

# 要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	駒 井 恭 子
主 論 文 題 名				
Role of scavenger receptors as damage-associated molecular pattern receptors in Toll-like receptor activation (スカベンジャー受容体はダメージ関連分子パターンの受容体として機能しToll様受容体を活性化する)				
( 内 容 の 要 旨 )				
<p>虚血などにより組織障害が起きた際、自己の組織から放出されるダメージ関連分子パターン (Damage-associated molecular patterns : DAMPs) は非感染性の炎症を引き起こすことが知られている。DAMPsを代表する分子であるHigh-mobility group box 1 (HMGB1)は4型Toll様受容体 (Toll-like receptor 4: TLR4) を活性化することが知られているが、HMGB1とTLR4の結合力は弱く、HMGB1がどのようにTLR4を活性化するかについては不明な点が多かった。はじめに、蛍光標識したHMGB1を脾細胞に添加したところ、マクロファージがHMGB1を効率よく取り込むことを見出した。マクロファージには炎症性のM1型と組織修復性のM2型が存在することが知られている。HMGB1はM1型、M2型両方のマクロファージに取り込まれるものの、HMGB1刺激による炎症性サイトカインの産生はM1型マクロファージでのみ見られた。HMGB1の取り込みとTLR4活性化の関係を調べるためにマクロファージ株細胞のRAW264.7細胞を用いて解析を行なったところ、DAMPsを取り込む能力が欠如した変異株#03ではHMGB1の取り込みやサイトカイン産生が減弱していることを見出した。#03細胞にクラスAスカベンジャー受容体であるMSR1やMARCOを強制発現させるとHMGB1の取り込み能とサイトカイン産生能が親株のレベルまで回復した。また親株でもクラスAスカベンジャー受容体の競合阻害剤であるマレイミル化ウシアルブミン (maleylated-bovine serum albumin : M-BSA) の処理でHMGB1の取り込みとサイトカイン産生が抑制された。MSR1とMARCOを欠損するマウス骨髄由来のM1型マクロファージではHMGB1の取り込みとサイトカイン産生は減少しなかったが、M-BSA添加によってともに抑制された。またHMGB1によるTLR4下流のシグナルの活性化もM-BSAで一部抑制された。これらの結果からHMGB1がTLR4を活性化する際に複数のクラスAスカベンジャー受容体がTLR4の共受容体として働くという仮説を立てた。これを証明するためにHMGB1とTLR4、TLR4とMSR1の共局在をProximity ligation assay法によって測定したところ、それぞれの共局在が認められ、HMGB1とTLR4の共局在はM-BSAによって阻害された。最後に本仮説を生体で検証するためにマウスでの敗血症モデルやデキストラン硫酸誘導腸炎モデルにM-BSAを投与したところ血中炎症性サイトカインの低下と病態の改善が認められた。</p> <p>以上により、クラスAスカベンジャー受容体はHMGB1の受容体として働くこと、特にM1型炎症性マクロファージにおいてTLR4の共受容体として機能してHMGB1による効率的なTLR4の活性化に寄与することが明らかとなった。また本研究によりスカベンジャー受容体が炎症性疾患の治療標的となりうることも示された。</p>				