

Title	Anti-High-Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 Antibodies Improve Survival of Rats with Sepsis
Sub Title	ラット敗血症モデルに対する抗high mobility group box chromosomal protein 1抗体の有効性に関する検討
Author	須田, 康一
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.1 (2007. 3) ,p.6-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070302-0006">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070302-0006</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

# Anti-High-Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 Antibodies Improve Survival of Rats with Sepsis

(ラット敗血症モデルに対する抗high mobility group box chromosomal protein 1抗体の有効性に関する検討)

須田 康一

## 内容の要旨

臓器不全の発症は宿主自体の過剰な、あるいは減弱した生体反応による。すなわち、生体反応は、古典的な神経・内分泌系による制御に加え、サイトカインをはじめとする様々なメディエーターによって調節されており、臓器不全の発生源となる侵襲後の病態として、Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) が注目されている。

一方、敗血症性ショック、急性肺障害、出血性ショックによる臓器不全発症における重要な後期メディエーターとしてHigh mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB1) が注目されている。HMGB1はDNA結合蛋白であり、重症病態下において、壊死細胞の核内から受動的に分泌される経路、および、活性化されたマクロファージや血小板から能動的に分泌される経路の2つの経路を介して血清中に出現し、Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) を介して炎症を増悪させたり細胞遊走を促進したりする作用を有する。SIRSや多臓器不全 (multiple organ dysfunction syndrome ; MODS) におけるHMGB1の動態、病態生理への関与についてはこれまで不明であった。今回我々は、重症敗血症に対する抗HMGB1抗体投与の有用性に関して検討した。

ラット (Sprague-Dawleyラット、8週齢、雄、250~300g) 盲腸結紮切断モデルを用いて、閉腹直後に抗HMGB1抗体3mgを皮下投与した中和抗体投与群 (n=11) の10日生存率、血清HMGB1濃度 (術前、術直後、4時間後、8時間後、20時間後、32時間後、48時間後、3日後、4日後、5日後、6日後) をコントロール抗体投与群 (n=11) と比較した。さらに、中和抗体投与群 (n=3)、コントロール抗体投与群 (n=3) を作製し、24時間後に屠殺して盲腸、肺を摘出し、病理組織学的検討を行った。

中和抗体投与群においてコントロール抗体投与群に比してモデル作製20時間後および32時間後の血清HMGB1濃度が有意に抑制された ( $p < 0.05$ )。モデル作製24時間後に、盲腸および肺の両方において著明に炎症所見およびHMGB1発現が抑制された。10日生存率は有意に改善した (中和抗体投与群 ; 55%、6/11、コントロール抗体投与群 ; 9.1%、1/11 ;  $p < 0.01$ )。

HMGB1が、ラット敗血症の病態進展に関するkey mediatorであること、および、重症敗血症に対する抗HMGB1療法が有用であることが明らかとなった。ヒトに応用可能な抗HMGB1療法の開発が期待される。

## 論文審査の要旨

HMGB1は臓器不全発症におけるlate mediatorとして注目されている。本研究では、抗生剤を併用せずに抗HMGB1抗体投与のみによって盲腸結紮切断ラットの血清HMGB1濃度を低下させ、炎症局所および遠隔臓器障害を軽減し、生存率を有意に改善できること、モデル作製4時間後という比較的早期に血清HMGB1濃度が著明に上昇し得ることを明らかにした。

審査では、モデル作製過程において盲腸血流を温存した理由について質問がなされた。モデルのHMGB1産生源として、盲腸壁の壊死細胞と糞便性腹膜炎によって誘導された炎症細胞の2つが考えられ、炎症によって産生されたHMGB1のみによる現象を観察するために盲腸血流を温存したと回答された。

HMGB1によって臓器不全が誘導されるメカニズムについては、receptor for advanced glycation endproducts (RAGE)-NFκB系を介した炎症増悪・細胞遊走促進作用を有すること、受容体としてtoll-like receptor-2, 4も報告されていることが回答された。

HMGB1の生体内機能に関しては、本来生体防御に重要な役割を果たしているが、炎症局所で過剰となり血流中に溢れ出したHMGB1が臓器障害を引き起こすと考えられることが回答された。

本研究では、比較的早期に血清HMGB1濃度が最高値となり、その時間帯に一致してラットの死亡が生じたこと、抗体投与によってこれらの現象を著明に抑制できたことから、HMGB1は壊死を伴わない炎症反応におけるearly mediatorの機能も有しているという新知見を得たとの指摘を受けた。さらに、皮下投与された抗体の血中への移行率や半減期、抗体を経静脈投与した場合などについて検討を行うことによって、モデルの敗血症病態においてHMGB1が重要な機能を果たしている時間帯をより詳細に解析できるとの指摘を受けた。

抗HMGB1抗体を投与しても死に至るラットが存在した理由については、抗生剤投与や病巣切除などの原因に対する治療が施されていないこと、炎症反応には多種多様な液性・細胞性因子が関与しており、単一mediatorの制御のみで全ての炎症反応を制御しきれないとは考えにくいことが回答された。

抗HMGB1療法の臨床応用の可能性について質問がなされ、体外循環を用いたHMGB1吸着療法や、HMGB1のA-Box蛋白や抗B-Box抗体の開発が期待されると回答された。

以上のように、本研究は、なお検討すべき課題を残しているものの、重症敗血症に対する抗HMGB1療法の有用性を明らかにしたpreclinical studyとして位置づけられ、さらに、炎症反応においてHMGB1はearly mediatorの機能を果たしている可能性があるという新知見を得たという点において、有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 北島 政樹

内科学 池田 康夫 微生物学・免疫学 小安 重夫

救急医学 相川 直樹

学力確認担当者：池田 康夫

審査委員長：池田 康夫

試問日：平成18年10月17日