

論 文 要 旨

Differential Regulation of Damage-Associated Molecular Pattern Release in a Mouse Model of Skeletal Muscle Ischemia/ Reperfusion Injury

古別府裕明

〔 マウス骨格筋虚血再灌流障害における
ダメージ関連分子パターン放出の動向 〕

【序論及び目的】

骨格筋の虚血再灌流障害は、遠隔臓器損傷を引き起こす重要な臨床的問題である。その病因は完全には解明されていないが、最近の研究では、ダメージ関連分子パターン (DAMPs) が無菌性炎症における遠隔臓器損傷のメディエーターであることが示唆されている。この研究の目的は、HMGB1 とヒストン H3 を含む DAMPs が、マウスの虚血再灌流障害の病因に関与していることを明らかにすることである。

【材料及び方法】

ゴム性のグロメットを両側鼠径部に装着することで下肢を虚血状態とした。2~12 時間の虚血期間後にグロメットを切断し、再灌流させた。生存率、腓腹筋における HMGB1 とヒストン H3 の局在、血中の HMGB1 値とヒストン H3 値を分析した。虚血再灌流障害のあるマウスにおける、生存に対する抗 HMGB1 抗体および抗ヒストン H3 抗体の効果を分析した。

【結 果】

下肢虚血したマウスはすべて、少なくとも 36 時間生存したが、4~12 時間の虚血後に下肢を再灌流したマウスでは、24 時間以内にすべてが死亡した。腓腹筋の免疫組織化学的分析では、HMGB1 は虚血により核から核外に移行したが、ヒストン H3 は核に留まっていることが明らかになった。血清 HMGB1 レベルは、正常なマウスまたは下肢虚血したマウスと比較して、下肢虚血再灌流障害のマウスで有意に上昇した ($P < 0.05$)。一方、血清ヒストン H3 レベルは下肢虚血再灌流後に上昇しなかった。抗 HMGB1 抗体による治療は、対照抗体と比較して、下肢虚血再灌流障害のあるマウスの生存率を有意に改善した ($P < 0.05$)。

【結論及び考察】

HMGB1 は骨格筋の虚血中に、核から細胞質に移動し、再灌流後に体循環に放出された。一方、ヒストン H3 は核内に留まり、体循環への放出は示唆されなかった。骨格筋虚血再灌流障害に対して、抗 HMGB1 抗体による治療は部分的に生存率を改善した。

(frontiers in Immunology, volume 20, 2021 掲載)