

氏名	正井 加織
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 6751 号
学位授与の日付	2023 年 3 月 24 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	Neuroprotective Effects of Anti-high Mobility Group Box-1 Monoclonal Antibody Against Methamphetamine-Induced Dopaminergic Neurotoxicity (メタンフェタミン誘発ドパミン神経細胞毒性に対する抗 HMGB1 抗体の神経保護効果)
論文審査委員	教授 川口綾乃 教授 座間味義人 准教授 山下 徹

学位論文内容の要旨

HMGB1 は組織炎症に伴い細胞外に放出され転写誘導にはたらく代表的な damage-associated molecular patterns (DAMPs)であり、多くの神経疾患の病態との関連が報告されている。一方で、覚せい剤であるメタンフェタミン (METH)はドパミントランスポーター (DAT)の減少に代表される線条体ドパミン (DA)神経終末の変性・脱落を引き起こし、その機序には神経炎症も含め様々な要因が複合的に連関する。本研究では、METH (4 mg/kg, i.p. X2)反復投与による METH 急性神経毒性発現マウスにおいて、初回 METH 投与直前に抗 HMGB1 抗体を尾静脈投与し、その効果を検討した。METH 反復投与による高体温、末梢血中 HMGB1 濃度の増加、線条体 DAT の脱落とミクログリアの集簇は、抗 HMGB1 抗体投与によりそれぞれ軽減、抑制された。また、METH 投与群の線条体では神経細胞の核内で HMGB1 が増加し細胞外へ放出されており、抗 HMGB1 抗体投与はこれを抑制した。一方で、METH による血液脳関門 (BBB)の破綻は阻止されなかった。以上の結果より、METH 急性神経毒性の発現機序には HMGB1 が深く関与していることが示唆された。

論文審査結果の要旨

非ヒストン性クロマチン結合タンパク HMGB1 (High-mobility group box 1) は、炎症や細胞死に伴って核内から細胞外にまで放出され、起炎性の作用を発揮する damage associated molecular patterns (DAMPs) の代表である。本研究では、覚醒剤であるメタンフェタミン (METH)反復投与により作成した METH 急性神経毒性マウスに対し抗 HMGB1 抗体を投与し、その効果を検証した。結果、METH 投与直前の抗 HMGB1 抗体投与によって METH による種々の急性神経毒性作用が軽減あるいは抑制されることを確認した。

委員からは、METH 投与後に時間を置いて抗 HMGB1 抗体投与をした場合の効果についての質問等があったが、いずれにも適切な回答がなされた。

本研究は METH による急性神経毒性の発現機序に HMGB1 が関与していることを明らかにし、また本病態に対する抗 HMGB1 抗体投与による治療の可能性を示唆した点で、価値のある業績と認められる。

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。