



岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

平成30年3月22日

岡山大学

敗血症の診断・治療に新たな道筋 血漿タンパク質 HRG が 予後予測マーカーや精度の高い診断検査となり得る

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の森松博史教授（麻酔・蘇生学）と西堀正洋教授（薬理学）らの研究グループは、臨床研究として集中治療室に入室した患者さんから、血液を採取し、血漿タンパク質 Histidine-rich glycoprotein（HRG）を測定しました。その結果、健康成人と比較して重症患者では HRG が有意に低く、さらに敗血症患者ではその他の重症患者よりも大きく HRG が低下していることを見いだしました。

また、敗血症による HRG の低下は既存の敗血症診断検査（プロカルシトニン、プレセプシン）と比較してもより精度の高い診断検査となり得ること発見しました。さらに集中治療室入室時の HRG の低下は患者さんの 28 日死亡率とも大いに関係があり、HRG が敗血症患者の診断だけでなく予後予測マーカーとなり得ることを示しました。

本研究成果は 3 月 15 日、科学誌「*Critical Care Medicine*」に掲載されました。

本臨床研究は、2016 年発表されたマウス敗血症モデルでの病態解析結果が人でも適用できる可能性を強く示唆しています。診断薬・創薬が組み合わさることにより、実臨床でも充分効果の期待できる治療法が確立する可能性があります。

<キーワード>

敗血症 / 血漿タンパク質 HRG / 診断検査 / 予後予測マーカー

<本研究成果のポイント>

- ・現状の敗血症診断は炎症反応による部分が大きく、治療は対症療法となっている
- ・今回、健康成人と比較して重症患者では HRG が有意に低く、さらに敗血症患者ではその他の重症患者よりも大きく HRG が低下していること見いだした
- ・HRG が既存の敗血症診断検査よりも精度の高い診断検査となり得る
- ・敗血症患者の診断だけでなく予後予測マーカーとなり得る

<背景>

敗血症は生命を脅かすような感染に伴う急性の臓器障害と定義されています。世界的に見ると 1900 万人が毎年罹患するとされています。その疾患による死亡率は少しずつ改善しているといわれていますが、逆に敗血症から回復後の身体・認知機能障害が大きく取り上



PRESS RELEASE

げられています。つまり敗血症は死亡率も 20-30%と高く、しかも完全に回復しない病態として大きな問題となってきています。このような医療ニーズが高い病態であるにもかかわらず、その診断・治療は非特異的で、診断は炎症反応による部分が大きく、治療は対症療法となっているのが現状です。

<業績>

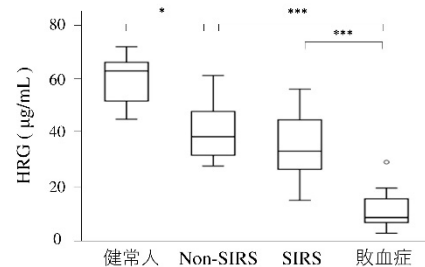
今回の研究で着目された血漿タンパク質 Histidine-rich glycoprotein (HRG) は、肝臓で産生され血液中に分泌される分子量約 75,000 の糖タンパクで、名前の由来の通り構成アミノ酸としてヒスチジンが極めて多いタンパクです。

2016 年の 6 月には本研究グループは動物実験において HRG を薬として補う新しい治療法を検討。

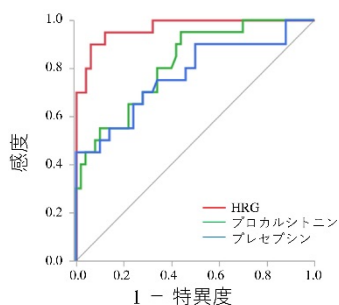
敗血症時に HRG が著明に低下したマウスに、HRG を注射によって補充することで劇的な生存維持効果があることを見だし、その成果を科学誌「EBioMedicine」電子版に発表しました。今回、本研究グループは臨床研究として集中治療室に入室した患者さまより、血液を採取し、HRG を測定しました。その結果健康成人と比較して重症患者

者では HRG が有意に低く、さらに敗血症患者ではその他の重症患者よりも大きく HRG が低下していることを見だしました。そしてこの敗血症による HRG の低下は既存の敗血症診断検査（プロカルシトニン、プレセプシン）と比較してもより精度の高い診断検査となり得ること発見しました。さらに集中治療室入室時の HRG の低下は患者さんの 28 日死亡率とも大いに関係があり、HRG が敗血症患者の診断だけでなく予後予測マーカーとなり得ることを示しました。

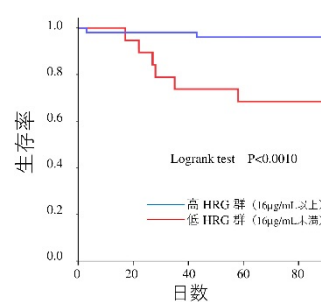
血漿中の HRG 値



感染症診断の性能比較 (ROC曲線分析)



生存曲線 (カプランマイヤー法)



<見込まれる効果>

今回の臨床研究により、2016年に発表されたマウス敗血症モデルでの病態解析結果が人でも適用できる可能性を強く示唆しています。つまり臨床敗血症患者においても HRG を測定し、低下している患者では HRG を補充していく治療法が可能となります。診断薬・創



PRESS RELEASE

薬が組み合わさることにより、実臨床でも充分効果の期待できる治療法が確立する可能性があります。今まで動物では効果の高かった創薬シーズがことごとく失敗に終わった敗血症分野において、HRG 診断薬を追加することにより、治療を必要とする患者を的確に選び出し、集中的に HRG で治療することが可能になるのです。

<論文情報等>

タイトル：Decrease in Histidine-Rich Glycoprotein as a Novel Biomarker to Predict Sepsis Among Systemic Inflammatory Response Syndrome.

著者：Kuroda K, Wake H, Mori S, Hinotsu S, Nishibori M, Morimatsu H.

掲載誌：Critical Care Medicine 2018 46(4):570-576.

<研究資金>

厚生労働省（平成 25～26 年度）および国立研究開発法人日本医療研究開発機構（平成 27 年度） 医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究事業）

「新規血漿因子 HRG による好中球制御を介した敗血症と多臓器不全の治療法開発」 研究代表者：西堀 正洋

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（平成 29 年度） 医療分野研究成果展開事業 産学連携医療イノベーション創出プログラム（ACT-M）「敗血症治療のための HRG 血液製剤の創出」 課題リーダー：西堀 正洋

<特許>

好中球活性化に起因する疾患の治療薬、治療方法及び検査方法

特許第 5807937 号（2015/9/18）、特許第 6227601 号（2017/10/20）

米国登録 US9504731（2016/11/29）、US9696321（2017/7/4）

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(医)

麻酔・蘇生学 教授 森松 博史

(電話番号) 086-235-7324

(FAX 番号) 086-235-6984