

氏 名	渡辺 晴樹
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 5 6 5 3 号
学 位 授 与 の 日 付	平成30年3月23日
学 位 授 与 の 要 件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学 位 論 文 題 目	Anti-High Mobility Group Box 1 Antibody Ameliorates Albuminuria in MRL/lpr Lupus-Prone Mice (抗High Mobility Group Box 1抗体は全身性エリトマトーデスモデルマウスにおいてアルブミン尿を軽減する)
論 文 審 査 委 員	教授 松川昭博 教授 鵜殿平一郎 准教授 渡邊豊彦

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

High mobility group box-1 (HMGB1)に対するモノクローナル抗体の臨床的有用性を動物モデルで検証するとともに、その病態的関与を解明することを目的に研究を行った。SLEの代表的な動物モデルである MRL/MpJ-*Fas<sup>lpr</sup>*/J (MRL)マウスに、抗 HMGB1 モノクローナル抗体 (10mg/kg/週) を尾静脈投与し、尿蛋白の推移、画像所見、16 週齢時の抗 DNA 抗体、腎組織などをコントロール抗体 (anti-KLH IgG2a) 投与群と比較検討を行った。糸球体への浸潤細胞や NETosis を免疫染色で確認し、ELISA やビーズアッセイ、real-time PCR で各種サイトカイン濃度・発現も評価した。まず 8 週齢から 12 週齢まで本抗体を投与したが、PET/CT にて明らかなリンパ臓器の縮小効果は認められなかった。次に 4 週齢から 15 週齢まで抗体を投与したところ、16 週時にコントロール群と比較し抗 DNA 抗体価や血漿サイトカイン濃度に明らかな違いは認められなかったが、抗 HMGB1 抗体投与群で蛋白尿の上昇が抑制された。また蛍光抗体法で補体の沈着も軽減していた。免疫グロブリンの沈着や腎炎の組織学的改善は明らかではなかった。糸球体へのマクロファージの浸潤に差は認めなかったが、好中球浸潤は抗 HMGB1 抗体投与群で抑制されていた。また腎組織における HMGB1 の核外への translocation、NETosis 形成も抑えられていた。抗 HMGB1 抗体は糸球体への好中球浸潤や NETosis 形成抑制を通じてループス腎炎のアルブミン尿を軽減する可能性がある。

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究では、High mobility group box-1 (HMGB1)に対するモノクローナル抗体の臨床的有用性を SLE のモデル動物である MRL/MpJ-*Fas<sup>lpr</sup>*/J (MRL)マウスで検証し、その病態的関与を解明することを目的に行われた。MRL マウスに抗 HMGB1 モノクローナル抗体あるいはコントロール抗体を尾静脈投与し、尿蛋白の推移、画像所見、16 週齢時の抗 DNA 抗体、腎の組織学的变化を評価した。その結果、抗 DNA 抗体価や血漿サイトカイン濃度に差は見られなかったが、蛋白尿の上昇が改善され、補体の糸球体への沈着は軽減していた。腎臓における好中球浸潤は抗 HMGB1 抗体で抑制され、NETosis 形成は抑制されていた。本実験プロトコールの検証や他の SLE モデル動物での検討が必要との意見が出されたが、抗 HMGB1 抗体は糸球体への好中球浸潤や NETosis 形成抑制を通してループス腎炎モデルのアルブミン尿を軽減する可能性を示した点は評価できる。

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。