



Title	Involvement of high-mobility group box 1 in the pathogenesis of severe hemolytic uremic syndrome in a murine model(内容・審査結果要旨)
Author(s)	前田, 亮
Citation	
Issue Date	2020-03-24
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/1066
Rights	Fulltext: © 2019 the American Physiological Society. This is the accepted manuscript of the following article: Am J Physiol Renal Physiol. 2019 Dec 1;317(6):F1420-F1429. doi: 10.1152/ajprenal.00263.2019.
DOI	
Text Version	ETD

申請者氏名：前田 亮

論文内容要旨 (和文)

学位論文題名	Involvement of high-mobility group box 1 in the pathogenesis of severe hemolytic uremic syndrome in a murine model (重症 HUS モデルマウスの発症病態における HMGB1 の関与)
<p>【背景】 典型的溶血性尿毒症症候群(Typical Hemolytic Uremic Syndrome 以下 tHUS)は腸管出血性大腸菌の産生する志賀毒素(STx)とリポポリザッカライド(LPS)に起因した急性腎障害をきたす。大腸菌感染に起因する tHUS の発症には、生体内に侵入した微生物の構成成分や組織障害を受けて細胞外に放出された自己由来の分子を認識し炎症応答を誘導する自然免疫の関与が推測されているが、報告は少なく役割は不明である。自然免疫に関わる代表的な分子群の high-mobility group box1 (HMGB1)の tHUS 発症における役割を検討するために、tHUS モデルマウスを用いて HMGB1 の炎症進展や修復過程における関連性を評価した。</p> <p>【方法】 C57BL/6 マウスに生理食塩水を腹腔内投与した群(A 群)を対照とし、抗 HMGB1 単クローン抗体を単回投与した群(B 群)、STx と LPS を投与することで作製できる重症 tHUS モデルマウス(C 群)、STx・LPS 投与時点で抗 HMGB1 単クローン抗体を単回投与した群(D 群)の 4 群を作製した。経時的に血液と腎組織を採取し、末梢血細胞数、血漿の HMGB1 やクレアチニン(Cr)、各種サイトカインの濃度、腎組織所見、HMGB1 シグナリングに関わる転写因子と受容体の mRNA 発現を比較・検討した。</p> <p>【結果】 C 群は投与後 5 日前後で全例死亡したが、他の群は全例生存した。各群の体重減少率は C 群で著明であり、D 群は体重減少を認めたが軽微であった。C 群のみに貧血と血小板減少を認めた。血漿 Cr 値は C 群で有意に上昇し、D 群での Cr 上昇は軽度であった。投与後 72 時間における糸球体組織は C 群でメザンギウム融解像や糸球体係蹄壁の拡大を認め tHUS 類似の病理所見を認めたが、D 群ではメザンギウム融解病変や係蹄壁の拡張は軽度であった。C 群での血漿 HMGB1 値および Interleukin-6(IL-6)や Tumor Necrosis Factor α(TNFα)は投与後 3、6 時間で頂値となり他群より上昇した。D 群の血漿 HMGB1 濃度は超急性期で上昇せず、IL-6 や TNFα は投与 6 時間で上昇したが軽度であり、C 群と比較して有意差を認めた (HMGB1:P<0.05、IL-6・TNFα:P<0.05)。HMGB1 シグナリングに関わる receptor for Advanced</p>	

Glycation End Product、Nuclear Factor- κ B の mRNA 発現は C 群で有意に発現が増加しており、D 群で抑制されていた。

【結語】

重症 HUS モデルマウスへの抗 HMGB1 抗体の投与は血漿 HMGB1 やサイトカイン放出を抑制し組織障害を軽減した。これらの結果から tHUS モデルマウスの病態には HMGB1 の関与が明らかとなり、HMGB1 を制御することで tHUS の病態への進展を抑制できる可能性がある。

学位論文審査結果報告書

令和元年12月24日

大学院医学研究科長 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名 前田 亮

学位論文題名 重症 HUS モデルマウスの発症病態における HMGB1 の関与

Involvement of high-mobility group box 1 in the pathogenesis of severe hemolytic uremic syndrome in a murine model.

本研究はマウスに腸管出血性大腸菌が産生する志賀毒素とリポポリサッカライド (LPS) を投与することによって起こる典型的溶血性尿毒症症候群 (tHUS) モデルを使い、この病態発現に障害された細胞から放出される high-mobility group box 1 (HMGB1) が関与することを証明した研究である。このモデルマウスは5日以内に全例死亡したが、抗 HMGB1 抗体の投与により全例生存させることができ、また腎臓の病理所見や血清サイトカインの値などから、病態発現に HMGB1 が強く関与することを示した。この研究成果は未だ予防法や治療法が確立していない tHUS に対する治療法開発の新たな戦略を提示するもので、大変意義深い研究である。このマウスモデルでの結果がヒトに応用できるのか、今後の研究の進展が期待される。

全ての実験結果はたいへん明瞭であり、データの記載も適切である。また、審査員からの質問にも添付資料のとおり適切に答えた。よって、本研究は学位論文にふさわしい論文であると判定した。

学位論文審査委員

主査 錫谷 達夫

副査 田中 健一

副査 町田 豪