

論 文 内 容 要 旨

AGER gene polymorphisms and soluble receptor
for advanced glycation end-product in patients
with idiopathic pulmonary fibrosis

(特発性肺線維症患者における終末糖化産物受容体遺
伝子多型と可溶性終末糖化産物受容体)

Respirology, accepted.

主指導教員：木原 康樹 教授

(広島大学大学院医歯薬保健学研究院 応用生命科学)

副指導教員：服部 登 准教授

(広島大学大学院医歯薬保健学研究院 分子内科学)

副指導教員：濱田 泰伸 教授

(広島大学大学院医歯薬保健学研究院 生体機能解析制御科学)

山口 覚博 (医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景】 The receptor for advanced glycation end-product (RAGE) は膜 1 回貫通型の受容体蛋白であり、肺においては主に I 型肺胞上皮に発現している。終末糖化産物 (AGEs)、high mobility group box 1 (HMGB-1) など多様なリガンドを認識し前炎症性シグナルを促進することで動脈硬化や敗血症などの病態を悪化させることが知られている。RAGE は殆どの正常臓器では発現が乏しいが、例外的に肺でのみ生理的に高発現しており、RAGE ノックアウトマウスでは加齢により肺の線維化をきたす。また RAGE 遺伝子 (*AGER*) の exon3 には RAGE のリガンド結合部位をコードし、リガンドと RAGE 受容体の親和性やそれに続く細胞内シグナルを調節している機能性 polymorphism (rs2070600) の存在が知られており、欧州で行われた Genome wide association study によれば *AGER* rs2070600 polymorphism が肺における気流閉塞の程度と有意な相関を持つことも示されている。以上の報告から RAGE 分子と肺の恒常性維持との関連が推測されている。さらに RAGE には可溶性アイソフォーム (sRAGE) が存在し、リガンドに対するデコイレセプターとして働くことで RAGE による前炎症性シグナルを抑制していることも知られている。

特発性肺線維症 (IPF) は進行性に肺の線維化が進む予後不良な疾患である。肺胞上皮の傷害とそれに引き続く異常な組織修復反応が線維化に関与すると考えられているが依然原因は明確になっていない。IPF 患者の肺組織では健常肺と比較して RAGE の発現が有意に低下していることが報告されており、RAGE の低下が IPF の病態生理に関わっていることが示唆されている。しかし、*AGER* rs2070600 polymorphism と血中 sRAGE 値が IPF の病態生理とどのように関わっているかは明らかになっていない。

【目的】 今回我々は *AGER* rs2070600 polymorphism および血清 sRAGE 値と IPF 発症や病勢の進行との関連を明らかにすることを目的とし本研究を計画した。

【方法】 IPF 患者 87 名と健常コントロール 303 名を対象とした。HAP MAP data base から取得した日本人ゲノムデータから Haploview を用いて rs2070600 を含む 7 つの *AGER* tag polymorphisms を同定し、Real time PCR 法でタイピングした。また血清 sRAGE は 87 名の IPF 患者のうち、初診時に急性増悪と診断された症例と保存血清がない症例を除く 75 名と、ランダムに抽出した健常コントロール 120 名を対象として ELISA 法で測定した。*AGER* tag polymorphisms と IPF の疾患感受性の関与を検討し、合わせて血清 sRAGE 値の IPF 患者における予後マーカーとしての有用性を検討した。

【結果】 IPF 患者において健常コントロール群と比較して *AGER* rs2070600 polymorphism C/T&T/T genotypes の頻度が有意に高かった (OR = 1.84, 95% CI = 1.08 - 3.10, $p = 0.021$)。また血清 sRAGE 値は IPF 患者において健常コントロール群と比較して有意に低下しており (608.5 ± 388.2 pg/ml and 869.5 ± 340.5 pg/ml, $p < 0.001$)、IPF に罹患していること・*AGER* rs2070600 polymorphism minor allele (T) を有することは独立して血清 sRAGE 低値と有意

に相関していた ($t = -2.69$, $\beta = -0.28$, $p = 0.008$; $t = -4.30$, $\beta = -0.29$, $p < 0.001$, respectively)。さらに IPF 患者において血清 sRAGE 低値 (≤ 471.8 pg/ml) は独立した予後不良因子であった (HR = 7.956, 95% CI = 1.575 - 53.34, $p = 0.011$)。

【結語】 *AGER* rs2070600 polymorphism は IPF の罹患リスクの上昇に寄与し、血中 sRAGE 低値症例は予後不良であった。これらの結果から RAGE が IPF の発症や病勢の進行に関連する分子であることが示唆された。