

氏名	砂 堀 克 枝
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 3061 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学（三）専攻 （学位規則第4条第1項該当）
学位論文題目	Increased Expression of Receptor for Advanced Glycation End Products by Synovial Tissue Macrophages in Rheumatoid Arthritis （関節リウマチの滑膜マクロファージにおける最終糖化産物受容体（RAGE）の発現亢進）
論文審査委員	教授 尾崎 敏文 教授 大塚 愛二 助教授 大野 貴司

学位論文内容の要旨

最終糖化産物 (AGE) の受容体である RAGE の内因性リガンド EN-RAGE 及び HMGB-1 は、関節リウマチ (RA) の関節液及び血清中に高濃度に存在する。我々は RA 滑膜及び末梢血単球における RAGE の発現について検討した。免疫組織染色では、滑膜組織における RAGE 発現は変形性関節症 (OA) と比較し RA で増強しており、滑膜表層 CD68 陽性マクロファージによる強発現が特徴的であった。RAGE mRNA の検討では、RA 滑膜より分離した CD14 陽性マクロファージで強い発現を認めた。一方、RA 線維芽細胞では RAGE mRNA 発現を認めなかった。健常人末梢血単球を IL-1 β 等の各種サイトカイン及び RA 滑膜細胞培養上清で刺激すると、RAGE mRNA の発現増強を認め、FACS 法による検討でも RA 滑膜細胞培養上清刺激で RAGE に単球表面上の発現が誘導された。炎症性サイトカイン及び RAGE の内因性リガンドが豊富に存在する RA の炎症部位では、浸潤マクロファージの RAGE 発現が亢進しており、炎症の持続に関与する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、関節リウマチ (RA) の滑膜および末梢血単球における最終糖化産物受容体 (RAGE) の発現について検討している。免疫組織染色では、滑膜組織における RAGE 発現は亢進しており、滑膜表層 CD68 陽性マクロファージによる強発現が特徴的であった。RAGE mRNA の検討では、RA 滑膜より分離した CD14 陽性マクロファージで強い発現を認めている。さらに、健常人末梢血単球を各種サイトカイン及び RA 滑膜細胞培養上清で刺激すると RAGE mRNA の発現を認め、FACS 法による検討でも RA 滑膜細胞上清刺激で RAGE に単球表面上の発現が誘導された。炎症性サイトカイン及び RAGE の内因性リガンドが豊富に存在する RA の炎症部位では、浸潤マクロファージの RAGE 発現の亢進を発見しており、これらが炎症の持続に関与することを発見している。これは重要な知見を得たものとして価値のある業績と認めます。

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。