

胸部・循環研究奨励賞 (砂田賞)



高 尚澤

略 歴

西暦2007年9月 天津中医薬大学 薬学部臨床薬学専攻 入学
西暦2012年7月 同 上 卒業
西暦2012年9月 天津中医薬大学研究院 薬理学専攻 修士課程
入学
西暦2015年7月 同 上 卒業
西暦2016年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程
入学
西暦2020年3月 同 上 卒業
西暦2020年7月 Stanford University Postdoctoral Fellow

研究論文内容要旨

敗血症は各種の微生物による感染の結果、制御されない炎症反応と恒常性維持機構の破綻が惹起され、最終的に多臓器機能不全に至る病態である。敗血症は現在全世界の感染症の主要な死因である。敗血症においては、血管内皮細胞バリア機能不全と毛細血管滲出、ならびに内皮細胞抗凝固性破綻が多臓器機能不全の原因となる。そのため、血管内皮細胞バリア機能の回復と維持は敗血症患者の生存にとって極めて重要であり、この過程は敗血症の治療に新しい治療標的を提供する。しかし、敗血症の内皮バリア機能不全を回復するための適切な治療法はないのが現状である。

ヒスチジンリッチ糖タンパク質 (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75kDaの糖タンパクである。先行研究により、敗血症モデルマウス血漿のHRGレベルが急激に低下すること、低下したHRGを補充することで、好中球と血管内皮細胞の機能を回復することができ、それによって、敗血症マウスの生存率を有効に高めることが証明された。しかし、現在HRGによる敗血症治療効果の作用機序の詳細は不明である。本研究は敗血症におけるHRGの血管内皮バリア機能に対する保護作用及びその作用機序の解明を目指した研究である。

本研究では、EA.hy 926血管内皮細胞を用いて実験を行った。LPS/TNF- α 刺激に先立ち、HRGあるいはタンパクコントロールとしてヒト血清アルブミンを用いてEA.hy 926内皮細胞の前処理を行った。免疫染色の結果、HRGはLPS/TNF- α により誘導される血管内皮細胞の細胞内骨格変化、細胞間接着蛋白VE-cadherinや β -cateninの喪失、接着斑キナーゼFAKの分解を抑制することにより、単層培養された血管内皮細胞の完全性を維持することが示された。HRGはまた、LPS/TNF- α によるNF- κ Bの活性化を抑制することにより、内皮細胞からの大量の炎症因子の分泌を低下させた。インビボ試験では、HRGの補充投与はエンドトキシン血症マウスの肺、肝、腎における毛細血管の透過性を低下させた。最後に、ウェスタンブロッティングの結果により、上述のHRGによる血管内皮バリアへの保護作用は主にMAPKファミリーのリン酸化とRhoA活性化のシグナル伝達経路の調節に依存することがわかった。

本研究は、HRGが炎症因子による血管内皮バリアの損傷を有効に抑制できることを証明し、さらにその作用機序を解明した。この研究は臨床における敗血症のHRG補充療法に理論的根拠を提供し、さらに敗血症の病態生理学的機序を理解するために新しい観点を提供した。