

学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

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)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 器官・代謝制御系

糖尿病・内分泌・代謝学 (指導教授 小山 英則)

氏 名 三好 晶雄

終末糖化産物受容体(RAGE)は、炎症のメディエーターとして動脈硬化などの病態に関与することを、我々の研究室は報告してきた。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る。今回我々は、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 調節機序について検討した。

ヒト血管内皮細胞にアデノウイルスを用いて RAGE を過剰発現させると、TNF α による MMP-9 発現は著明に増加し、RAGE が炎症増幅に関与することが示された。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/k の腹腔内投与により、血清 TNF α 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 10 μ g/kg の TNF α 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、TNF α は時間・用量依存的に RAGE shedding を誘導した。TNF α による RAGE shedding は、MMP-9、ADAM10 のノックダウンにより抑制された。TNF α による MMP-9 の発現増加は JNK 依存的で、TNF α による RAGE shedding は JNK 阻害により部分的に抑制された。また TNF α 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 TNF α による MMP9 発現亢進には影響しなかった。

今回我々は、糖尿病など 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 は正常な細胞外ドメインを有し、デコイ作用により RAGE シグナルを抑制するネガティブフィードバック機構が存在する可能性がある。これらの血管内皮における炎症と RAGE 相互調節系は、糖尿病性血管合併症だけでなく血管炎症が関与する多くの病態の有用な標的と考えられ、今後の標的療法にもつながる重要な知見と考えている。