

氏名	高 遠
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 5806 号
学位授与の日付	平成30年9月27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	Phagocytosis of advanced glycation end products (AGEs) in macrophages induces cell apoptosis (マクロファージにおける終末糖化産物の取り込みが細胞アポトーシスを誘導する)
論文審査委員	教授 松川昭博 教授 和田 淳 准教授 阪口政清

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

AGEs(Advanced glycation end product: 最終糖化産物)は、グルコース等の還元糖とタンパク質との間の非酵素的糖化反応(グリケーション)の後期段階で生成する構造体の総称である。AGEsの受容体として RAGE(receptor for AGE)が知られており、生体内で生成される様々なAGEsの中でも特にAGE2 およびAGE3 が種々の慢性疾患の発症進展増悪にRAGEを介して直接関与することが報告されている。この研究はAGEs生体内の動態を調べるために、マクロファージ系細胞を用いて、(処理機構に関連すると推定される)取り込み実験を行った。またエンドサイトーシス阻害薬を用いて、BSA-AGE2, 3の細胞内取り込みへの影響を考察する。結論: AGEs化タンパク質のマクロファージに取り込み可能であり、取り込み後細胞のアポトーシスが誘導される可能性が示唆された。また阻害薬の結果にみると、単純なAGEs取り込みがRAGE, クラスリンの影響ではないことがわかる。今後マクロファージ系細胞内へ取り込まれたAGE2およびAGE3のメカニズムと病態生理学的意義について追求します。

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

AGEs(Advanced glycation end product: 最終糖化産物)は、生体内で産生され、種々の慢性疾患の発症進展増悪に関与する。本研究では、AGEsの生体内動態を調べるため、特にAGE2とAGE3に着目し、マクロファージ(J774.1細胞)への取込状況を蛍光免疫染色の手法で解析した。その結果、AGE2およびAGE3とも細胞膜、細胞内、核内に取込まれること、その取込はAGE3でより顕著であることを示した。次に、AGE2/AGE3の添加により、マクロファージ表面にphosphatidylserineの発現が起こり、cleaved caspase-3の発現が上昇すること、さらに、ROS産生およびNF- $\kappa$ B活性化が誘導されることを示した。AGE2/AGE3のマクロファージへの取込は、アクチン重合阻害剤(cytochalasin D)で阻害されるが、chlorpromazine(clathrin-dependent endocytosis抑制剤)では阻害されなかったことから、clathrin非依存性のアクチン再重合を通して起こることを見出した。AGEsの受容体であるRAGE inhibitorではむしろAGE2/AGE3の取込は増強したことから、RAGEシグナルはAGE2/AGE3のクリアランスを抑制し、その結果、細胞外のAGE2/AGE3が持続存在するため、取込が上がる可能性を示した。

委員からは、本研究に対して多くの質問があったが、申請者はいずれも適切に回答した。さらに詳細な解析が必要となる点も見受けられたが、本研究はAGEsのマクロファージへの取込のメカニズムを明らかにしており、有用な知見を得たものとして、評価できる。

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。