

氏名	高橋 陽平
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 6314 号
学位授与の日付	2021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 stimulates human neutrophil phagocytosis and prolongs survival through CLEC1A (ヒスチジンリッチグリコプロテインは CLEC1A 受容体を通じてヒト好中球の貪食を活性化し、生存時間を延長させる)
論文審査委員	教授 松川昭博 教授 松下 治 教授 草野展周

学位論文内容の要旨

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い出した。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い出した。上記のヒト好中球に対する HRG の作用は抗 CLEC1A 抗体の抑制効果から、CLEC1A を介して発現していると推測された。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。

論文審査結果の要旨

本研究では、血漿タンパク Histidine-rich glycoprotein (HRG)の好中球への作用に着目して検討した。その結果、精製ヒト血漿 HRG およびリコンビナント HRG はヒト好中球の *E. coli* および *S. aureus* の貪食能を促進すること、活性酸素産生を抑制することを示した。また、HRG は好中球の生存時間を延長することを見いだした。さらに、好中球に対する HRG の作用は抗 CLEC1A 抗体で抑制されることを示した。以上から、HRG は好中球に対し安定的な基底状態を維持しながら、細菌接触が生じると細菌貪食を促進すること、この作用は、CLEC1A を介して発現することを明らかにした。HRG による好中球の殺菌力への関与、マクロファージへの作用など、未解決の問題はあるものの、HRG は好中球の生体防御能の調整に関わることを明らかにした点で評価できる。

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。