

甲 第 号

森本 真未 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

	委員長	教授	福島 英賢
論文審査担当者	委員	准教授	牧之段 学
	委員(指導教員)	教授	粕田 承吾

主論文

Involvement of monocyte-derived extracellular vesicle-associated tissue factor activity in convallatoxin-induced hypercoagulability

コンバラトキシンによる凝固亢進における単球由来組織因子陽性細胞外小胞の関与

Mami Morimoto, Kohei Tatsumi, Yoko Takabayashi, Asuka Sakata, Katsuya Yuui,
Ikuko Terazawa, Risa Kudo, Shogo Kasuda

Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2023 Apr 1; 34(3):184-90. doi:

10.1097/MBC.0000000000001211

論文審査の要旨

本研究はスズラン毒であるコンバラトキシンが惹起する血液凝固異常について検討した独創的な研究である。コンバラトキシンの毒性は心毒性が主であるが、古い研究においてこの凝固障害について言及されており、これまであまり注目されてこなかった。申請者はコンバラトキシンによって組織因子 (TF) が血管内皮細胞から誘導されることを先行研究で既に示しており、本研究では全血への投与においても外因系凝固を亢進させることを TAT 濃度測定に加えて ROTEM を用いて示している。ここで全血のうち TF 発現に主として関与する単球に注目し、ヒト単球性白血病細胞株(THP-1)を用いて、コンバラトキシンが TF 発現を如何に誘導するかを検討し、その結果 TF mRNA の発現増大が生じていること、またこの増大が PD98059 の前処理により抑制されることを確認し、MAPK のリン酸化促進によって TF 産生が誘導される機序を示した。公聴会では心毒性を主とするコンバラトキシンの毒性においてこの凝固障害がどのように関連しているのか、またどの様にそれを証明しようとして計画しているかについて議論が行われ、既に血小板凝集に関わっていることを示唆する結果を得ていること、またラットを用いた研究に着手しているとの回答を得た。また凝固障害の評価に ROTEM を今回用いているが、コンバラトキシン特有の波形の形やまたこれがスズラン毒の定性試験として用いることができるか、について議論を行い、適切な回答を得た。本研究はスズラン毒コンバラトキシンの新たな毒性について血液凝固という新たな機序について焦点をあてており、非常に独創的であり法医学の発展に寄与するところが大きく、学位に値すると判断した。

参 考 論 文

1. 奈良県における孤独死の状況

羽竹勝彦、工藤利彩、勇井克也、森本真未、粕田承吾
奈良医学雑誌 72 卷 (1, 2, 3 号) page 1-11 (2021.6).

2. Convallatoxin, the primary cardiac glycoside in lily of the valley (*Convallaria majalis*), induces tissue factor expression in endothelial cells

Mami Morimoto, Kohei Tatsumi, Katsuya Yuui, Ikuko Terazawa, Risa Kudo, Shogo Kasuda

Vet Med Sci. 2021 Nov;7(6):2440-2444. doi: 10.1002/vms3.614.

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

令和5年6月13日

学位審査委員長

救急病態制御医学

教授 福島 英賢

学位審査委員

精神医学行動神経科学

准教授 牧之段 学

学位審査委員(指導教員)

法医学

教授 粕田 承吾