

多機能受容体 RAGE の分子多様性とアンチエイジングへの応用

山本 靖彦¹, 山本 博²

金沢大学医薬保健研究域医学系血管分子生物学 講師¹ 教授²

グリケーションが糖尿病血管合併症、動脈硬化、神経変性疾患、老化など様々な病態形成に関わることが明らかになってきている。その最終産物 AGE は、細胞表面膜型受容体 RAGE を介して細胞応答を引き起こす。RAGE の細胞内シグナル伝達経路の代表的な一つは細胞内酸化ストレスの増強とそれに引き続く転写因子 NF- κ B の活性化である。我々はこれまでに RAGE 過剰発現マウス、RAGE 欠損マウスを作製し生体における RAGE の役割を明らかにしてきた。近年 RAGE は AGE 受容体にとどまらず、がん転移および炎症に関わる high mobility group B1 (HMGB1)、炎症メディエーター S100 タンパク、白血球の細胞表面にある CD11b、アルツハイマー病を引き起こすアミロイド β 、グラム陰性菌のリポポリサッカライド (LPS) などの受容体としても働くことが分かってきた。現在、RAGE は toll-like 受容体と同様に pattern recognition receptors (PRRs) の一員であると認識されている。さらに最近に至り、アポトーシス細胞上に発現するホスファチジルセリンを認識し、RAGE が死細胞の処理にも関わっていることが明らかになった。このように RAGE 自体様々な生物学的機能を有する。

また、これとは別に RAGE 遺伝子転写産物からは選択的スプライシングの違いによって膜型 RAGE 以外にも新たに内在性分泌型 RAGE (esRAGE) が生じることが分かった。膜型 RAGE も MMP9 や ADAM10 などの酵素によって細胞膜直上で切断 shedding され可溶型 RAGE (sRAGE) に転換しうる。esRAGE、sRAGE はリガンド結合部位を持つため、細胞外でリガンドを捕捉し、膜型 RAGE に対するデコイ受容体として働く。このような RAGE 自体の多様性と生物学的意義についても議論してみたい。生体において選択的スプライシングをコントロールし esRAGE の産生を亢進させること、膜型 RAGE の shedding を増強することは、細胞内シグナル伝達を引き起こす膜型 RAGE の量を減少させると同時に、デコイ受容体として働く esRAGE、sRAGE の量を増加させるというダブルの RAGE 抑制効果を生み出すことに繋がる。今後はこのような手法を用いることで糖尿病血管合併症、動脈硬化、神経変性疾患などの病態抑制、さらにアンチエイジングとしても応用可能かも知れない。