昭博 准教授 草野 研吾
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

心臓の虚血再還流障害は、心筋細胞障害による細胞壊死を引き起こすことが知られている。虚血再還流障害の進展には、炎症反応を含む多面的な過程が含まれている。最近の見地から、HMGB1 蛋白があらゆる細胞内に存在し、細胞壊死に伴う炎症の早期メディエーターとして働いていることが分かった。我々は、HMGB1 に対する特異的中和抗体を使用し、心虚血再還流モデルにおける HMGB1 の働きを確認することを試みた。

心虚血再還流モデルは、ウィスターラットを使用し、全身麻酔下に 30 分虚血 60 分再灌流を行い、再灌流直前に抗体投与を行った。虚血再還流による細胞間質および血中 HMGB1 濃度の増加を確認した。HMGB1 中和抗体を投与することにより、心筋障害範囲が拡大し心筋逸脱酵素の有意な増加することから、心筋細胞障害が増強されることを確認した。このメカニズムを解析するために、再灌流中のノルエピネフリン代謝に注目した。中和抗体投与にて、血中ノルエピネフリンは増加し、障害心筋内のノルエピネフリン代謝の遅延が確認された。また、炎症関連因子は中和抗体投与との関連はみられなかった。これらのことから、心筋虚血再還流障害における HMGB1 は、ノルアドレナリン代謝に関与しており、急性期における炎症には影響を及ぼしていないことが示唆された。

論文審査結果の要旨

心臓の虚血再還流障害は、心筋細胞障害による細胞壊死を引き起こすことが知られている。虚血再還流障害の進展には、炎症反応を含む多面的な過程が含まれている。最近の見地から、HMGB1 蛋白があらゆる細胞内に存在し、細胞壊死に伴う炎症の早期メディエーターとして働いていることが分かった。本研究では HMGB1 に対する特異的中和抗体を使用し、心虚血再還流モデルにおける HMGB1 の働きを確認することを試みた。ウィスターラットを全身麻酔下に 30 分虚血 60 分再灌流を行い、再灌流直前に抗体投与を行った。虚血再還流による細胞間質および血中 HMGB1 濃度の増加を確認した。HMGB1 中和抗体を投与することにより、心筋障害範囲が拡大し心筋逸脱酵素の有意な増加することから、心筋細胞障害が増強されることを確認した。このメカニズムを解析するために、再灌流中のノルエピネフリン代謝に注目した。中和抗体投与にて、血中ノルエピネフリンは増加し、障害心筋内のノルエピネフリン代謝の遅延が確認された。また、炎症関連因子は中和抗体投与との関連はみられなかった。これらのことから、心筋虚血再還流障害における HMGB1 は、ノルアドレナリン代謝に関与しており、急性期における炎症には影響を及ぼしていないことを示した価値ある業績である。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。