

審査の結果の要旨

氏名 松田 淳志

本研究は種々の炎症性疾患において重要な役割を演じていると考えられている分子である High-mobility group box 1 (HMGB1) の in vivo における炎症・免疫応答への関与を明らかとするため、コンディショナルノックアウトマウスを用いて Lipopolysaccharide (LPS) 誘導性エンドトキシンショックモデルとリステリア菌感染モデルを検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. LysM^{Cre/+}-Hmgb1^{fl/fl} マウスを用いて LPS 誘導性エンドトキシンショックモデルを検討した結果、このマウスは高感受性を示した。このとき血中 TNF- α 、IL-6、IL-12p40 などの炎症性サイトカインや HMGB1 には差が無かったが、IL-1 β 、IL-18 の産生が亢進していた。
2. LysM^{Cre/+}-Hmgb1^{fl/fl} マウス由来腹腔マクロファージに LPS+ATP 刺激を行ってインフラマソームを活性化させた結果、IL-1 β 、IL-18 の前駆体には差が無かったが培養上清中 IL-1 β 、IL-18 が増加しており、活性型 caspase-1 も増加していたことから、細胞内 HMGB1 はインフラマソームの活性化を抑制していることが示唆された。
3. LysM^{Cre/+}-Hmgb1^{fl/fl} マウス由来腹腔マクロファージに LPS 刺激を行った際のオートファジー誘導を検討したところ、オートファジーマーカーである LC3-II の発現が減弱しており、HMGB1 がオートファジーの誘導を促進することでインフラマソームの活性化を抑制している可能性を示した。
4. LysM^{Cre/+}-Hmgb1^{fl/fl} マウスにリステリア菌 (*Listeria monocytogenes*) を感染させたところ、生存率が低下し、脾臓・肝臓におけるリステリア菌の菌数が増加した。また、LysM^{Cre/+}-Hmgb1^{fl/fl} マウス由来腹腔マクロファージにリステリア菌を感染させたところ、LC3-II の発現量が減弱しており、オートファジーの誘導が減弱していた。
5. Cre-ER^{T2+}-Hmgb1^{fl/fl} マウスを用いて LPS 誘導性エンドトキシンショックモデルを検討した結果、血中 HMGB1 量は顕著に減少した。また、血中 IL-1 β 量は増加していたため炎症が亢進していると考えられたが、生存率は野生型コントロールと差が無かつ

た。

6. Cre-ER^{T2+}-Hmgb1^{ff}マウスを用いてLPS誘導性エンドトキシンショックモデルを検討した結果、肺におけるCD11b⁺細胞の浸潤が減弱していたが、Cre-ER^{T2+}-Hmgb1^{ff}マウス由来好中球のケモカイン受容体の発現や遊走能には差が無く、肺におけるCXCL1、CXCL2の産生量にも差が無かったため、細胞外HMGB1が減弱したことが原因である可能性が考えられた。

以上、本論文はコンディショナルノックアウトマウスを用いた解析から、HMGB1が炎症抑制と感染防御に重要な役割を担うことを明らかとした。本研究は、これまで解析が進んでいなかった in vivo における HMGB1 の機能の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。