

論文題目 α_1 -酸性糖タンパク質の肝取り込み機構及び新規抗炎症作用としての CD163 誘導機構の解明

審査内容

α_1 -酸性糖タンパク質 (AGP) は急性期にその発現が誘導されるが、その生理作用については不明な点が多い。特に、溶血時に誘導される意義はこれまで検討されておらず、本研究では溶血時における新規生理作用の解明を試みた。また、その生理作用を用いて医薬品として応用するには、その体内動態を明らかにすることが必要である。そこで、AGP の主要分布臓器である肝臓への取り込み機構を検討した。

本研究では、AGP の主要移行臓器である肝臓への取り込み機構に、AGP のペプチド部分と hemoglobin β -chain (HBB) との相互作用が一部関与することを初めて明らかにした。また、AGP の溶血時における新たな生理機能として、CD163 の発現を誘導することで、AGP は CD14 との結合を介して toll-like receptor 4 (TLR4) を活性化し、IL-6 及び IL-10 の産生亢進を介して、CD163 の発現を誘導することを見出した。また、このユニークな作用が生体内で機能するイベントであるか否かを、溶血モデル動物で検証した結果、循環血中からの遊離 Hb の消失を促進し、遊離 Hb に起因する酸化ストレスを抑制することで実証した。加えて、AGP の抗炎症作用が同じ TLR4 の基質である炎症惹起物質である LPS とは異なることを明らかにし、最近注目を集めている自然炎症との関連性を初めて見出した。

本研究で得られた知見は、これまで不明であった AGP の動態特性及び抗炎症機序について、AGP が作用する分子ターゲットの一端を明らかにし、AGP の生理機能を理解する上での基盤となる意義深いものであり、動脈硬化症のような溶血関連疾患への新たな治療戦略の糸口に繋がるものと考えられる。

審査委員 医療薬剤学

教授 丸山 徹



審査委員 薬物治療学

教授 中川 和子



審査委員 薬学生化学

教授 杉本 幸彦



審査委員 薬学微生物学

教授 大槻 純男

