

(第3号様式)

学 位 論 文 要 旨

氏 名 森 秀 樹

論 文 名 表皮角化細胞における poly(I:C)誘導炎症に対する
Reduced-HMGB1 の抑制効果について

学位論文要旨

High Mobility Group Box 1 (以下 HMGB1) は、核内で DNA に結合する非ヒストンタンパクで、核内のホメオステシスに関与している。しかし、細胞壊死などにより細胞外へ排出されると、他のサイトカインや DNA などと結合し、Toll 様受容体 (Toll like receptor : TLR) や RAGE など自然免疫系の受容体を介して直接または間接的に炎症性サイトカイン産生に関与することが知られている。皮膚の炎症性疾患やリウマチなどでは HMGB1 の血中濃度が高くなることが報告されており、また敗血症における Late mediator としても注目されている。一方、HMGB1 は細胞遊走能を持ち、創傷治癒において重要な役割を果たしていることが分かってきた。我々は、表皮角化細胞に対する細胞外 HMGB1 の働きについて研究してきたので報告する。

方法) HMGB1 は redox status により炎症性サイトカインの性格をもつ disulfide-HMGB1 と chemotactic に働く reduced-HMGB1 の状態がある。我々は、ヒト培養角化細胞にそれぞれの HMGB1 を作用させ、その効果を調べた。

結果) Disulfide-HMGB1 は角化細胞に対しても炎症性サイトカインの産生を促すが、Reduced-HMGB1 は炎症性サイトカインを産生せず、さらに poly(I:C)により誘導した炎症性サイトカインの産生を抑制することがわかった。

結論) 現在までに HMGB1 によるヒト角化細胞直接的な抗炎症作用については報告されておらず、今回我々が初めて見出した。この研究結果は皮膚の慢性炎症性疾患のメカニズム解明と新たな治療薬の開発につながる可能性がある。

キーワード (3~5)	HMGB1 表皮角化細胞 炎症
-------------	-----------------------