

【目的】 High-mobility group box 1 (HMGB1) は主に有核細胞の核内に発現しているタンパクであるが、炎症性刺激時、または細胞死に際して核内から細胞外に放出され、それが炎症応答を誘導し、敗血症や免疫疾患等の病態を増悪することが知られている。このように細胞外に放出された HMGB1 の機能について関心が持たれているが、細胞内の HMGB1 の機能については未だ不明な点が多い。HMGB1 遺伝子欠損マウス上記に加え、我々は最近、HMGB1 が神経発生に重要であるという知見を得た。HMGB1 の炎症・神経疾患との役割について HMGB1 コンディショナルノックアウトマウスを用いて解明する。

【方法】 これまでの報告から、High-mobility group box 1 (HMGB1) を全身性に欠損させたコンベンショナルノックアウトマウスは生後すぐに、低血糖の症状を呈して致死となることが知られている。そこで我々は炎症性疾患・神経発生における HMGB1 の役割について解析すべく、HMGB1 のコンディショナルノックアウトマウスを作製し、種々の臓器・細胞で HMGB1 を欠損したマウスを作製した。作製したマウスにおいて、炎症性疾患のマウスモデルを適用し、HMGB1 の役割について解析を行った。

【結果】 これまで作製した HMGB1 コンディショナルノックアウトマウスについて、肝臓、脾臓、ミエロイド系細胞やリンパ球系細胞などで HMGB1 を欠損させても、致死となるようなマウスはおらず、正常に発育することが分かった。また、タモキシフェンの投与依存的に全身性に HMGB1 を欠損させたマウスを作製し、半年の経過後に観察を行っても、特段の異常は見られなかった。一方で、*Hmgb1* flox マウスを *Nestin1-Cre* マウスと交配させたところ、得られる産仔に顕著な減弱が見られた。HMGB1 は神経系細胞など、*Nestin1* を発現する細胞集団において、マウス発生初期に大事な役割を果たしている可能性があることが判明した。

少ないながらも得られた、*Hmgb1^{flox/flox} Nestin1-Cre⁺* マウスについて、血糖値などを測定したが、特段の異常は見られなかった。しかしながら、これらのマウス個体は発育の遅滞と体重の減少が見られた。またこのように得られたマウスを用いて、ヒトの多発性硬化症のマウスモデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (Experimental autoimmune encephalomyelitis : EAE) を誘導し検討を行ったところ、興味深いことに、野生型マウスと比較し、HMGB1 欠損マウスにおいて病態スコアに差異を認めなかった(図)。したがって、*Nestin* 陽性細胞において発現している HMGB1 は、炎症性疾患の一つと考えられる EAE の病態には大きく関与せず、マウスの発達や成熟に重要であることが明らかとなった。

神経系細胞 (*Nestin1* 陽性) において HMGB1 を欠損させたマウスにおける EAE の病態スコア

