

論文審査の結果の要旨

氏名：梶 原 遼

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ラット一過性脳虚血モデルにおける全身臓器の HMGB1 の発現

審査委員：(主査) 教授 中 嶋 秀 人

(副査) 教授 日 臺 智 明 教授 松 本 直 也

教授 羽 尾 裕 之

従来、可逆性の軽症脳虚血疾患と考えられてきた一過性脳虚血発作は、近年になり一過性脳虚血発作後に認知機能低下や身体機能低下など全身性合併症を引き起こすことも指摘されるようになったが、その機序は不明点も多い。本研究は、一過性総頸動脈遮断によるラット一過性脳虚血モデルを用いて、敗血症に関わる炎症性メディエーターとされる **high mobility group box-1 (HMGB1)** の陽性細胞を全身臓器において解析することにより、全身臓器での炎症反応と脳内の細胞障害の関連を検討した。

モデル作製 3 日後に摘出した全身臓器の HMGB1 免疫組織の解析では、コントロール群に HMGB1 陽性を示す大腸と小腸の粘膜固有層細胞と脾臓リンパ球をわずかに認めたが、一過性脳虚血群ではこれらの臓器の陽性細胞が著明に増加した。また、コントロール群では HMGB1 陽性細胞がみられなかった肺と肝臓において HMGB1 陽性を示す肺胞腔細胞と肝細胞が認められた。コントロール群では脳組織に HMGB1 陽性細胞はみられなかったが、一過性脳虚血群では大脳皮質と白質に多数の HMGB1 陽性細胞が認められ、大脳皮質においてアストロサイトの増生を示す GFAP とマイクログリア活性化を示す CD11b の発現はコントロール群に比べ一過性脳虚血群で有意に高かった。また、一過性脳虚血群の大脳皮質と海馬では組織損傷と炎症の指標となる MMP-9 と PKC δ の mRNA 発現がコントロール群に比べて上昇した。

本研究において、ラット一過性脳虚血モデルでは軽微な脳虚血により脳内の細胞障害と炎症反応が生じることが確認されたが、さらに炎症性メディエーター HMGB1 発現解析により脳以外の全身臓器でも炎症反応が引き起こされることが示唆された。これらの研究成果は一過性脳虚血発作と全身臓器の障害との関連を解明する上で学術的意義が高い。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和 3 年 2 月 17 日