

氏名	富麗
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 5594 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	Therapeutic effects of anti-HMGB1 monoclonal antibody on pilocarpine-induced status epilepticus in mice (抗HMGB1モノクローナル抗体によるピロカルピン誘導性癲癇マウスの病態改善効果の検討)
論文審査委員	教授 小林勝弘 教授 浅沼幹人 准教授 寺田整司

学位論文内容の要旨

Inflammatory processes in brain tissue have been described in human epilepsy of various etiologies and in experimental models of seizures. High mobility group box-1 (HMGB1) is now recognized as representative of damage-associated molecular patterns (DAMPs). In the present study, we focused on whether anti-HMGB1 antibody treatment could relieve status epilepticus-triggered BBB breakdown and inflammation response in addition to the seizure behavior itself. Pilocarpine and methylscopolamine were used to establish the acute seizure model. Anti-HMGB1 mAb showed inhibitory effects on leakage of the BBB, and on the HMGB1 translocation induced by pilocarpine. The expression of inflammation-related factors, such as MCP-1, CXCL-1, TLR-4, and IL-6 in hippocampus and cerebral cortex were down-regulated by anti-HMGB1 mAb associated with the number of activated astrocytes, microglial cells as well as the expression of IL-1 β . Both hematoxylin & eosin and TUNEL staining showed that the apoptotic cells could be reduced after anti-HMGB1 mAb treatment. The onset and latency of Racine stage five were significantly prolonged in the anti-HMGB1 mAb group. These results suggested that anti-HMGB1 mAb prevented the BBB permeability, reduced HMGB1 translocation while inhibiting the expression of inflammation-related factors, protected against neural cell apoptosis and prolonged Racine stage 5 seizure onset and latency.

論文審査結果の要旨

各種の脳障害において核内DNA 結合タンパク質である High mobility group box-1 (HMGB1) が劇的に細胞内移動を起こし細胞外に放出され、血液脳関門 (BBB) の破綻と脳内炎症反応を惹起する。

本研究では急性てんかん重積状態のモデルマウスにおいても、BBB破綻と脳内炎症反応に HMGB1が大きく関与すること、ならびに抗 HMGB1抗体の投与によりBBB障害やHMGB1移動、神経細胞死等は軽減することが示された。

委員からは BBB破綻の病態・機序をより正確に解明すべきことや、急性重積状態後に発生する慢性のてんかん発作の治療にどう結びつけるか等について質問があり、本研究者は今後の研究の展望を述べた。

本研究は、急性てんかん重積状態におけるHMGB1の関与とそれに対する治療法開発について、重要な知見を得たものとして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。