




審査結果の要旨

報告番号	乙 第 3018 号	氏名	古賀 義法
審査担当者	主査	孫水 圭	
	副主査	山下 裕史朗	
	副主査	西 昭徳	
主論文題目：DNA-Aptamer Raised against Receptor for Advanced Glycation End Products Improves Survival Rate in Septic Mice (終末糖化産物受容体を阻害する DNA アプタマーは敗血症マウスの生存率を改善する)			

審査結果の要旨 (意見)

本論文は、敗血症モデルに RAGE-aptamer を使用し、生存率や腎臓、肝臓への効果を示している。まず LPS 投与モデルは、その投与量の設定が困難であると同時に生存期間がかなり短い
ため、実験的にかなり困難を要したことが推察される。RAGE は終末糖化産物 AGEs の受容体
のみならず、炎症性サイトカインである HMGB1 をリガンドとして炎症惹起性に細胞障害をきた
すため、HMGB1 が RAGE への結合を阻害しうる aptamer を創作し、安全に投与することで生
存率を向上させた意義は大きい。現状では、臨床上敗血症治療として抗生剤や昇圧薬、DIC 治
療が主体となっているが、新たな治療として RAGE-aptamer のヒトへの投与が期待される。
今回の実験では、腹腔内投与であったが、臨床的には静脈内投与や経口投与が望まれる。DNA
という特性上、DNAase による血中半減期の短縮や消化管からの吸収、さらには代謝経路など
を是非探索して頂き、臨床応用への更なる発展が期待できる研究内容であると考えられた。

論文要旨

終末糖化産物受容体 (以下、RAGE) に特異的に結合するアンタゴニスティックアプタマー
(以下、RAGE アプタマー) を用いて、敗血症モデル動物における予後の検討を行った。8 週
齢の雄性 BALB/c に LPS(20 μ g/g-BW n=10)を腹腔内投与し、敗血症モデルを作製した。作製
した敗血症モデル動物に 40pmol/g-BW の RAGE アプタマーあるいはコントロールアプタマ
ーを腹腔内投与し、敗血症スコア、生存率、血液生化学検査、酸化ストレス反応、Cytokine、
血中単核球と腎臓の遺伝子発現、肝臓と腎臓の病理学的検討を行った。またヒト単球由来細
胞である THP-1 細胞を用いて同様の検討を行った。RAGE アプタマー投与群では、8 時間時
点の敗血症スコアと 24 時間の生存率(p<0.01,70%)、肝・腎障害と代謝性アシドーシス、末梢
単球、腎臓における酸化ストレスの有意な改善が認められた。更に、p-NF- κ B p65 の発現、
TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、HMGB1 の遺伝子・タンパク質発現も有意に減少させた。LPS 投与によ
る THP1 の酸化ストレスや炎症反応、細胞の成長抑制は RAGE アプタマー投与群で有意に改
善された。RAGE アプタマーの投与により、包括的に敗血症の重症化を抑制した可能性が示
唆され、当該アプタマーを用いることにより新しい敗血症治療薬の開発にも道が開けると考
えられた。