

氏名	高 尚澤
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 6114 号
学位授与の日付	令和 2年 3月 25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Histidine-rich glycoprotein ameliorates endothelial barrier dysfunction through regulation of NF- $\kappa$ B and MAPK signal pathway (ヒスチジンリッチ糖タンパク質は、NF- $\kappa$ B および MAPK シグナル経路の調節を介して内皮バリア機能障害を改善する)
論文審査委員	教授 森松博史 教授 伊藤 浩 教授 四方賢一

#### 学位論文内容の要旨

Microvascular barrier breakdown is a hallmark of sepsis that is associated with sepsis-induced multiorgan failure. Histidine-rich glycoprotein (HRG) is a 75-kDa plasma protein that was demonstrated to improve the survival of septic mice through regulation of cell shape, spontaneous ROS production in neutrophils, and adhesion of neutrophils to vascular endothelial cells. In our present research, we investigated HRG's role in the LPS/TNF- $\alpha$ -induced barrier dysfunction of endothelial cells in vitro and in vivo and the possible mechanism, to clarify the definitive roles of HRG in sepsis.

Our results showed that HRG maintains the endothelial monolayer integrity by inhibiting cytoskeleton reorganization, losses of VE-cadherin and  $\beta$ -catenin, focal adhesion kinase degradation, and cell detachment induced by LPS/TNF- $\alpha$ . HRG also inhibited the cytokine secretion from endothelial cells induced by LPS/TNF- $\alpha$ , which was associated with reduced NF- $\kappa$ B activation. Moreover, HRG effectively prevented the LPS/TNF- $\alpha$ -induced increase in capillary permeability in vitro and in vivo. Finally, Western blot results demonstrated that HRG prevented the phosphorylation of MAPK family and RhoA activation, which are involved mainly in the regulation of cytoskeleton reorganization and barrier permeability.

Taken together, our results demonstrate that HRG has protective effects on vascular barrier function in vitro and in vivo, which maybe due to the inhibition of MAPK family and Rho activation.

#### 論文審査結果の要旨

敗血症における内皮細胞障害や血管透過性の亢進は依然として大きな問題の一つである。本研究は Histidine Rich Glycoprotein(HRG)の敗血症における効果のメカニズムを内皮細胞に焦点をあて調べたものである。

本研究では培養細胞を用いて、内皮細胞の LPS や TNF $\alpha$  への反応を、HRG が制御できるかどうかをいくつかの実験系で確認している。筆者らは細胞骨格の安定化や Tight Junction の維持、細胞接着の維持などに関して HRG は保護的に働いていることを見いだしている。また HRG は NF- $\kappa$ B の活性化に伴う、サイトカインの産生も抑制し、血管透過性の亢進も抑制的に働いているところを見いだしている。

委員からは HRG の主な役割は抗炎症なのか、どこにメインポイントはあるのか？この知見の将来性、他の疾患への応用性はなどの質問が挙げられ、適切に回答した。

本研究は HRG の敗血症に対する保護効果として、内皮細胞系への影響を明らかにした重要な研究である。また今後の治療薬の開発につながる重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。