

論文審査の結果の要旨

氏名：植 木 皓 介

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：脳虚血モデルラットにおける全身諸臓器の high mobility group box protein 1 発現の変化

審査委員：（主 査） 教授 米 原 啓 之

（副 査） 教授 外 木 守 雄 教授 浅 野 正 岳

教授 今 井 健 一

日本人の死因の第3位は脳血管疾患であり、その多くは脳梗塞である。脳梗塞の予後は患者の年齢や性別、基礎疾患の有無など、多くの因子により左右される。生体内の細胞が障害されることによって細胞外に放出される物質を damage associated molecular patterns (DAMPs) と呼ぶ。DAMPs の放出は周囲の細胞・組織に障害の状況を伝達する役割があると考えられており、障害因子の除去と組織の修復を目的とした炎症を惹起させる。正常脳組織内に存在する炎症性細胞はマイクログリアと呼ばれるマクロファージ系の細胞であり、脳虚血においてはマイクログリアが活性化され形態変化を起こし、この反応に DAMPs が関与するとの報告が蓄積され、その役割が注目されている。

DAMPs の一種である high mobility group box protein 1 (HMGB1) は、本来核内に存在する非ヒストン DNA 結合タンパク質であり、細胞の壊死に伴って HMGB1 が細胞外に放出されることが報告されている。こうして放出された HMGB1 は炎症反応を増強することから、様々な病態との関係が注目されてきた。しかし、脳虚血に際して全身諸臓器における HMGB1 の発現状況についての報告はなく、予後向上のためには発症後に脳および全身諸臓器で生じる組織学的変化などについて詳細に解析する必要がある。そこで本研究では、脳虚血後再灌流障害を想定したラット総頸動脈結紮による脳虚血モデルを作成し、脳、心臓、肝臓、肺、腎臓、脾臓の各臓器ならびに末梢血中の DAMPs の一種である HMGB1 発現変化について検討した。その結果、以下の結論を得た。

1. 脳虚血モデルラットでは、マイクログリアの細胞体及び突起が共に顕著に膨化していることから、マイクログリアが活性化され脳内に炎症反応が惹起されている可能性が示唆された。
2. 各臓器における HMGB1 の発現について免疫染色により検討したところ、脳では側脳室を裏装する脈絡叢の細胞に陽性反応を認めた。そのほかの臓器では心臓、肝臓、肺、腎臓においては心筋間質、肝細胞、肺胞マクロファージ、尿細管上皮細胞、ボウマン囊上皮などに陽性反応が認められた。また、脾臓における濾胞周囲の HMGB1 陽性細胞数の増加は極めて顕著であった。
3. 脳虚血モデルラットの末梢血液中の HMGB1 濃度は脳虚血再灌流後 72 時間で有意に上昇し、120 時間で最高濃度に達し、168 時間後にはわずかに減少したものの、同水準に維持されていた。

以上より、脳虚血モデルにおける HMGB1 陽性細胞には、脈絡叢上皮や尿細管上皮などの臓器に定着している細胞と、肺胞マクロファージなどの体内を移動し得る細胞の両者が存在することが明らかとなった。また、末梢血中の HMGB1 濃度の上昇は、虚血発症後比較的長時間にわたり維持されることから、脳虚血に随伴する病態の発症に何らかの関連があるものと考えられた。

これらの知見は、脳虚血後再灌流障害に随伴する種々の病態の理解に極めて重要であり、病態病理学やその関連分野の発展に寄与するところ大であると考えられた。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成31年3月12日