

脳神経研究奨励賞 (新見賞)



富 麗

略 歴

- 平成22年7月 中国武漢生物エンジニアリング大学製薬学科卒業
平成22年9月 中国大連医科大学薬学（薬理学一般コース）修士課程入学
平成23年10月 O-NECUSプログラム短期留学
平成25年7月 中国大連医科大学薬学（薬理学一般コース）修士課程修了
平成25年10月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学
平成29年9月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了
平成29年12月 香港科技大学 生命科学研究所 博士取得後研究員

研究論文内容要旨

High mobility group box-1 (HMGB1) は、脳卒中、脳外傷、アルツハイマー病などの多くのCNS障害に関与する、組織障害関連分子パターン (Damage-associated molecular pattern: DAMP) の代表と現在認識されている。しかし、HMGB1とepileptogenesisとの関係についての論文報告はほとんどない。本研究では、抗HMGB1抗体治療がてんかん発作そのものに加えて、重症のてんかん症状におけるBBB崩壊および炎症反応を緩和できるかどうかに関心をもち、焦点を当てて検討した。

マウスの急性てんかん発作モデルを確立するためにピロカルピンとメチルスコポラミンを使用した。実験の結果、以下の知見を得た。

1. ピロカルピンによって誘導されたHMGB1移動とBBBの透過性亢進は抗HMGB1単クローン抗体 (mAb) 治療によって抑制された。
2. 海馬および大脳皮質におけるMCP-1、CXCL-1、TLR-4、およびIL-6などの炎症関連因子のmRNA発現は、抗HMGB1 mAbによって強く抑制された。さらに海馬領域におけるIL-1 β タンパクの発現とミクログリアとアストロサイトの活性化は、抗体投与によって著明に抑制された。
3. HE染色およびTUNEL染色によって、抗HMGB1 mAb処置後に海馬領域においてアポトーシス細胞が減少し得ることを示した。
4. ラシーン段階5の発症および潜伏期は、抗HMGB1 mAb群において有意に抑制ならびに延長された。

これらの結果は、抗HMGB1 mAbが神経細胞HMGB1の細胞核から細胞外への移動を減少させるとともにBBB透過性を抑制し、炎症関連因子の発現を抑制することを示している。これらの効果は神経細胞アポトーシスおよびラシーン段階5発作発症を防ぐことにつながると推定される。抗HMGB1 mAb治療は、てんかん治療において新たな有望な治療法となり得る。