

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	西 山 亮
主 論 文 題 名				
Hemoadsorption of High-Mobility Group Box Chromosomal Protein 1 Using a Column for Large Animals (大動物におけるhigh-mobility group box 1吸着カラムの検討)				
(内 容 の 要 旨)				
High-mobility box chromosomal protein 1 (HMGB1) は、約30年前にDNA結合タンパクとして発見された分子量30kDのタンパクである。平常時には核内に存在しDNAらせん構造維持等の生命維持に不可欠な役割を担い、さらに最近は敗血症、組織障害、ショック状態において組織の壊死により放出され、炎症反応を促進するとされている。本研究はHMGB1を吸着することでHMGB1が関わる炎症を改善することに着目した。 本研究の目的は1) 新たなHMGB 1 吸着体 (KKT繊維) の開発、2) 牛の胸腺から抽出したHMGB1、薬剤誘導性ブタ肝不全モデルより採取した血漿HMGB1のKKT繊維を用いたHMGB1吸着の検討、3) KKT繊維を用いた新たなカラム (KKTカラム) を作製し、薬剤誘導性ブタ肝不全モデルにおけるKKTカラムを用いた体外循環治療を実施しHMGB1吸着の検討をした。 KKT繊維は既存するToraymyxin繊維 (東レ株式会社) を改良し作製した。牛の胸腺のHMGB1を吸着体なし、Toraymyxin繊維、KKT繊維を用い37℃で2時間incubationした結果、HMGB1吸着率はToraymyxin繊維では30%、KKT繊維では96%であった。同様の方法で薬剤誘導性ブタ肝不全モデルの血漿を用いるとKKT繊維でのHMGB1吸着率は94%と高かった。 次により臨床に近い大動物のブタを用いた体外循環実験を行った。まずKKT繊維を用いてKKTカラム作製した。20-25kgのオスのブタにD-galactosamineを0.6g/kg投与し急性肝不全を誘発した。投与後24時間後の血液、肝組織を採取し、急性肝不全が誘導され血漿HMGB1値が高値となることを確認した。KKTカラムを用いた体外循環実験は急性肝不全誘導20時間後より4時間行った。KKTカラムとControlカラムを用いカラムの前後での血漿HMGB1値の比較を行い、さらに体外循環施行中の血漿HMGB1値の比較を行った。結果、体外循環開始時と終了時のHMGB1吸着率はKKTカラムでは53%と61%、Controlカラムでは94%と93%であった。体外循環中の標準化したHMGB1値はKKTカラムがControlカラムに対して優位に低値を示した。 今回の研究より新たに開発したKKT繊維は高いHMGB1吸着能を示し、大動物レベルでもKKT カラムがHMGB1を顕著に吸着することを明らかにした。HMGB1が炎症性疾患で果たす役割の解明と共に、今後、KKT繊維を用いた血液浄化法が過剰なHMGB1を発現する病態の治療の選択肢となる可能性を示唆した。				