

氏名	杉原正大
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5268号
学位授与の日付	平成28年 3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Anti-high mobility group box 1 monoclonal antibody improves ischemia / reperfusion injury and mode of liver regeneration after partial hepatectomy (抗HMGB1モノクローナル抗体は肝切除術後の虚血再灌流障害と肝再生を改善する)
--------	--

論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 伊達 勲 准教授 高木 章乃夫
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

肝切除においては出血制御を目的に全肝の血流遮断を行うが、虚血再灌流障害が術後肝再生に及ぼす影響に関しては、未だ十分に解明されていない。HMGB1は、虚血再灌流障害によって障害臓器より分泌され、臓器障害をさらに増悪させる強力な起炎性因子として注目されている。今回、温阻血再灌流+肝切除モデルにおいて、HMGB1の動態および肝再生機序を解析し、抗体療法による制御を試みた。ratを用いて、70%肝切除単独群(Hx群)、20分全肝温阻血+70%肝切除+control抗体投与群(IRHxC群)、20分全肝温阻血+70%肝切除+抗HMGB1抗体投与群(IRHxA群)を作成した。20分全肝温阻血+70%肝切除により引き起こされる虚血再灌流障害は、血清AST値と組織所見で評価し、抗HMGB1抗体投与によって有意に軽減された。20分全肝温阻血+70%肝切除におけるHMGB1の動態解析では、術後6時間でHMGB1が核内に強発現し、24時間には細胞質への著明なtranslocationを認めたが、抗HMGB1抗体投与によって、それらの変化も改善していた。肝再生に関しては、残肝重量は各群共に同様の増加を示したが、増殖肝細胞の比率には差異を認めた。Control抗体投与群では、Ki67染色による増殖肝細胞の比率が低下し、E-cadherin染色にて肝細胞の肥大所見を認めた。これに対して、抗HMGB1抗体を投与すると、増殖肝細胞の比率が有意に回復し、肝細胞の肥大も有意に軽減していた。肝細胞内のシグナル伝達解析では、Control抗体投与群においてリン酸化STAT3の強発現と共に、肝再生の抑制に働き細胞肥大に関与するp21も強発現していた。一方、抗HMGB1抗体を投与すると、STAT3リン酸化の強発現の遷延を認めると共に、p21の発現は抑制されていた。肝臓の虚血再灌流障害+肝切除モデルにおいて、HMGB1に対する抗体療法によって虚血再灌流障害が軽減される共に、肝再生過程においては肝細胞肥大主体から肝細胞増殖主体の肝再生様式に改善する所見を得た。

論文審査結果の要旨

HMGB1は、虚血再灌流障害によって傷害臓器より分泌され、臓器傷害を増悪させる因子として注目されている。申請者は、温阻血再灌流+肝切除モデルにおけるHMGB1の動態とその抗体療法による制御を試みた。20分全肝温阻血+70%肝切除により、術後6時間でHMGB1は核内に強発現し、24時間には細胞質への著明な移行を認めた。虚血再灌流による血清AST値上昇は、抗HMGB1抗体投与により有意に低下し、組織学的にも肝傷害は改善した。抗HMGB1抗体投与により肝細胞のKi-67陽性細胞は増加したため、肝再生能の誘導により改善したと考えられた。そこで、肝細胞内のシグナル伝達を解析した。虚血再灌流障害により、活性化STAT3の発現と共に、肝再生の抑制に働くp21も強発現していた。抗HMGB1抗体投与により、活性化STAT3の発現増強・遷延化を認めると共に、p21の発現は抑制されていた。STAT3上昇、p21低下のメカニズム解析は行われておらず、肝機能をALTで評価していないなどの指摘はあったが、肝切除後の虚血再灌流障害は抗HMGB-1抗体で制御可能であることを示した点は、評価できる。

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。