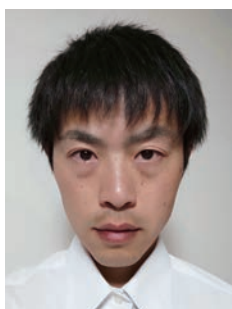


総合研究奨励賞 (結城賞)



高橋 陽平

略 歴

- 2001年 4月 岡山理科大学 理学部 生物化学科 入学
- 2005年 3月 岡山理科大学 理学部 生物化学科 臨床生物化学専攻 卒業
- 2005年 4月 社会福祉法人 恩賜財団 岡山済生会総合病院 中央検査科 入職
- 2005年 6月 臨床検査技師 免許取得
- 2013年 4月 独立行政法人 自動車事故対策機構 岡山療護センター 出向
- 2016年 4月 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 生体制御学専攻 入学
- 2020年 4月 社会福祉法人 恩賜財団 岡山済生会総合病院 中央検査科 帰任
- 2020年 3月 岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 生体制御学専攻 修了

研究論文内容要旨

Histidine-rich glycoprotein (HRG) は、白血球などの血液細胞や血管内皮細胞の維持、恒常性に関与していることが報告されている多機能血漿タンパクである。我々は精製ヒト血漿HRGを用いて、*in vitro*での好中球の球状化作用、微小血管様流路の通過性向上およびHRG補充療法による敗血症モデルマウスの致死の改善効果を報告している。今回の研究で、ヒト血漿由来HRGおよびリコンビナント体HRGが、ヒト好中球による*E.coli*と*S.aureus*の貪食を促進することを見出した。また、HRGがヒト好中球に対して生存時間を延長する効果も併せて見出した。上記のヒト好中球に対するHRGの作用は抗CLEC1A抗体の抑制効果およびCLEC1Aのデコイ分子であるリコンビナントCLEC1A-Fc融合タンパクの阻害効果から、CLEC1Aを介して発現していると推測された。また、HEK293T-CLEC1A発現細胞を用い、HRGの刺激によりチロシンおよびセリンのリン酸化シグナルが増強することを見出し、HRG/CLEC1Aシグナリングの一部を明らかにした。これらの結果から、HRGは好中球に対し安定的な基底状態を維持しながら、一旦細菌接触が生じると細菌貪食を強く促進することが明らかにされた。HRGの細菌貪食促進作用は、敗血症モデルマウスのHRG補充療法において、致死性を低下させることに寄与するのではないかと考える。

本研究の位置付け

敗血症は世界における患者数が年間約2700万人といわれ、そのうち、約800万人が死亡していると報告されている。敗血症の制圧は世界的にも喫緊の課題である。過去に種々の観点から創薬が試みられてきたが、十分な効果を認める薬は開発されていない。その要因として、敗血症の病態が依然として十分に理解されていないことが考えられる。このような状況下、我々はマウスの敗血症モデルの解析から、血漿タンパクであるHRGの急激な低下が呼吸器系、循環系、免疫系、血液凝固系の相互依存的な異常をもたらすことを明らかにし、またそれらの症状はHRGの補充療法によって改善され、死亡率を低下させることを見出した (Wake et al. 2016)。また、ヒト好中球に対しても球状化作用、細胞外ROS産生抑制作用、微小血管様流路の通過性向上作用を見出している。今回我々の論文では、ヒト好中球に対するHRGの効果に着目しており、細菌、真菌への貪食作用の向上、生存時間の延長効果を

明らかにした。またそれらの作用はCLEC1A受容体を通じて行われていることも明らかにした。好中球は血中で最も多く含まれる白血球分画であり、主な役割として体外より侵入してきた細菌、真菌等に反応し、それらを貪食、破壊し、宿主を感染から守ることである。好中球機能の向上は敗血症病態の改善に有効であると考えられる。このことから、HRG補充療法による敗血症病態改善には、好中球機能の向上が寄与しているのではと考えた。HRGについては、産学連携イノベーション創出プログラム基本スキーム（ACT-M）「敗血症治療のためのHRG血液製剤の創出」においても研究開発がなされており、新たな日本発の敗血症治療薬として期待されている。今回の報告は、治療薬としてのHRGの効果をサポートするものであり、より研究開発が促進されていくことが期待される。また、HRGの作用がCLEC1A受容体を介することが明らかにされたことは、新たなアプローチによる好中球機能制御薬の開発が期待される。