

## 受賞対象論文

Wake H, Mori S, Liu K, Morioka Y, Teshigawara K, Sakaguchi M, Kuroda K, Gao Y, Takahashi H, Ohtsuka A, Yoshino T, Morimatsu H, Nishibori M: Histidine-Rich Glycoprotein Prevents Septic Lethality through Regulation of Immunothrombosis and Inflammation. *EBioMedicine* (2016) 9, 180-194.

## 和 氣 秀 徳

Hidenori Wake



## 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 薬理学

Department of Pharmacology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

## &lt;プロフィール&gt;

昭和53年生まれ

平成15年3月 岡山大学医学部保健学科検査技術科学専攻卒業

平成15年4月 岡山大学大学院医歯学総合研究科修士課程入学

平成17年3月 岡山大学大学院医歯学総合研究科修士課程修了

平成17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

平成21年9月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程修了

平成21年9月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 薬理学 非常勤研究員

平成21年11月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 薬理学 助教

平成29年9月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 薬理学 講師

現在に至る

## 研究の背景と経緯

敗血症は、細菌、ウイルス、真菌などの感染症による全身炎症に臓器障害を伴う病態であり、進行すると多臓器不全や敗血症性ショックといった重篤な病状となる<sup>1)</sup>。この多臓器不全の発症には、免疫血栓形成が重要であると考えられている。免疫血栓形成機序はまだ全てが明らかになっているわけではないが、感染時の刺激による好中球-血管内皮接着や neutrophil extracellular traps (NETs) の放出を起点として、この好中球、NETs 上への血小板の接着集積やフィブリン重合により形成されると言われている。本来、免疫血栓は細菌の封じ込めや殺菌に寄与しているが、敗血症等の激しい全身炎症状態により、免疫血栓形成の制御が著しく損なわれ全身で無秩序に形成されるようになると、全身の臓器で虚血・低酸素状態が引き起こされ、さらに活性酸素による組織障害が起こり、多臓器不全へと進行する<sup>2)</sup>。この敗血症を治療する為に、炎症性サイトカインや菌体成分そのもの若しくは自然免疫をブロックする治療薬の開発が行われてきたが、成功した事例は存在せず、これまでとは全く異なった視点での創薬が必要とされている<sup>3)</sup>。

Histidine-rich glycoprotein (HRG) は、主に肝臓で産生される分子量約75kDa の血漿タンパク質で、ヒト

血漿中に高濃度（約1 μM）存在する。HRG は4つのドメイン構造（シスタチンライクドメイン1、シスタチンライクドメイン2、ヒスチジン-プロリンリッチドメイン、C末端ドメイン）より形成されており、このうちヒスチジン-プロリンリッチドメインはGHHPHモチーフを12回繰り返す特徴的部位を持つ<sup>4,5)</sup>。HRG は様々なリガンドと結合することが知られており、ヘパリンやフィブリン、フィブリノーゲンと結合することで抗凝固活性、プラスミン、プラスミノーゲンと結合することで抗線溶活性を發揮する。また、死細胞、Heme, LPS 等の生体に不要な細胞や、毒性を發揮する物質と結合し、その除去や中和を助ける<sup>4,5)</sup>。さらに、膿瘍敗血症モデルにおいてHRG は膿瘍局所で病原体の殺菌に働くことが報告されている<sup>6)</sup>。

以上の知見より、HRG は敗血症時に制御不全に陥ると考えられる凝固・線溶系や炎症・免疫系の制御に重要な役割を担っていることが示唆される。しかしながら、敗血症時の循環血液中のHRGの役割についての詳細は明らかとなっていない。その為、本研究では、敗血症における循環血液中HRGの役割と、HRGが敗血症治療薬となる可能性について検討を行った。

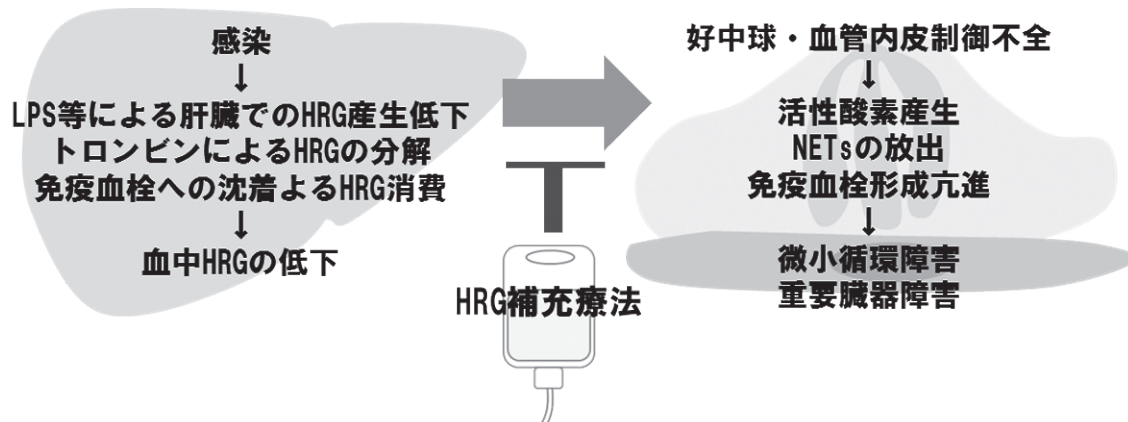


図 敗血症重症化の新たなメカニズムと HRG 補充療法

## 研究成果の内容

敗血症 cecal ligation and puncture (CLP) モデルマウスにおいて、血中 HRG 濃度が著明に低下していること、RNAi により HRG をノックダウンすると生存率が低下し、HRG を補充すると劇的な生存率改善効果があることを明らかにした。臨床においては、マウスの結果と同様に敗血症患者血中 HRG 濃度は健常者と比べて有意に低下しており、敗血症の予後予測マーカーとして有用であることを明らかにした<sup>7)</sup>。

また、HRG は循環血液中の好中球の形態を正球状で細胞表面が平滑化した状態に保つ作用があり、この作用により、微小循環での好中球の通過性をスムーズに保ち、NETs の放出や免疫血栓の形成を抑制していることが明らかとなった。さらに、血管内皮において、LPS や TNF- $\alpha$  刺激による活性化や障害を HRG は抑制することを示した。

以上の結果より、HRG は好中球や血管内皮の過剰な応答を制御することで、好中球の血管内皮への接着により誘導される免疫血栓形成や好中球等より産生される活性酸素による組織障害を抑制し、敗血症病態を改善することを明らかにした。

## 研究成果の意義と今後の展開

本研究において明らかにした敗血症病態における血中 HRG レベルの低下を起点とした凝固カスケードは、敗血症病態の理解に全く新しい考え方を導入し、HRG が新たな敗血症治療薬となる可能性を示した。また、血中 HRG 濃度の低下が敗血症の重症度と相関関

係にあることから、新たな敗血症重症度判定マーカーとしての可能性が示された。

現在、診断薬開発においては、シオノギ製薬と共同研究を行っており、ICU における適切な血液サンプルの採取法の確立や、信頼性の高い HRG 測定系の開発を進めている。また、血中 HRG 濃度と敗血症の重症度との関係についてのエビデンスを集積する為に、多施設臨床研究を開始した。敗血症治療薬としての HRG については、日本血液製剤機構と共同研究開発を開始しており、HRG 補充療法に関する治験を今後実施する。その際には、シオノギ製薬と共同開発した HRG 測定キットを用いて、血中 HRG 濃度を測定し、HRG の低下した敗血症患者を適切に選別し、HRG を補充することを計画している。この計画が順調に進行すれば、世界で唯一の敗血症治療薬となり、世界の敗血症治療のスタンダードとなると確信している。

## 文 献

- 1) Genga KR, Russell JA : Update of Sepsis in the Intensive Care Unit. *J Innate Immun* (2017) 9, 441-455.
- 2) Delabranche X, Helms J, Meziani F : Immunohaemostasis : a new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care* (2017) 7, 117.
- 3) Fink MP, Warren HS : Strategies to improve drug development for sepsis. *Nat Rev Drug Discov* (2014) 13, 741-758.
- 4) Koide T, Foster D, Yoshitake S, Davie EW : Amino acid sequence of human histidine-rich glycoprotein derived from the nucleotide sequence of its cDNA. *Biochemistry* (1986) 25, 2220-2225.
- 5) Poon IK, Patel KK, Davis DS, Parish CR, Hulett MD : Histidine-rich glycoprotein : the Swiss Army knife of

- mammalian plasma. *Blood* (2011) 117, 2093-2101.
- 6) Shannon O, Rydengård V, Schmidtchen A, Mörgelin M, Alm P, et al. : Histidine-rich glycoprotein promotes bacterial entrapment in clots and decreases mortality in a mouse model of sepsis. *Blood* (2010) 116, 2365-2372.
- 7) Kuroda K, Wake H, Mori S, Hinotsu S, Nishibori M, et al. : Decrease in Histidine-Rich Glycoprotein as a Novel

Biomarker to Predict Sepsis Among Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Crit Care Med* (2018) 46, 570-576.

---

平成30年 8月30日受稿  
〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1  
電話 : 086-235-7138 FAX : 086-235-7138  
E-mail : wake-h@cc.okayama-u.ac.jp