

# 27AB-pm220

HMGB1 親和性因子による AGEs-RAGE 結合性の増大

○森 秀治<sup>1</sup>, 渡邊 政博<sup>1</sup>, 和氣 秀徳<sup>2</sup>, 劉 克約<sup>2</sup>, 勅使川原 匡<sup>2</sup>, 高橋 英夫<sup>3</sup>, 西堀 正洋<sup>2</sup>, 豊村 隆男<sup>1</sup> (<sup>1</sup>就実大薬, <sup>2</sup>岡山大院医歯薬, <sup>3</sup>近畿大医)

【目的】細胞死に伴って細胞外に放出され、炎症性サイトカイン様因子として働く代表的 DAMPs 分子の一つとして HMGB1 が知られている。細胞外で HMGB1 は、最終糖化産物 (AGEs) 受容体である RAGE 等を刺激することによってサイトカイン産生等を誘導し、様々な組織リモデリング病態の形成に関与することが示唆されており、これらの病態制御を行う上で有用な治療標的と考えられている。その一方で病態局所での HMGB1 自体の存在様式や他の相互作用因子の有無に関しては、ほとんど明らかにされていないのが現状である。本研究では、HMGB1 の病態生理学的意義を明らかにするために、タンパク質アレイ解析によって HMGB1 親和性因子の網羅的探索を行うと共に、AGEs-RAGE 間の結合性に及ぼす作用について検討した。

【方法】ビオチン化 HMGB1 をヒト protoarray と反応させ、蛍光標識二次プローブとの反応後に蛍光強度 (Z-factor 値) に基づいて、HMGB1 親和性因子の探索を行った。また、組換え型タグ化 RAGE を用いた固相法の原理に基づいて AGEs-RAGE 結合評価を行った。

【結果と考察】アレイ解析によって HMGB1 に高い親和性を示す因子の存在を見出した。本因子は、AGEs-RAGE 間の結合を濃度依存的に増大させ、オーバーラップペプチドを用いた解析から C 末端付近に結合増大領域が存在していることが明らかとなった。本知見より、病態局所で HMGB1 は炎症性機能複合体を形成している可能性が示唆された。