

氏 名	大 橋 勝 久
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 4069 号
学位授与の日付	平成22年 3月25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	Advanced glycation end products enhance monocyte activation during human mixed lymphocyte reaction (最終糖化産物はヒト混合リンパ球反応において単球機能の活性化を増強する)
論文審査委員	教授 中山 睿一 教授 榎野 博史 准教授 松浦 栄次

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

最終糖化産物 (Advanced Glycation End-Products,以下AGE) には様々なサブタイプがあり、特にAGE2,3はその特異的受容体 (Receptor for AGE,以下RAGE) と結合することで、血管炎を背景とする糖尿病合併に関与するといわれている。また移植医療における問題のひとつに、移植後糖尿病 (Post Transplantation Diabetes Mellitus,以下PTDM) があり、予後を悪化している。AGEと拒絶反応における免疫応答を、混合リンパ球反応 (Mixed Lymphocyte Reaction,以下MLR) を用いて検討した。MLRにおける単球上でのRAGEと接着分子 (ICAM-1,B7-1,B7-2,CD40) の発現、T cell 増殖能 (^3H -thymidine)、各種サイトカイン ($\text{INF-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$) 産生はAGE2,3においてのみ、時間依存性および用量依存性に亢進された。またこれらの反応は、抗ICAM-1,B7-1,B7-2,CD40抗体によって抑制された。PTDMにおける拒絶反応に、AGE2,3が関与することが示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、最終糖化産物 (AGE) の末梢血単球およびリンパ球混合培養中の反応単球細胞に対する効果を、各種接着分子 (ICAM-1、B7-1、B7-2、CD40) の発現、T 細胞刺激増殖能、サイトカイン ($\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{INF}\gamma$) 産生を指標に検討したものである。その結果、特異的受容体 (RAGE) に対する結合が特に強いAGE2および3について、これらの効果を認めた。AGE2、3は、RAGEと結合することで移植後糖尿病 (PTDM) の発症に関与することが考えられるが、本研究で得られた知見は、PTDMを伴う拒絶反応にAGE2、3が関与することを示唆する重要な知見であり、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) の学位を得る資格があると認める。