

氏名	衷輝
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5667号
学位授与の日付	平成30年3月23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	Effects of Histidine-Rich Glycoprotein on Erythrocyte Aggregation and Hemolysis: Implications for a Role under Septic Conditions (赤血球凝集と溶血におけるヒスチジンリッチ糖タンパク質の作用：敗血症での役割の示唆)
論文審査委員	教授 森松博史 教授 松下 治 教授 草野展周

学位論文内容の要旨

The apoptotic process of erythrocytes is known as eryptosis, and is characterized by phosphatidylserine (PS) expression on the outer membrane. PS-positive erythrocytes are increased in sepsis, and PS is believed to facilitate coagulation of erythrocytes and activate macrophages. However, the relationship between eryptosis and abnormal coagulation in sepsis is still not fully understood. Histidine-rich glycoprotein (HRG) inhibits immunothrombus formation by regulating neutrophils and vascular endothelial cells. In the present study, we subjected isolated erythrocytes to Zn^{2+} stimulation, which activated their aggregation and PS expression. We then determined the Zn^{2+} contents in septic lung and kidney tissues, and found that they were elevated, suggesting that eryptosis was enhanced in these tissues.

Erythrocyte adhesion to endothelial cells was also significantly increased after Zn^{2+} stimulation, and this effect was inhibited by HRG. Finally, we examined HRG treatment in septic model mice, and found that HRG decreased hemolysis, possibly due to its ability to bind heme. Our study demonstrated a novel Zn^{2+} -initiated aggregation/thrombus formation pathway. We also showed the regulatory role of HRG in this pathway, together with the ability of HRG to inhibit hemolysis under septic conditions. HRG supplementation might be a novel therapeutic strategy for inflammatory disorders, especially sepsis.

論文審査結果の要旨

赤血球は凝集することはよく知られているがその原因や機序については未解決な部分が多い。また敗血症病態における赤血球の変化はまだあまり知られていない。

本研究では、赤血球を亜鉛で刺激による、赤血球表面のフォスファチジルセリンの発現がCaイオン依存性におこり、その発現はヒスチジンリッチ糖タンパク(HRG)により抑制されることを見いだした。また、亜鉛刺激後の赤血球は容易に血管内皮細胞に接着し、この接着もHRGによって抑制された。最後にHRGは敗血症による溶血を抑制し、その効果はヘムとの結合による可能性を示した。

審査委員からは赤血球の特性上膜へのタンパク発現がどのように制御できるのか、また赤血球の血管内凝固への影響力、赤血球自体の機能について質問があった。本研究者はCaイオンによる調節機構、赤血球による他の凝固因子の活性化等について適切に応答できた。

本研究は敗血症病態における赤血球変化の新しい可能性を示し、またその治療薬としてのHRGの新たな作用機序を示したものとして価値のある業績と認める。

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。