

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	三好 晶雄
論文担当者	主査 鈴木 敬一郎
	副査 坂口 太一
	副査 新村 健
学位論文名	JNK and ATF4 as two important platforms for tumor necrosis factor- α -stimulated shedding of receptor for advanced glycation endproducts (腫瘍壊死因子 α による終末糖化産物受容体の切断に対する重要なプラットフォームとしての JNK と ATF4)
論文審査の結果の要旨	
<p>終末糖化産物受容体(RAGE)は動脈硬化などの病態に関与するが、ヒト血中には可溶性 RAGE(sRAGE)が存在し、冠動脈疾患などの病態と関連する。しかし sRAGE 放出にかかわる RAGE 切断(shedding)調節機序は全く不明であったが、今回申請者は、RAGE 過剰発現による血管内皮炎症への影響と、炎症シグナルによる RAGE shedding 調節機序を明らかにした。</p> <p>ヒト血管内皮細胞に RAGE を過剰発現させると TNFα による MMP-9 発現は著明に増加した。血管内皮にヒト RAGE を過剰発現した endo hRAGE-Tg/Tg マウスでは、LPS 1mg/kg の腹腔内投与により、血清 TNFα は 2 時間をピークに上昇し、sRAGE は 10、24 時間後に有意な上昇を認めた。Tg/Tg マウスに 10μg/kg の TNFα を腹腔内投与すると、投与後 10-24 時間で血清 sRAGE 濃度は有意に上昇した。RAGE を過剰発現させたヒト血管内皮細胞においても、TNFα は時間・用量依存的に RAGE shedding を誘導した。TNFα による RAGE shedding は、MMP-9、ADAM10 のノックダウンにより抑制された。TNFα による MMP-9 の発現増加は JNK 依存的で、TNFα による RAGE shedding は JNK 阻害により部分的に抑制された。また TNFα は小胞体ストレスに関連する ATF4 の発現を一過性に誘導し、ATF4 のノックダウンにより、ADAM10 の活性化、RAGE shedding は著明に抑制された。一方 ATF4 は TNFα による MMP9 発現亢進には影響しなかった。</p> <p>これらから糖尿病などでは RAGE 発現上昇により、血管内皮の炎症シグナルが増幅され、動脈硬化や心血管疾患の進展につながる可能性があること、生体には過度の炎症による防御機転が存在し、炎症シグナルが複数のシグナル伝達を介して細胞膜の RAGE 蛋白を切断し、血中に RAGE を放出することを示した。放出された RAGE はデコイ作用により RAGE シグナルを抑制する可能性がある。これらは今後の標的療法にもつながる重要な知見と考えられ、本研究は学位授与に値すると判断した。</p>	