HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	生体侵襲下臓器障害と血管新生関連因子の連関の研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	和田, 剛志
Description	配架番号：1682
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第6929号
Issue Date	2014-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/57216
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takeshi_Wada_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　和　田　　剛　志

審査担当者
主査　教授　森　本　　裕　二
副査　教授　平　野　　聡
副査　教授　丸　藤　　哲

学 位 論 文 題 名

生体侵襲下臓器障害と血管新生関連因子の連関の研究
(Investigation of the relationship between angiogenic factors and organ dysfunction associated with critical illness)

炎症反応と凝固線溶反応が相乗的に進行した播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation; DIC)は，血管透過性亢進による capillary leak syndrome がその病態の一つとして重要であるが，その capillary leak に重要な役割を果たすのが血管新生関連因子である．敗血症，重症外傷，心停止後症候群(post-cardiac arrest syndrome: PCAS) 患者の VEGF, soluble VEGF receptor(sVEGFR)1, sVEGFR2, Ang1, Ang2, soluble Tie2(sTie2)を測定した結果，敗血症，重症外傷に合併する DIC 患者では血清 VEGF 値は低値となること，線溶抑制型 DIC の病期において sVEGFR1, Ang2 が高値となること，急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)では sVEGFR2 が低値となること，PCAS では Ang/Tie2 情報伝達系の変化が顕著であること，生体侵襲や臓器不全の重症度が増すにつれ Ang2 上昇による Ang1 と Ang2 の不均衡が顕著となることが示された．また，生体侵襲に合併する臓器不全には Ang2 が深く関わっており, Ang2 値が多臓器不全発症および死亡を高い精度で予測できることが示された．本研究結果と過去の報告から下記のように考察を行った．1) 血清 VEGF は疾患重症度が増すに従い低下するが，DIC による消費性血小板減少と sVEGFR1 値の影響を受けて見かけ上低下しているものと捉えることができる．2) sVEGFR2 の低値は肺特異的な VEGF/VEGFR2 系による肺血管透過性亢進作用の減弱を反映している．3) Ang2 の上昇，あるいは Ang2/Ang1 の上昇で捉えられる Ang1 と Ang2 の不均衡は, DIC や ARDS をはじめとする臓器不全発症に深く関わっており，予後不良につながっている．4) 線溶抑制型 DIC において, sVEGFR1, Ang2 は有意に上昇する．今後の展望として，抗 DIC 治療薬であるアンチトロンビンやトロンボモジュリンが Ang/Tie2 系に与える影響を検討することで，それら薬剤の抗 DIC 薬としての新たな作用機序を解明する手掛かりになるものと思われた．また血管新生関連因子や凝固線溶に関与する因子を調整する Hyopxia-inducible factor-1(HIF-1) は過大生体侵襲に合併する二次性臓器障害の新たな治療標的となりうるものと考えられた．

審査にあたり，まず副査平野教授から，Ang1 と Ang2 の不均衡に関して，Ang1 の減少と Ang2 の過剰のどちらが生体により悪影響を及ぼしているのか，またそこに影響を与える因子についての質問があり，申請者は，生体侵襲により Ang1 は対照群と比して大きく低下す

るが，疾患重症度によって大きく変化することがなかった一方，Ang2 は疾患重症度の悪化とともに高値となる，という興味深い結果が得られ，その原因は Ang1 ではなく Ang2 に強い影響を与える HIF-1 の発現の違いがあるのではないかと考えている，と回答した．次に主査の森本教授より，Ang の治療へ応用，さらに今後 Ang がその主流になりうるかどうかについての質問があり，申請者は，VEGF が大腸癌や悪性神経膠腫などの悪性腫瘍領域，また滲出性加齢黄斑症など眼科領域でも臨床応用されている一方で，Ang は現段階での臨床応用はされていないが，過去の液性因子を対象とした敗血症治療研究が炎症，あるいは凝固線溶反応のみを治療対象としたことが失敗の原因として考えられているため，炎症と凝固の両方に関与する Ang は有力な治療標的になりうると確信しており，またその分野における主流になることを強く望んでいる，と回答した．最後に副査の丸藤教授から，Ang2 の上昇や凝固線溶反応に影響を及ぼしている HIF-1 を誘導しているものは何なのか，という質問があり，申請者は，生体侵襲に起因する組織低灌流，さらに DIC による微小循環不全が HIF-1 を誘導しているものと考えている，と回答した．

この論文は，血管新生関連因子が DIC 発症を通じて，敗血症，重症外傷，虚血/再灌流障害の三大生体侵襲に合併する，ARDS をはじめとした臓器不全発症に深く関わっており，予後を大きく規定していることを示し，血管新生関連因子あるいはそれらの発現を調節する HIF-1 の制御が，生体侵襲に合併する二次的臓器障害の新たな治療標的となる可能性を示唆したものであり，今後の過大生体侵襲治療の進展に大きく寄与するものと期待される．

審査員一同は，これらの成果を高く評価し，申請者が博士(医学)の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した．