

論文内容要旨

論文題目

High-mobility group box 1 restores cardiac dysfunction after myocardial infarction in transgenic mice

(ハイモビリティ・グループ・ボックス1の心筋梗塞モデルにおける機能解析)

責任講座：器官病態統御学講座 循環・呼吸・腎臓内科学分野

氏名：北原 辰郎

【内容要旨】

【背景】HMGB1 (High-mobility group box 1)は、DNAの立体構造の維持に重要な役割を果たすDNA結合蛋白であるが、一方で壊死組織や活性化した炎症細胞から分泌され、炎症の惹起や免疫賦活、血管新生促進といったサイトカインとしての働きを持つことが報告されている。

心筋梗塞は冠動脈の閉塞によって起こり、心筋の壊死やScarの形成、そしてその後の心筋リモデリングを引き起こす。心筋リモデリングは、心機能の低下へつながり、予後を決する重要な因子となるが、近年虚血性心疾患に対して血管新生による新しい治療法が研究されている。血管新生誘導因子には様々なサイトカインやケモカインが報告されているが、今回我々が着目したHMGB1も血管内皮細胞の増殖や管空形成といった血管新生作用をもつことがin vitro研究で報告されている。

【目的】HMGB1が血管新生を誘導することをin vivoでも証明し、さらに心筋梗塞によって引き起こされる心筋リモデリングと心不全への進展を抑制できるかを検討する。

【方法】 α -myosin heavy chain プロモータを用いて心臓特異的にHMGB1を発現させたトランスジェニックマウス (HMGB1-Tg)を作製した。そして、8週齢のマウスに、左前下行枝の結紮による心筋梗塞作成術を行い、その4週後、心臓超音波検査、心臓カテーテル検査により心機能を解析し、免疫染色により心筋における血管新生について検討を行った。

【結果】作製したHMGB1-Tgは野生型マウス (Wild type, Wt)と比較して、心筋中のHMGB1蛋白量は約4倍であったが、定常状態において心機能に違いを認めなかった。心筋梗塞4週後、Wtでは有意な心重量/体重比の増加と心機能の低下を認めたが、HMGB1-Tgにおいては、それらは有意に抑制された。また、HMGB1-Tgは梗塞サイズをWtと比較して約27%縮小させ ($35 \pm 1\%$ vs. $49 \pm 3\%$, $P < 0.05$)、さらに死亡率を約50%改善させた (31% vs. 62% , $P < 0.01$)。心筋梗塞後の毛細血管、細小動脈の発達は、Wtと比較しHMGB1-Tgにおいて有意に亢進していた。

【結論】HMGB1は血管新生を亢進させることにより、梗塞サイズを減少させ、心筋梗塞後の心機能低下を抑制し、生存率を有意に改善させた。HMGB1は心筋梗塞後の心筋リモデリングと心不全への進展を抑制する新たな治療ターゲットの一つに成り得る事が示唆された。

平成 21 年 1 月 15 日

山形大学大学院医学研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 北原 辰郎

論文題目： High-mobility group box 1 restores cardiac dysfunction after myocardial infarction in transgenic mice

(ハイモビリティ・グループ・ボックス 1 の心筋梗塞モデルにおける機能解析)

審査委員： 主審査委員

貞弘 光章



副審査委員

子 士 互 (若)



副審査委員

石井 邦明



審査終了日： 平成 21 年 1 月 8 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

HMGB1 (High-mobility group box 1)は、DNA 結合蛋白の一種であるが、一方で壊死組織や活性化した炎症細胞から分泌され、炎症の惹起や免疫賦活、血管新生促進といったサイトカインとしての働きを持つことが報告されていた。今回研究者は、HMGB1 が血管新生を誘導し、さらに心筋梗塞によって引き起こされる心筋リモデリングと心不全への進展を抑制できるかを *in vivo* で検討した。

方法は、心臓特異的に HMGB1 を発現させたトランスジェニックマウス (HMGB1-Tg) を作製、8 週齢のマウスに、左前下行枝の結紮による心筋梗塞作成術を行い、その 4 週後、心臓超音波検査、心臓カテーテル検査により心機能を解析し、さらに、免疫染色により心筋における血管新生について検討を行った。その結果、作製した HMGB1-Tg は野生型マウス (Wild type, Wt) と比較して、心筋中の HMGB1 蛋白量は約 4 倍であったが、定常状態において心機能に違いを認めなかったものの、心筋梗塞 4 週後では、HMGB1-Tg マウスは Wt と比較して梗塞サイズを約 27% 縮小させ ($35 \pm 1\%$ vs. $49 \pm 3\%$, $P < 0.05$)、さらに死亡率を約 50% 改善させた (31% vs. 62% , $P < 0.01$)。また、心筋梗塞後の毛細血管、細小動脈の発達は、HMGB1-Tg において有意に亢進していた。

以上の結果から、HMGB1 は血管新生を亢進させることにより、梗塞サイズを減少させ、心筋梗塞後の心機能低下を抑制しと考えられ、HMGB1 は心筋梗塞後の心筋リモデリングと心不全への進展を抑制する新たな治療ターゲットの一つに成り得る事が示唆され、さらに、今後の薬物治療法の可能性をも示唆した。以上より審査委員会は、本研究が医学博士 (博士課程) に値するものと判断した。