

総合研究奨励賞 (結城賞)



渡辺 晴樹

略 歴

2007年4月1日 岡山大学病院 初期臨床研修医
2009年4月1日 財団法人倉敷成人病センター 医員
2011年4月1日 岡山大学病院 医員
2015年4月1日 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 助教
2020年10月4日 Feinstein Institutes for Medical Research, Post Doc
Research Trainee

研究論文内容要旨

Receptor for advanced glycation end-products (RAGE, *Ager*) は炎症、細胞移動、細胞死などを制御するパターン認識受容体である。全身性エリテマトーデス (SLE) は自然免疫および獲得免疫の異常によって引き起こされる若年女性に多い多臓器疾患である。SLE における RAGE の機能を理解するために、我々は代表的な SLE モデルマウスである MRL/MpJ-*Fas^{lpr}*/J (MRL-*lpr*) マウスと RAGE ノックアウト (*Ager^{-/-}*) C57BL/6 マウスを戻し交配することで RAGE 欠損 SLE モデルマウスを作製し、野生型 MRL-*lpr* マウスと比較した。18 週齢の *Ager^{-/-}* MRL-*lpr* マウスでは、脾臓とリンパ節の腫大が改善し、また SLE において病原性が知られている CD3⁺CD4⁻CD8⁻ 細胞の頻度が有意に減少した。*Ager^{-/-}* MRL-*lpr* マウスは尿中アルブミン/クレアチニン比が有意に減少し、腎病理学的スコアも著しく改善した。さらに、*Ager^{-/-}* MRL-*lpr* マウスでは、糸球体における好中球浸潤と neutrophil extracellular traps (NETs) 形成が有意に抑制されていた。本研究は、RAGE が炎症組織中の免疫細胞、特に好中球と T 細胞において病態促進的な役割を持ちうることを明らかにしたものであり、RAGE の阻害が SLE の治療戦略となりうる可能性を示唆している。

細胞膜上に存在する RAGE は、核酸や核タンパクなど様々なリガンドを認識し、炎症を促進すると考えられている。一方で、alternative splicing またはマトリックスメタロプロテアーゼによる膜型 RAGE の切断によって生成される soluble RAGE (sRAGE) は、膜型 RAGE へのリガンド結合を阻害するデコイ受容体として働く。つまり、RAGE には炎症促進と抗炎症の相反する作用があると考えられる。実際、軽度の SLE の表現系を示す B6-*lpr* マウスに RAGE 欠損を導入したところ、我々とは逆に、脾腫やリンパ節腫大、自己抗体価や腎炎を悪化させたと報告されていた。B6-*lpr* マウスは MRL-*lpr* マウスよりも腎炎の程度が軽く長寿で、NETs の誘導も少ないことが知られている。RAGE は NETs の誘導に重要な役割を果たすことが報告されているが、炎症の程度や関与する炎症細胞の種類によって、RAGE の炎症促進作用と抗炎症作用のバランスが変わる可能性があり、異なる SLE モデルマウスにおける RAGE 欠損の相反する効果に繋がっている可能性も示された。