

氏 名	黒田 浩佐
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5650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	Decrease in histidine-rich glycoprotein as a novel biomarker to predict sepsis among systemic inflammatory response syndrome (高ヒスチジン糖タンパクの減少はSIRS患者において敗血症診断予測の新規バイオマーカーとなる)
論 文 審 査 委 員	教授 中尾篤典 教授 草野展周 准教授 山田浩司

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

敗血症は重篤な病態であるが、確立された検査法や治療法は少ない。高ヒスチジン糖タンパク (Histidine-Rich Glycoprotein, HRG) は肝臓で産生される糖タンパク質であるが、我々は敗血症モデルマウスにおいて HRG が著明に低下し、HRG 補充療法を行うことで敗血症死亡率が低下するとの結果を得ている。本研究では、ヒトで HRG 値を測定し、その意義を検討した。

ICU 新規入室症例のうち全身性炎症反応症候群 (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) に陥った患者 70 例を対象として、入室 24 時間以内に採血し、ELISA 法にて血漿 HRG 濃度を測定した。対照群である健常人や Non-SIRS 患者に対して、SIRS 患者では HRG 値が有意に低下していた。SIRS 患者のうち非感染性 SIRS 群と敗血症群とを比較すると、HRG 値は敗血症群で有意に低かった。また、SIRS 患者の生存群と死亡群とを比較すると、HRG 値は死亡群で有意に低かった。更に、HRG と予後には有意な関連を認め、HRG による死亡予測の感度特異度は非常に高いことが示唆された。HRG は新規敗血症マーカーとなり得る。

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

高ヒスチジン糖タンパク (Histidine-Rich Glycoprotein, HRG) は肝臓で産生される糖タンパク質である。先行研究では、敗血症モデルマウスにおいてHRGが著明に低下し、HRG補充療法を行うことで敗血症死亡率が低下すると報告されている。本研究では、ヒトでHRGを測定し、特に敗血症のバイオマーカーとしての意義を検討し、HRGと予後、死亡率について相関があることを示した。

委員からは、ICU入室後24時間以内に採血がなされているため、経時的な変化、HRG の治療薬としての応用等、多数の質問があった。本研究者は、この研究で得られた知見を踏まえつつ、過去の報告も熟知しており、何れの質問にも具体的に回答した。また、今後の研究課題についても明確なビジョンをもっており、本研究の至らぬ点についても客観的に指摘することが出来た。

本研究は、ヒトで血液中HRGと敗血症との関連を示した初の論文であり、先行する動物実験で得られたデータを臨床応用するために大変重要なステップを踏み出すものである。HRGが新規敗血症マーカーとなりうる臨床データを示し、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。