

乙 第 号

瓜園 泰之 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	瓜園 泰之
論文審査担当者	委員長	教 授	嶋 緑倫
	委 員	准教授	福島 英賢
	委 員	教 授	西尾 健治
	(指導教員)		

主論文

Von Willebrand Factor Aggravates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury by Promoting Neutrophil Recruitment in Mice

Von Willebrand 因子は、好中球の動員を促進してマウスの肝虚血再灌流障害を増悪させる

Yasuyuki Urisono, Asuka Sakata, Hideto Matsui, Shogo Kasuda,
Shiro Ono, Kiyomi Yoshimoto, Kenji Nishio, Masayuki Sho,
Masashi, Akiyama, Toshiyuki Miyata, Kazuo Okuchi, Satoshi
Nishimura, Mitsuhiko Sugimoto

Thrombosis and Haemostasis vol.118 no.4: 700-708, 2018

論文審査の要旨

肝虚血再灌流における肝障害は、肝切除や肝移植などの肝臓外科手術や出血性ショックにおいて臨床的予後を規定する因子として極めて重要である。虚血再灌流に伴う臓器障害の発生機序として、虚血再灌流が誘引となって、血管内皮細胞の傷害と炎症細胞が活性化され、好中球・血小板の動員と活性化と血管との相互作用によって、白血球の血管外遊走と微小血栓形成による循環障害をきたし、細胞傷害、臓器傷害を引き起こすと言われているが、その病態や発症機序に関する直接的なエビデンスは少ない。また、発症予防や発症後の治療についても確立されていない。本研究は、肝臓での虚血再灌流傷害における微小循環障害の発症機序において、フォンウィルブランド因子（VWF）が病態に関与しているとの仮説をもとに、野生型マウス(WT)、VWF 遺伝子欠損マウス(VWF-KO)、GFP 導入マウスを用いて検討したものである。実験方法は、70%部分肝虚血モデルを作成し、虚血・再灌流後 ALT とレーザードップラー血流計を用いて肝血流を測定した。さらに、24 時間後の肝組織を採取して組織学的に検討した。肝微小血管における好中球と血小板、血管壁との相互作用を観察するため、再灌流 2 時間後にリアルタイム生体内顕微鏡で観察した。その結果、VWF-KO では、WT に比べて、虚血後の ALT の減少を認め、再灌流後の肝血流は良好に回復した。また、組織学的所見では VWF-KO で好中球浸潤と肝細胞壊死範囲が減少していた。WT に遺伝子組み換え ADAMTS13 を虚血前に静脈内投与すると、ALT、肝血流の改善と好中球浸潤の減少を認めた。さらに、リアルタイム生体内顕微鏡観察で、WT に比べ VWF-KO では、血管壁と相互作用（Rolling、Adhering）する好中球が著明に減少していることや、類洞における好中球 plugging による血流遮断も減少していることが確認された。さらに VWF-KO では、血管壁に Adhering している血小板の減少や血小板と接着している好中球が減少していることが観察され

た。本研究成果の意義は、肝虚血再灌流において、VWF-KO で肝障害が軽減したこと、リアルタイム生体内顕微鏡で好中球や血小板、血小板が付着している好中球が肝微小血管と相互作用していることを初めて観察し、好中球と血小板の動員と肝微小血管との間の相互作用に VWF が強く関与し、これらの相互作用が組織傷害をきたし、肝障害を増悪させていることを初めて明らかにしたことである。また、ADAMTS13 の投与試験の結果により、ADAMTS13 を虚血前に投与して VWF の機能を制御することが、肝虚血再灌流傷害を予防する治療オプションとなりうることを示したことも臨床応用に通じるきわめて重要な研究成果である。さらに、本研究で明らかになった肝虚血再灌流傷害における VWF を介する新たな発症機序は、肝臓のみならず、救急や消化器外科領域で遭遇する虚血再灌流に伴う臓器障害全般にも通じること、また、VWF と血小板や好中球との相互作用、炎症と虚血との関係など血栓止血領域においても新規な知見をもたらしたことの意義も極めて高い。

公聴会では ADAMTS13 の臨床応用の際の投与量の設定の課題、好中球と血小板の相互作用における VWF の関与に関するメカニズムの実態に関して審査委員から質問が出されたが、いずれの質問にたいしても的確な考察のもとに適切な回答であった。

以上より、本研究は学位授与に値するものと判断した。

参 考 論 文

1. Primary leiomyoma of the liver: report of a case.

Yasuyuki Urizono, Saiho Ko, Hiromichi Kanehiro, Michiyoshi Hisanaga,
Yukio Aomatsu, Mitsuo Nagao, Naoya Ikeda, Takatsugu Yamada,
Yoshiyuki Nakajima
Surgery Today 36(7): 629-632, 2006

2. The Impact of Interferon Gamma Receptor Expression on the Mechanism of
Escape From Host Immune Surveillance in Hepatocellular Carcinoma

MITSUO NAGAO, YOSHIYUKI NAKAJIMA,
HIROMICHI KANEHIRO, MICHİYOSHI ISANAGA,
YUKIO AOMATSU, SAIHO KO, YUKIHIRO TATEKAWA,
NAOYA IKEDA, HIDEKI KANOKOGI, YASUYUKI URIZONO,
TSUNEHIRO KOBAYASHI, TAKAMUNE SHIBAJI,
TETSUHIRO KANAMURA, SANEHITO OGAWA,
HIROSHIGE NAKANO
Hepatology 32(3): 491-500, 2000

3. Performance review of regional emergency medical service pre-arrival
cardiopulmonary resuscitation with or without dispatcher instruction: a
population-based observational study

Hidetada Fukushima, Yasuyuki Kawai, Hideki Asai, Tadahiko Seki,
Kazunobu Norimoto, Yasuyuki Urisono, Kazuo Okuchi
Acute Medicine & Surgery 4: 293–299, 2017

4. Abnormal breathing of sudden cardiac arrest victims described by laypersons and its association with emergency medical service dispatcher-assisted cardiopulmonary resuscitation instruction

Hidetada Fukushima, Masami Imanishi, Taku Iwami, Tadahiko Seki,
Yasuyuki Kawai, Kazunobu Norimoto, Yasuyuki Urisono, Michiaki Hata,
Kenji Nishio, Keigo Saeki, Norio Kurumatani, Kazuo Okuchi
Emergency Medical Journal 32:314–317, 2015

5. Plasma ADAMTS13 activity parallels the APACHE II score, reflecting an early prognostic indicator for patients with severe acute pancreatitis

Chie Morioka, Masahito Uemura, Tomomi Matsuyama, Masanori
Matsumoto, Seiji Kato, Masatoshi Ishikawa, Hiromichi Ishizashi,
Masao Fujimoto, Masayoshi Sawai, Motoyuki Yoshida, Akira Motor,
Junichi Yamao, Tatsuhiro Tsujimoto, Hitoshi Yoshiji, Yasuyuki Urizon,
Michiaki Hata, Kenji Nishio, Kazuo Okuchi, Yoshihiro Fujimura,
Hirosi Fukui
Scandinavian Journal of Gastroenterology 43: 1387-1396, 2008

6. 中結腸動脈瘤破裂により出血性ショックを呈した1例

瓜園泰之、福島英賢、奥地一夫、中村達也、上山直人
日本腹部救急医学会雑誌 31(4):673～676, 2011

7. シートベルト着用に起因する小腸損傷の4例

瓜園泰之、勝井錬太、上山直人
日本臨床外科学会雑誌 66 (7): 1634-1638, 2005

8. 外傷を契機に発症した甲状腺クリーゼの1例
瓜園泰之、勝井錬太、上山直人、中島祥介
日本臨床外科学会雑誌 66(3): 578-582, 2005
9. 十二指腸憩室穿孔の1手術例
瓜園泰之、福島英賢、畑 倫明、中村達也、奥地一夫
日本腹部救急医学会雑誌 28(1):89~91, 2008
10. 腸重積に伴う穿孔性腹膜炎で発症した回腸炎症性類線維性ポリープの1手術例
瓜園泰之、畑 倫明、中村達也、奥地一夫、童 仁□、中島祥介□
日本腹部救急医学会雑誌 27(1): 119~122, 2007
11. 子宮広間膜裂孔ヘルニアの1例
瓜園泰之、上山直人、奥地一夫
日本腹部救急医学会雑誌 25(6): 849~852, 2005
12. 胃空腸吻合・空腸瘻よりブジーを施行し経口摂取が可能となった
広範囲食道胃癒痕性狭窄の1例
瓜園泰之、畑 倫明、奥地一夫、中島祥介
日本腹部救急医学会雑誌 25(7):963~967, 2005
13. 敗血症性 DIC 症例に対する遺伝子組み換えトロンボモデュリンの凝固・
炎症反応への影響
矢田 憲孝、西尾 健治、關 匡彦、福島 英賢、瓜園 泰之、畑 倫明、
奥地 一夫
日本救急医学会雑誌 22: 749-757, 2011

14. マイクロカプセル化ランゲルハンス島移植部位としての OMENTAL POUCH の有用性
青松幸雄、中島祥介、金達也、大山孝雄、金廣裕道、久永倫聖、高濟峯、楯川幸弘、長尾美津男、小林経宏、瓜園泰之、山田高嗣、岩田博夫、Garth Warnock、中野博重
移植 34(1): 14-21, 1999
15. 小腸穿孔をきたした腸結核の 1 例
関 匡彦、瓜園泰之、川井廉之、福島英賢、畑 倫明、奥地一夫
日本臨床外科学会雑誌 74(3): 714-718, 2013
16. 血管造影カテーテルからの術中色素動注法が病変部同定に有効であった小腸出血の 2 例
福島英賢、川井廉之、瓜園泰之、浅井英樹、畑 倫明、奥地一夫
日本臨床外科学会雑誌 72(1): 79-83, 2011
17. 腹腔内遊離ガスを伴った膀胱自然破裂の 1 例
川井廉之、北岡寛教、関 匡彦、瓜園泰之、畑 倫明、奥地一夫
日本臨床外科学会雑誌 74(4): 1081-1085, 2013
18. プロテイン S 欠乏症を背景とする上腸間膜静脈血栓症によって心肺停止に至った 1 救命例
原 悠也、浅井英樹、瓜園泰之、川井廉之、福島英賢、下林孝好、奥地一夫
日本救急医学会雑誌 27: 256-263, 2016
19. 診断に難渋し繰り返し大量下血を来した巨大多発空腸憩室の 1 例
芝本彰彦、浅井英樹、瓜園泰之、福島英賢、川井廉之、奥地一夫
日本救急医学会雑誌 27: 51-55, 2016

20. サンプル大量服用により胃体部壊死に至った1例

関 匡彦、福島英賢、宮崎敬太、北岡寛教、川井廉之、瓜園泰之、
奥地一夫

日本腹部救急医学会雑誌 35(6): 819-822, 2015

21. ダメージコントロールサージェリーを適用した非閉塞性腸管虚血症の1救命例

菊田正太、畑 倫明、福島英賢、関 匡彦、瓜園泰之、奥地一夫

日本臨床救急医学会雑誌 16(5): 696-701, 2013

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに救急医学、消化器外科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 30 年 8 月 16 日

学位審査委員長

発達・成育医学

教授 嶋 緑倫

学位審査委員

救急病態制御医学

准教授 福島 英賢

学位審査委員（指導教員）

総合臨床病態学

教授 西尾 健治