

氏 名	喬 寒棟
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 6912 号
学位授与の日付	2023 年 9 月 25 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	Protective effects of an anti-4-HNE monoclonal antibody against liver injury and lethality of endotoxemia in mice (マウスのエンドトキシン血症における肝障害および致死に対する抗 4-HNE モノクローナル抗体の保護効果)
論文審査委員	教授 森松博史 教授 阪口政清 教授 鵜殿平一郎

学位論文内容の要旨

In this study, we report the production of a 4-HNE adduct-specific monoclonal antibody (mAb) and the effectiveness of the intravenous injection of this mAb (1 mg/kg) in ameliorating LPS (10 mg/kg, i.v.)-induced endotoxemia and liver injury in mice.

Endotoxic lethality in control mAb-treated group was suppressed by the administration of anti-4-HNE mAb (75 vs. 27%). After LPS injection, we observed a significant increase in the plasma levels of AST, ALT, IL-6, TNF- α and MCP-1, and elevated expressions of IL-6, IL-10 and TNF- α in the liver. All these elevations were inhibited by anti-4-HNE mAb treatment. As to the underlining mechanism, anti-4-HNE mAb inhibited the elevation of plasma high mobility group box-1 (HMGB1) levels, the translocation and release of HMGB1 in the liver and the formation of 4-HNE adducts themselves, suggesting a functional role of extracellular 4-HNE adducts in hypercytokinemia and liver injury associated with HMGB1 mobilization.

In conclusion, we demonstrated the beneficial effects of a 4-HNE-specific mAb on endotoxemia in mice. The neutralization of 4-HNE adducts present in the extracellular space was shown to lead to a reduction of inflammatory responses in the liver as well as to reductions in hypercytokinemia and plasma HMGB1. Therefore, plasma 4-HNE adducts are not only biomarkers of systemic oxidative stress but also a possible target for the treatment of endotoxemia and other inflammatory diseases.

論文審査結果の要旨

敗血症における臓器障害の原因として活性化酸素種はよく知られている。活性化酸素種の上昇の結果として細胞膜は傷害され、そのひとつとして 4-HNE が上昇することが知られている。

本研究では 4-HNE に対するモノクローナル抗体を作成し、それを LPS 誘発敗血症マウスに投与し、生存率の有意な改善、組織学的、血清学的肝障害も有意に改善した。免疫組織学的検討では、肝細胞からの HMGB1 放出に抗 4-HNE 抗体が影響している事を見いだししている。

委員は投与のタイミング、薬物の特性、臓器特異性の理由、作用機序について質問があったが、抗 4-HNE 抗体による 4-HNE の構造変化による作用の可能性を挙げて回答した。本研究は敗血症における酸化ストレス反応に関して重要な知見を得ており、また新しい創薬につながる可能性のある価値のある業績と認める。

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。