

氏名 大熊 佑
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 4702 号
学位授与の日付 平成25年 3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 Anti-High Mobility Group Box-1 Antibody Therapy
for Traumatic Brain Injury
(外傷性脳傷害に対する抗High Mobility Group Box-1
(HMGB-1)抗体治療)

論文審査委員 教授 阿部 康二 教授 市場 晋吾 准教授 浅沼 幹人

学位論文内容の要旨

未だ確立されていない脳外傷への治療法を探るべく、本研究ではラット・マウスの脳外傷モデルを作成し、脳虚血時の二次的損傷に関与する High Mobility Group Box-1(HMGB-1)の動態、抗HMGB-1抗体の治療効果について検討した。HMGB-1の定量、組織学的評価、血液脳関門の状態評価、MRI 検査、炎症性変化の評価、行動学的評価等を行った結果、外傷性脳損傷では、受傷に伴う primary な損傷と共に HMGB-1 の translocation に引き続き、血液脳関門破綻、脳浮腫、炎症惹起などの二次的損傷が起き、それらが更に HMGB-1 の translocation を引き起こすという負のサイクルが形成されることが明らかとなった。その結果、重篤な機能障害を来す転帰を辿ることになるが、抗 HMGB-1 抗体を投与することで、この二次的損傷の負のサイクルを断ち切ることができ、劇的な治療効果が認められることを、本研究では組織学的、画像的、行動学的に証明した。今後、前臨床研究や作用メカニズムを含めた更なる検討が必要だが、抗 HMGB-1 抗体は頭部外傷に対する新しい治療戦略になる期待がもたれる。

論文審査結果の要旨

本研究は脳外科領域において重要な疾患であるにも関わらず、未だ十分に治療法が確立されていない脳外傷について、ラットおよびマウスの脳外傷モデルを用いて、High Mobility Group Box-1 (HMGB-1)の動態と抗HMGB-1抗体の治療効果について検討したものである。その結果、外傷性脳損傷においては受傷に伴う一時的脳損傷と同時にHMGB-1の細胞内移動が発生し、引き続いて血液脳関門破綻、脳浮腫、炎症マーカー亢進などの二次的連鎖損傷が起きることが明らかとなった。一方、治療的に同動物に抗HMGB-1抗体を投与することにより、この二次的脳損傷のサイクルが断ち切れ、脳浮腫の軽減や血液脳関門の維持効果など劇的な治療効果が認められることが明らかにされた。従って本研究により抗HMGB-1抗体による頭部外傷に対する新しい治療戦略が開かれたものと言える。

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、早期修了に相当するものである。