

## 総合研究奨励賞 (結城賞)



高 遠

## 略 歴

平成23年6月 中国 ハルビン医科大学薬学部臨床薬学科卒業  
平成23年10月 O-NECUSプログラム短期留学（岡山大学薬理学）  
平成24年9月 同 修了  
平成24年9月 中国 ハルビン医科大学第一臨床医学部大学院修士課程  
入学  
平成26年10月 同 修了  
平成26年10月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 入学  
平成30年9月 同 修了  
平成30年11月 Zilkha Neurogenetic Institute, Keck School of  
Medicine of USC postdoctoral fellow

## 研究論文内容要旨

Advanced glycation end products (AGEs) は、還元糖によるタンパク質の非酵素的修飾によって生体内に産生される物質群の総称である。疾患病態との関連では、糖尿病による高血糖状態で産生されるAGEsが、糖尿病性血管合併症の原因物質として機能するのではないかとする考えがあり、長らく注目されている。また、AGEsの受容体として、Receptor for advanced glycation end products (RAGE) が同定されており、AGEsの作用にはRAGE刺激を介するものがあると考えられている。しかし、一旦生体内で形成されたAGEsがどのような運命をたどるのか、どのように処理され消去されるのか、どのような細胞が処理に与っているのか等は明らかになっていない。

本研究では、マウスのマクロファージ細胞株J774.1細胞を用いて、生物活性の強いことがこれまでの研究で明らかにされているAGE2とAGE3のJ774.1細胞への取り込みの基本的動態とその過程解析を試みた。その結果、AGE2とAGE3は、J774.1マクロファージ細胞表面にまず結合し、温度依存的に細胞内へ取り込まれることが明らかとなった。阻害薬を用いた解析から、AGE2とAGE3の細胞室分画への移行は、クラスリン非依存性のプロセスである可能性が強く示唆された。RAGE受容体の特異的遮断は、予想に反しAGE2とAGE3の細胞内への取り込みを促進した。このことから、AGE2とAGE3の取り込みはRAGEを介しておらず、RAGE刺激は取り込みの抑制系として機能していることが示唆された。免疫細胞学的観察から、細胞質に取り込まれたAGE2とAGE3は、一部細胞内顆粒に局在すると推定された。細胞内へのAGE2とAGE3の取り込みと並行して、カスパーゼ3の切断による活性化が検出され、細胞表面にホスファチジルセリンが検出されたことより、刺激によるアポトーシスの亢進が示唆された。さらに細胞質のNF- $\kappa$ B p65の核内移行と、細胞全体にわたる4-Hydroxynonenal陽性像が観察された。これらの結果は、AGE2やAGE3のJ774.1マクロファージ細胞への取り込み、あるいはRAGE刺激が、NF- $\kappa$ B活性化につながるカスケードを駆動する可能性を示唆する。

本研究において、AGEsがマクロファージにより能動的にエンドサイトーシスにより取り込まれることがわかった。取り込みとともにNF- $\kappa$ Bの活性化と細胞アポトーシスが進行する可能性があり、病態生理を考える上で重要な知見が得られた。