

## 学 位 論 文 要 旨

研究題目 RAGE in circulating immune cells is fundamental for hippocampal inflammation and cognitive decline in a mouse model of latent chronic inflammation  
(末梢免疫細胞の RAGE は、慢性潜在炎症モデルマウスにおける海馬の炎症と認知機能低下に必須である)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻 器官・代謝制御系

糖尿病・内分泌・代謝学 (指導教授 小山英則)

氏 名 叶 大森

【背景】慢性潜在炎症は、メタボリックシンドローム・肥満・糖尿病などの病因・病態に深く関与する。近年の疫学的研究により、メタボリックシンドロームなどが血管性認知症やアルツハイマー型認知症の危険因子であることが報告されている。我々は、自然免疫を担う終末糖化産物受容体(RAGE)に着目し、慢性潜在炎症による認知機能障害における RAGE の意義について検討した。

【方法・結果】慢性潜在炎症モデルとして、浸透圧ポンプによる微量 LPS 持続投与モデルを用いた(Diabetes 2007)。14 週齢の野生型マウスに対して、4 週間の微量 LPS 持続投与(300 $\mu$ g/kg/day)を行うと、血中のサイトカイン上昇を伴うことなく、体重・体脂肪量の増加や血糖上昇などメタボリックシンドローム類似の表現型が得られた。LPS 投与群は対照群と比較し、Y 字迷路を用いて評価した空間記憶の有意な低下、海馬への末梢免疫細胞の浸潤増加とミクログリア増加、IL-1 $\beta$  発現増加を認め、脳内炎症の活性化と認知機能低下を認めた。さらに、海馬における血管炎症マーカーの発現上昇を認め、脳血管炎症を伴っていた。また本モデルでは、海馬における血液脳関門の破綻は観察されなかった。一方、微量 LPS 持続投与による空間記憶低下、脳血管炎症、脳内炎症は、RAGE 欠損マウスにおいては野生型と比べて有意に抑制された。末梢免疫細胞に発現する PSGL-1 は、血管内皮に発現する細胞接着因子の生理的リガンドとして、炎症に伴う免疫細胞の局所浸潤を媒介する。末梢免疫細胞の PSGL-1 の発現を検討したところ、野生型マウスでは微量 LPS 持続投与により有意な PSGL-1 発現増加を認めたが、RAGE 欠損マウスでは有意に発現が抑制されていた。そこで末梢免疫細胞の RAGE が潜在炎症による脳内炎症と認知機能低下を規定するとの仮説を立て、骨髄移植実験により末梢免疫細胞の RAGE を欠失したキメラマウスを作製した。RAGE 欠損マウスの骨髄を移植したマウスでは、微量 LPS 持続投与による脳内炎症、認知機能低下は抑制された。さらにアデノウイルスを用いたデコイ作用を有する分泌型 RAGE (esRAGE) 過剰発現により、LPS 投与による末梢免疫細胞の PSGL-1 発現、脳内炎症、認知機能低下はいずれも有意に改善した。

【結論】メタボリックシンドロームなどの病態に深く関与する慢性潜在炎症が、海馬における脳内炎症を介して認知機能低下を引き起こすこと、その機序に自然免疫にかかわる RAGE による末梢免疫細胞の免疫応答の変化が関与することを明らかにした。また、RAGE のデコイ型受容体である esRAGE 濃度の上昇が、潜在炎症がかかわるメタボリックシンドロームなどの病態における認知機能障害の標的治療となる可能性が示唆された。