

氏名	出石 恭久
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5389 号
学位授与の日付	平成 28 年 6 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Soluble form of the receptor for advanced glycation end-products attenuates inflammatory pathogenesis in a rat model of lipopolysaccharide-induced lung injury (可溶性 RAGE は、LPS 誘発性ラット肺傷害モデルの炎症病態を減弱させる)
--------	--

論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 鶴殿 平一郎 教授 木浦 勝行
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

急性呼吸促迫症候群 (ARDS) は、急性肺炎症に起因する重大な呼吸障害である。近年、肺の炎症に関わるパターン認識受容体として、最終糖化反応生成物 (AGEs) の受容体である (RAGE) が注目されている。RAGE 分子には、一回膜貫通型受容体の他にリガンドの結合ドメインのみで構成される可溶性 RAGE (sRAGE) が存在する。しかし、ARDS における sRAGE の役割は未だ十分に解明されていない。そこで、我々は、ラットに LPS を経気道投与した ARDS モデルを用いて、肺の内因性 sRAGE の動態変化と経気道的に投与したヒト組換え sRAGE (rsRAGE) の *in vivo* 効果を調べた。

その結果、RAGE 分子種は、健常ラット肺の I 型肺胞上皮細胞で高発現しており、肺ホモジネートサンプルの可溶性画分には sRAGE と考えられる 45kDa の RAGE 分子種が存在した。これらの RAGE 分子種は LPS 投与による肺胞傷害に伴い減少したが、一方で肺胞腔中への sRAGE の放出は増加した。更に、肺傷害に rsRAGE を処置する事で、肺浮腫や好中球の浸潤、HMGB1 の放出、炎症性サイトカインや iNOS の発現が有意に抑制された。

本研究では、LPS 誘発性 ARDS モデルに対し rsRAGE を処置する事で肺の炎症病態を軽減させたことから、肺胞腔中に放出された sRAGE は、LPS や HMGB1 の様な病原体や傷害に関連した分子類による炎症を減弱させる働きがあると考えられる。今後の ARDS の新規治療戦略の候補として、sRAGE の補充が効果的である可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

急性呼吸促迫症候群 (ARDS) は、急性肺炎症に起因する重大な呼吸障害である。本研究では、最終糖化反応生成物 (AGEs) の受容体 RAGE に着目して、ラット ARDS もモデルを用いて解析を行った。ラット肺では I 型肺胞上皮細胞に RAGE が常時発現していること、LPS 投与により RAGE 発現量は減少したが、肺胞内への可溶性 RAGE の発現が増加することを示した。次に、自ら作製した rsRAGE の投与により、LPS による肺浮腫、好中球浸潤、HMGB1 の産生、炎症性サイトカインや iNOS の発現が有意に抑制されることを明らかにした。TLR4 など他の受容体との関連についての解析は行っていないものの、rsRAGE の投与により ARDS モデルの炎症病態を軽減させたことは、今後の ARDS の新規治療戦略の候補として sRAGE の補充が有効である可能性を示した点で価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。