

【目的】 High-mobility group box 1 (HMGB1) は細胞の核内に主に発現す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 を全身性に欠失させた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おり、発生初期において重要な機能を担っていることが推測される。これまでの我々の解析から、HMGB1 を神経幹細胞特異的に欠失させたマウスは産仔が得られにくいという知見が得られている。そこで本研究において、HMGB1 の神経幹細胞、および脳の発達における役割について解明する。

【方法】 これまでの報告から、HMGB1 を全身性に欠損させたノックアウトマウスは生後に致死となることが知られている。そこで我々は神経発生における 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、脳の組織学的解析やマウスの行動解析を行った。

【結果】 *Hmgb1* flox マウスを *Nestin1-Cre* マウスと交配させたところ、得られる産仔数が大きく減弱した。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。一方、出生直前での個体数はコントロールマウスと差異はなかった。また、胎児期の脳組織について検討を行ったが大きな異常は認められなかった。少ないながらも得られた *Hmgb1^{flox/flox} Nestin1-Cre⁺* マウスについては、体重や個体の大きさが減弱し、また小脳が小さく、脳梁の厚みが薄化していることがわかった（下図）。*Hmgb1^{flox/flox} Nestin1-Cre⁺* マウスは過活動や記憶障害を呈することもわかった。これらのことから、HMGB1 は脳の発生において、特に出生後の脳の発達に重要な役割を果たしていることが示唆された。

Hmgb1^{flox/flox} Nestin1-Cre⁺ マウス (cKO) は体躯が小さく、小脳や脳梁の発達に異常を示す

