

氏 名	王 登莉
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 5601 号
学 位 授 与 の 日 付	平成29年9月29日
学 位 授 与 の 要 件	医歯薬学総合研究科 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	Anti-high mobility group box-1 (HMGB1) antibody inhibits hemorrhage-induced brain injury and improved neurologic al deficits in rats (抗HMGB1抗体はラットにおける出血誘導性脳損傷を抑制し神経障害を改善する)
論 文 審 査 委 員	教授 伊達 勲 教授 阿部康二 教授 松浦栄次

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

As one of the most lethal stroke subtypes, intracerebral hemorrhage (ICH) is acknowledged as a serious clinical problem lacking effective treatment. Available evidence from preclinical and clinical studies suggests that inflammatory mechanisms are involved in the progression of ICH-induced secondary brain injury. High mobility group box-1 (HMGB1) is a ubiquitous and abundant nonhistone DNA-binding protein, and is also an important proinflammatory molecule once released into the extracellular space from the nuclei. Here, we show that treatment with neutralizing anti-HMGB1 mAb remarkably ameliorated ICH-injury induced by local injection of collagenase IV in the striatum of rats. Administration of anti-HMGB1 mAb inhibited the release of HMGB1 into the extracellular space in the peri-hematomal region, reduced serum HMGB1 levels and decreased brain edema by protecting blood-brain barrier integrity, in association with decreased activated microglia and the expression of inflammation-related factors at 24 h after ICH. Consequently, anti-HMGB1 mAb reduced the oxidative stress and improved the behavioral performance of rats. These results strongly indicate that HMGB1 plays a critical role in the development of ICH-induced secondary injury through the amplification of plural inflammatory responses. Intravenous injection of neutralizing anti-HMGB1 mAb has potential as a novel therapeutic strategy for ICH.

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

High mobility group box-1 (HMGB1)は炎症時などに核から細胞外に放出されるタンパクであり、脳梗塞やくも膜下出血の際に重要な役割を果たすことがしられている。しかしながら脳内出血についての HMGB1 の役割は十分に知られていない。本研究では collagenase IV を脳内に投与することにより作成した脳内出血モデルを用いて HMGB1 の分析を行い、抗 HMGB1 抗体を用いて治療を試みた。抗 HMGB1 抗体を投与することによって、血液脳関門が保護され、結果として脳浮腫が軽減された。それに伴い、神経症状の改善が得られた。脳内出血の 24 時間後には炎症のマーカーとしてのミクログリアの減少が認められ、その他の炎症関連因子も減少した。実際の臨床応用に備えて、脳内出血作成後 3 時間での抗 HMGB1 の投与も試み、一定の効果を確認した。

本研究は脳内出血に HMGB1 が大いに関係していることを示し、また抗 HMGB1 抗体が脳内出血に対する治療薬として有効であることを組織学的、生化学的、行動学的に示した点で価値ある業績と認める。

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。