

乙 第 号

赤坂 珠理晃 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	國安 弘基
論文審査担当者	委員	教授	嶋 緑倫
	委員(指導教員)	教授	小林 浩

### 主論文

Involvement of Receptor for Advanced Glycation Endproducts in Hypertensive Disorders of Pregnancy.

妊娠高血圧症候群における RAGE の関与

Juria Akasaka, Katsuhiko Naruse, Toshiyuki Sado, Tomoko Uchiyama, Mai Makino,  
Akiyo Yamauchi, Hiroyo Ota, Sumiko Sakuramoto-Tsuchida, Asako Itaya-Hironaka,  
Shin Takasawa, Hiroshi Kobayashi

International Journal of Molecular Sciences. 2019 Nov 1;20(21):5462.

## 論文審査の要旨

妊娠高血圧症候群は、母児の生命・神経学的予後に影響する重要な疾患であるが、そのリスクとして肥満が知られている。本研究では同疾患発症機序における脂肪細胞の役割を検討している。

妊娠高血圧症候群患者血清を用いてヒト内臓脂肪細胞を処理すると HMGB1 とその受容体である RAGE のシグナル下流の炎症性サイトカインである IL-6 と CCL2 が増加した。ヒト脂肪細胞株を用いて検討したところ HMGB1・糖化終末産物(AGE)やリポポリサッカライド(LPS)処理により RAGE 活性化を介して IL-6 と CCL2 の発現が促進されることが確認された。

公聴会では、本研究で LPS や AGE のエフェクターとして脂肪組織以外の標的細胞や妊娠高血圧症候群の治療への応用性などに関して質問がなされたが、内臓脂肪に多く含まれるマクロファージが TLR4 を介して LPS・AGE のエフェクターとして作用し脂肪細胞との間に相互活性化を生じ悪性サイクルが形成される可能性があること、および、病態形成に中心的役割を果たす RAGE 阻害剤の開発への展望についてなど適切な回答がなされた。

本研究から、胎盤障害やメタボリック症候群で見られる HMGB1・AGE や LPS の増加が脂肪細胞に炎症性サイトカインの発現を促進し妊娠高血圧症候群の発症機序に関与することが示唆された。これらの知見は妊娠高血圧症候群のリスク評価や新規治療法の開発につながる重要な研究と看做される。参考文献と併せ医学博士の学位に相応しいと判断される。

## 参 考 論 文

1. Comparison of the Different Definition Criteria for the Diagnosis of Amniotic Fluid Embolism.  
Kobayashi H, Akasaka J, Naruse K, Sado T, Tsunemi T, Niino E, Iwai K.  
J Clin Diagn Res. 2017;11(7):QC18-QC21.
2. Evaluation of vaginal fluid squamous cell carcinoma antigen test in diagnosis of premature rupture of membranes.  
Koike N, Oi H, Naruse K, Tsunemi T, Akasaka J, Sado T, Kobayashi H.  
J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;30(3):334-337.
3. Involvement of Visceral Adipose Tissue in Immunological Modulation of Inflammatory Cascade in Preeclampsia.  
Naruse K, Akasaka J, Shigemitsu A, Tsunemi T, Koike N, Yoshimoto C, Kobayashi H.  
Mediators Inflamm. 2015;2015:325932.
4. Risk factors for wound complications after surgery for gynecologic malignancies.  
Akasaka J, Furukawa N, Shigemitsu A, Kanayama S, Kawaguchi R, Kobayashi H.  
Int J Gynecol Cancer. 2013;23(8):1501-5.
5. Chemokine and free fatty acid levels in insulin-resistant state of successful pregnancy: a preliminary observation.

Naruse K, Noguchi T, Sado T, Tsunemi T, Shigetomi H, Kanayama S, Akasaka J, Koike N, Oi H, Kobayashi H.

Mediators Inflamm. 2012;2012:432575.

6. Peripheral RAGE (receptor for advanced glycation endproducts)-ligands in normal pregnancy and preeclampsia: novel markers of inflammatory response.

Naruse K, Sado T, Noguchi T, Tsunemi T, Yoshida S, Akasaka J, Koike N, Oi H, Kobayashi H.

J Reprod Immunol. 2012;93(2):69-74.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに女性生殖器病態制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和2年3月5日

学位審査委員長

分子腫瘍病理学

教授 國安 弘基

学位審査委員

発達・成育医学

教授 嶋 緑倫

学位審査委員(指導教員)

女性生殖器病態制御医学

教授 小林 浩