

公益財団法人 セコム科学技術振興財団
研究成果報告書

研究課題名
予防医学的な健康状態把握のための方法確立

A proposal for monitoring physical states and contributing towards preventive medicine

研究期間
平成 27 年 4 月 ～ 平成 31 年 3 月

報告年月
令和 元年 6 月

研究代表者
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
教授 西堀 正洋

Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry & Pharmaceutical Sciences
Professor Masahiro Nishibori

概 要

High mobility group box-1 (HMGB1) は、非ヒストン性のクロマチン DNA 結合タンパクで、ストレス・障害性刺激、細胞壊死によって細胞外へ放出され種々の起炎性作用を発揮する極めてユニークな分子である。研究代表者はいち早く本因子に着目し、種々の中枢ならびに末梢神経系疾患における HMGB1 の動態と、個々の疾患の治療法について研究し、多くの知見を得てきた。これら一連の研究において、組織損傷・炎症部位から放出される HMGB1 が、血漿中 HMGB1 レベルの上昇として検出されること、HMGB1 放出の責任細胞として組織実質細胞に加え血管内皮細胞が重要であることに気がついた。一方、HMGB1 をリガンドとする網羅的結合タンパクサーチで、Histidine-rich glycoprotein (HRG) を HMGB1 の結合タンパクとして新たに同定した。「ヒトは血管とともに老いる」と言われるように、血管の恒常性維持は健康維持に不可欠であり、その不調は生活習慣病発症に直結する。本研究では、HMGB1-HRG 系による血液・血球細胞・血管内皮細胞インターフェイスの制御に注目し、健康状態把握における本系の意義の解析を行った。さらに、活性酸素分子種による新しいシグナル伝達系が HMGB1-HRG 系と関連し存在すると仮定し、これを探索した。炎症性疾患患者の血漿中 HMGB1・HRG を測定することで、急性疾患、慢性疾患における指標としての意義を考察した。

HRG は、循環血中好中球の正球化、毛細血管通過性維持、自発性活性酸素産生抑制作用があり、さらに赤血球の凝集抑制、ヘム毒性の中和、フェントン反応の抑制、血管内皮細胞の抗凝固性維持、内皮細胞サイトカイン産生抑制、内因・外因系凝固系抑制、Natural Killer 細胞活性亢進等の生命維持に必須の作用があることを明らかにした。一方、これらの恒常性維持の機構の破綻形として敗血症病態があり、血漿中 HRG レベルが著明に低下する結果、上述の多くの機能が失われ、死に至ることを証明した。また、HMGB1 と HRG の直接結合性からヒントを得て、両者のバランスが健康状態の維持と炎症性疾患発症の基盤にあると推定した。そこでさらに血管内皮細胞からの HMGB1 の放出と HRG による制御について詳しく調査した。その結果、HRG は LPS や TNF- α 刺激による HMGB1 の分泌を強く抑制し、同時に内皮細胞でのサイトカイン産生を著減させることを証明した。ヒト組換え HMGB1 は血管内皮細胞を強く活性化したが、HRG を共存させるとその作用は減弱した。HRG の受容体探索を行い、細胞膜 1 回貫通型受容体を同定し、シグナル解析した。以上の知見から、HRG-HMGB1 系は、生体機能の恒常性維持系として極めて重要な機能を担っていることが分かった。その破綻と捉えることのできる敗血症では、血漿 HRG の低下が敗血症診断のバイオマーカーとなり得ること、補充療法が治療法として有効であることを示した。動脈硬化性疾患患者では、重症度に応じた HMGB1 の上昇が明らかにされた。HRG 遺伝子欠損マウスの表現型解析で、妊娠高血圧症発症との関連性が強く示唆された。活性酸素分子種によって担われている可能性のあるシグナルトランスダクションを遮断する単クローン抗体を作製した。健康維持の生理的恒常性維持の機構から、その破綻形としての疾患病態の理解に至るまでを同じプラットフォーム上で HRG-HMGB1 系を中心に据え、血漿タンパク・血球・血管内皮細胞インターフェイスの観点から解明することができた。