

氏名	谷口 暁彦
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5253号
学位授与の日付	平成27年12月31日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Contrasting Roles for the Receptor for Advanced Glycation End-Products on Structural Cells in Allergic Airway Inflammation versus Airway Hyperresponsiveness (組織構築細胞に発現する終末糖化産物受容体は、アレルギー性気道炎症と気道過敏性において相反する役割を示す)
--------	---

論文審査委員	教授 和田 淳 教授 大橋 俊孝 准教授 岡野 光博
--------	----------------------------

### 学位論文内容の要旨

終末糖化産物受容体(RAGE)は、様々な慢性炎症疾患に関係することが知られているが、そのメカニズムの多くは未だ解明されていない。我々は気道過敏性及びアレルギー性気道炎症における終末糖化産物受容体(RAGE)の役割について検討した。RAGE 欠損マウスと野生型マウスに卵白アルブミンを感作曝露し気道炎症を評価したところ、RAGE 欠損マウスでは、野生型マウスと比較し好酸球性炎症が軽度であった。全身及び肺での Th2 サイトカイン産生は抑制されており、肺内の 2 型自然リンパ球数も少なかった。さらにキメラマウスによる検討で、組織の RAGE を欠くマウスで気道炎症が抑制されており、一方非感作の状態では気道過敏性が亢進していた。非感作の RAGE 欠損マウスでは IL-33 が増加しており、IL-33 の受容体である ST2 の抗体を投与することで気道過敏性は抑制された。これらの結果から、肺の組織構築細胞がアレルギー性気道炎症の成立に重要な役割を果たしており、気道過敏性の制御にも関わっていることが示唆された。

### 論文審査結果の要旨

最終糖化産物受容体(RAGE)欠損マウスと野生型マウスに卵白アルブミンを腹腔注射によって感作し、気道曝露による気道炎症を評価すると、RAGE 欠損マウスにおいては野生型マウスと比較して好酸球性炎症が軽微で、気道過敏性が抑制されていた。全身及び肺組織での Th2 サイトカイン産生と 2 型自然リンパ球数も抑制されていた。また骨髄移植実験により組織の RAGE を欠損するマウスで気道炎症が抑制されていたが、非感作状態では気道過敏性が亢進していた。非感作 RAGE 欠損マウスでは IL-33 が増加しており、IL-33 受容体である ST2 の抗体によって阻害すると気道過敏性が抑制された。

RAGE が動脈硬化・糖尿病などの慢性炎症性疾患の病態に関与していることが知られているが、本研究においては、肺胞上皮などの肺組織に発現する RAGE の気道過敏性やアレルギー性気道炎症における重要な役割が明らかにされた。気管支喘息の病態に関連した重要な分子機構を解明したものであり、価値ある業績であると認める。

よって本研究者は博士(医学)の学位の得る資格があると認める。