

氏 名 山本 徹  
学位の種類 博士 (医学)  
学位記番号 乙第278号  
学位授与年月日 平成22年3月3日  
審査委員 主査 教授 原田 守  
副査 教授 小林 裕太  
副査 教授 田邊 一明

## 論文審査の結果の要旨

High mobility group box 1 (HMGB1)は、すべての有核細胞の核に発現する非ヒストン蛋白で、DNAの修復や転写調節に関与しているが、細胞外の機能として、敗血症等の炎症反応における後期メディエーターになることが報告されている。一方、肝虚血再還流障害は、肝切除や肝移植などの手術の際に起こる現象で、術後肝不全などの原因となることがある。本研究では、ラットの肝虚血再還流障害モデルを用いて、再還流後のHMGB1の動態と作用、さらに、抗HMGB1抗体やHMGB1吸着カラムを用いた肝虚血再還流障害の治療の可能性について検討した。まず、肝の70%部分を60分間の虚血にする再還流障害モデルでは、血中HMGB1濃度は再還流直後に有意に上昇した（虚血前 $3.5 \pm 6.7$  ng/ml、再還流直後 $45.4 \pm 11.3$  ng/ml、 $p < 0.05$ ）。虚血時間を90分と延長した場合、再還流12時間後においても血中HMGB1濃度は上昇していた。免疫組織染色法で肝組織のHMGB1の発現を検討したところ、虚血状態により肝細胞中のHMGB1は核から細胞質へと移行していた。また、肝虚血再還流後に認められる肝障害は、抗HMGB1抗体の投与によって軽減した。次に、全肝虚血再還流障害モデル（致死モデル）を用いて、治療実験を行った。抗HMGB1抗体の前投与は、全肝虚血再還流障害モデルラットの生存率を有意に改善した。また、吸着カラム治療として体外循環回路を作成し、虚血再還流によって上昇する血中HMGB1の吸着を試みたところ、術後の血中HMGB1の上昇が有意に抑制され（カラム治療群 $62.7 \pm 13.8$  ng/ml、Controlカラム群 $108.5 \pm 12.2$  ng/ml、 $p = 0.04$ ）、生存率も有意に改善した。以上の結果より、HMGB1は、肝虚血再還流障害において早期のメディエーターとして作用することが明らかとなった。さらに、抗HMGB1抗体やHMGB1吸着カラムを用いると全肝虚血再還流障害モデルでの生存率が改善することから、これらを利用した治療法は、肝手術のみならず、敗血症などの治療においても有効である可能性が示唆された。