



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

平成 30 年 8 月 16 日
岡 山 大 学

敗血症病態に關与する血漿タンパク インターアルファインヒビターの作用を明らかに

◆発表のポイント

- ・ ヒトの好中球において、敗血症に關与する血漿タンパクであるインターアルファインヒビターの作用を明らかにしました。
- ・ 敗血症は世界で年間 2000～3000 万人が発症し、日本でも年間 35 万人が発症しています。
- ・ 本研究成果により、敗血症の治療法の開発が期待されます。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の西堀正洋教授（薬理学）の研究グループは、米国ブラウン大学との共同研究で、敗血症の病態形成に關与する血漿タンパクの一つ、インターアルファインヒビタータンパク¹⁾の作用が、白血球の形態と機能制御を介して発現することを明らかにしました。本研究成果は 8 月 14 日付けの米国の科学雑誌「*Blood Advances*」に掲載されました。

本研究グループはこれまでに、Histidine-rich glycoprotein (HRG)²⁾と呼ばれる別の血漿タンパクが抗敗血症作用を発揮することを報告していますが、今回インターアルファインヒビタータンパクは、HRG とは若干異なる仕方で好中球の機能を調節する働きをもつことを明らかにしました。

インターアルファインヒビターと HRG タンパクはともに肝臓で産生され、血液中に分泌される糖タンパクで、見かけ上は区別が付きにくいですが、両者の作用には、細胞内骨格³⁾の制御や細胞表面分子の発現制御の点で相違が認められました。したがって血液中において、循環好中球⁴⁾と血管内皮細胞相互作用を制御するために、作用の異なる複数の血漿タンパクを組み合わせることで、血液—血管ホメオスタシス⁵⁾が維持されている可能性が強く示唆されました。敗血症の病態では、この機構が崩れることが考えられます。敗血症の治療法の開発に向けて今後の研究が期待されます。

◆研究者からのひとこと

今回の研究は、交流を続けている海外の大学との共同研究です。国を越えての研究の重要性を改めて感じています。



西堀 教授



PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

敗血症は、細菌、真菌などの感染症に対する反応が全身に波及し、命にかかわる複数の臓器障害が加わった病態であり、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態になります。敗血症は現在、世界で年間 2000～3000 万人が新規で発症し、集中治療を受けても、そのうち約 25% が亡くなると推定されています。わが国では年間 35 万人が発症しています。このような状況を受け、「世界敗血症宣言」が出され、敗血症制圧に向けて世界的キャンペーンが展開されています。キャンペーンでは、早期診断・早期治療の重要性とともに、特異的治療薬の開発に高い医療ニーズが存在することが確認されています。

<研究成果の内容>

今回の研究で着目された血漿タンパク質インターアルファインヒビターは肝臓で産生され血液中に分泌される糖タンパクで、タンパク質分解酵素であるトリプシン様プロテアーゼに対する阻害活性を有するタンパクです。インターアルファインヒビターに抗敗血症作用があることはマウスを使ったモデル実験ですでに報告されていましたが、本研究グループは、インターアルファインヒビターがヒトの好中球の形態を表面微絨毛構造⁶⁾のない正円形状態に保つこと、この形態維持が毛細血管通過性をスムーズにするために非常に重要であることを新規に見出しました。さらに、正円形に形が維持された好中球は、活性酸素分子種の産生レベルが低く、血管内皮細胞への接着も抑制されていること、つまり不必要な血管壁障害を最小限に抑えていることを明らかにしました。このようなインターアルファインヒビターの作用は、別種類の血漿タンパク HRG と表面的な類似性がありますが、細胞内骨格の制御や細胞表面分子の発現制御の点で大きく異なっていることも示されました。

<社会的な意義>

本研究は、正常な好中球と血管内皮細胞の機能の維持システムとその破綻形としての敗血症病態に全く新しい理解をもたらしました。インターアルファインヒビターや HRG は敗血症時には血漿中レベルが低下する特性のタンパクで、それらを補充的に補うことで敗血症の治療に役立てることができると考えられます。世界的に抗生物質以外の治療薬が存在しない現状から、今後の成果がさらに期待されます。

<論文情報等>

タイトル : Inter-alpha inhibitor proteins maintain neutrophils in a resting state by regulating shape and reducing ROS production

著者 : Soe Soe Htwe, Hidenori Wake, Keyue Liu, Kiyoshi Teshigawara, Barbara S. Stonestreet, Yow-Pin Lim, Masahiro Nishibori

掲載誌 : *Blood Advances*

DOI : 10.1182/bloodadvances.2018018986



PRESS RELEASE

URL : <http://www.bloodadvances.org/content/2/15/1923.long?sso-checked=true>

<研究資金>

厚生労働省（平成 25～26 年度）および国立研究開発法人日本医療研究開発機構（平成 27 年度）
医療技術実用化総合研究事業（臨床研究・治験推進研究事業）

研究代表者：西堀 正洋

セコム科学技術振興財団（平成 28～30 年度）

研究代表者：西堀 正洋

<補足・用語説明>

1) インターアルファインヒビタータンパク

血漿中に存在する糖タンパクの一つ。主に肝臓で産生されている。重鎖と軽鎖がプロテオグリカンでつながった特徴的な構造をしている。トリプシン様プロテアーゼの阻害活性を持っている。

2) Histidine-rich glycoprotein (HRG)

肝臓で産生される糖タンパクの一つで、構成アミノ酸としてヒスチジンの数が多いことからこのように命名された。凝固・線溶系の調節、血管新生の制御など多彩な作用を持っている。

3) 細胞内骨格

細胞の特徴的な形態維持や形態変化に関与する構造タンパクを指して言う。

4) 好中球

血液中の白血球の一種であり、生体内に侵入してきた細菌や真菌を貪食し、殺菌することで感染を防ぐ働きをする細胞。

5) 血液—血管ホメオスタシス

血液に含まれる因子と血球細胞は絶えず血管内壁と接した状態にあり、両者の相互作用により複雑な恒常性維持が図られている。

6) 表面微絨毛構造

細胞の表面に見られる細かいひだ状の構造物で、細胞膜の微小な突出によって形成されている。



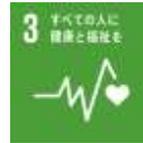
<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（医）

薬理学 教授 西堀 正洋

（電話番号）086-235-7140

（FAX番号）086-235-7140



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標（SDGs）」を支援しています。