Reduced expression of endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts in hippocampal neurons of Alzheimer’s disease brains

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 野崎, 一朗
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19292

学位授与番号	甲第1939号
学位授与年月日	平成20年3月22日
氏　　名	野崎　一朗
学位論文題目	Reduced expression of endogenous secretory receptor for advanced glycation endproducts in hippocampal neurons of Alzheimer's disease brains (内因性分泌型終末糖化産物受容体はアルツハイマー病患者脳の海馬ニューロンで発現が低下している)
論文審査委員	主　査　　教　授　　三邉　義雄 副　査　　教　授　　濵田潤一郎 東田　陽博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) は、糖尿病血管障害に関わる終末糖化産物(advanced glycation endproducts)やAlzheimer's disease (AD) に関わるAmyloid β (A β) などと結合する一回膜貫通型のマルチリガンド受容体であり、そのシグナルは病態の進展に関与すると考えられている。一方、選択的スプライシングによって生じる分泌型の RAGE、endogenous secretory RAGE (esRAGE、内因性分泌型 RAGE) は、リガンドと結合するが、膜貫通ドメインと細胞内ドメインを欠くため細胞内シグナルを伝達しない。従って、細胞外でリガンドを捕捉して、結果的に膜型 RAGE を介するシグナル伝達を阻害する。そのため膜型 RAGE が病態を増悪する方向へ働くのに対し、esRAGE は病態の進行を抑制すると考えられている。本研究では、esRAGE が AD の病態に関与している可能性を検討するため、AD 群、対照群の海馬組織について esRAGE および膜型 RAGE 特異的抗体を用いた免疫染色を行い、半定量的解析を行った。対照群に比較して AD 群では CA1、CA3 の錐体細胞における esRAGE 免疫染色強度が有意に低下していた。一方、上記領域のアストロサイトにおける esRAGE 免疫染色強度は AD 群で有意に増強していた。歯状回における顆粒細胞とアストロサイトの esRAGE 免疫染色強度と、各領域の膜型 RAGE 免疫染色強度は、AD 群と対照群の間に差は見られなかった。また病理組織学的病期分類に従って esRAGE の免疫染色強度を評価したところ、疾患早期の段階から CA3 におけるニューロンの染色性増強およびアストロサイトの染色強度の低下が認められた。さらに esRAGE に対するウェスタンブロッティングを行ったところ、対照群に比べ AD 群では esRAGE に対応するバンドの強度が低下していた。以上の結果から、海馬 CA1 および CA3 領域の神経細胞における選択的な esRAGE 発現低下が esRAGE による神経細胞保護作用の減弱を引き起こし、AD の発症・進展に関与している可能性が示唆された。

本研究は、ヒト海馬組織において esRAGE が AD の病態に関わる可能性について示した最初の報告であり、学位に値する研究と評価された。