

## 血清アルブミンとヘモグロビンによるLPSの物理化学的性状および生物活性の変化

小松, 俊也

<https://hdl.handle.net/2324/1500647>

---

出版情報：九州大学, 2014, 博士（歯学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏 名	小松 俊也			
論 文 名	血清アルブミンとヘモグロビンによる LPS の物理化学的性状および生物活性の変化			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	平田 雅人
	副 査	九州大学	教授	清島 保
	副 査	九州大学	教授	山下 喜久

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

好中球などの食細胞による細菌リポポリサッカライド (lipopolysaccharide、LPS) の認識には、LPS binding protein(LBP)、CD(cluster of differentiation)14、Toll-like receptor 4、MD-2 との相互作用が必須である事は良く知られている。LPS の認識において、LBP が CD14 と LPS の結合を仲介することは示されているが、その際に LPS の disaggregation が必要であるかどうかは不明のままである。そこで本研究では、この点を明らかにするためにゲル濾過クロマトグラフィーによる分子サイズの推定や電気泳動法などを用いて albumin または hemoglobin (Hb) 添加による disaggregation について多面的に解析した。

以下の結果を得た。① albumin または Hb は、温度依存性および LPS 対タンパク質比依存性に LPS の disaggregation を起こした。② bovine serum albumin (BSA) 処理した LPS を固相化 anti-BSA antibody と反応させると、LPS は BSA と一緒に固相に結合したことから LPS と BSA は複合体を形成することが明らかとなり、結合した LPS-BSA 複合体からは Triton X-100 添加によって LPS のみが解離し、複合体形成は疎水結合によることが示唆された。③ Outer core を欠く変異株 Rd mutant LPS は、BSA による disaggregation も BSA との複合体形成も起こさなかったが、LPS 可溶化剤である triethylamine 添加によって、BSA による disaggregation および複合体形成を示すようになり、disaggregation と複合体形成の関係が示唆された。④ LPS とタンパク質の複合体が polymyxin B と複合体を形成することを利用して、ゲル濾過により LPS-タンパク質複合体を単離し、複合体中の LPS およびタンパク質の定量からそれぞれの分子比 (11~14:1) を明らかにした。⑤ LPS は、好中球のホルミルペプチド刺激による活性酸素の産生を、血漿依存性に増強した。この応答は anti-LBP antibody によって抑制された。また、この LPS 応答は LBP 単独では認められず、LPS を BSA または Hb と作用させた後に、LBP と共添加した時にのみ認められた。

これらの結果から、albumin や Hb などのタンパク質によって disaggregation された LPS が、LBP を介した LPS センシング系のリガンドとして好中球に作用することが明らかとなった。本研究は LPS の作用機構の一端を解明したもので博士 (歯学) の学位授与に値する。