

乙 第 号

児山紀子 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	児山紀子
論文審査担当者	委員長		教授	斎藤能彦
	副委員長		教授	嶋 緑倫
	委員		教授	和中明生
	委員		准教授	植村正人
	委員		教授	木村 弘
	(指導教員)			

主論文

Reduced larger VWF multimers at dawn in OSA plasmas reflect severity of apneic episodes

閉塞型睡眠時無呼吸症候群患者における早朝の高分子量フォンウィルブランド因子減少は無呼吸の重症度を反映する

Noriko Koyama, Masanori Matsumoto, Shinji Tamaki, Masanori

Yoshikawa, Yoshihiro Fujimura, Hiroshi Kimura

European Respiratory Journal Feb 23, 2012; published ahead of print

論文審査の要旨

大規模な疫学的研究で重症の閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)は、心血管イベントにより生命予後が悪くCPAP治療により予後が改善することが疫学的に明らかであることが報告されてきた。睡眠時無呼吸と心血管疾患の発症の機序は、無呼吸時の低酸素ストレス、呼吸再開による再酸素化、高二酸化炭素血症、胸腔内圧の変化、覚醒反応などから交感神経系の活性化、血管内皮障害、酸化ストレス、炎症、血栓・凝固系の亢進、代謝異常などを介して心血管疾患のリスクが増大すると考えられているがその全容は明らかになってない。心血管イベント発生機序の一つとして血栓・凝固系の亢進としてはこれまでにOSASにおける血小板凝集能の亢進、フィブリノゲンの増加、Dダイマーの上昇などが報告されているが、OSASにおいてVWFとADAMTS13について検討した報告は存在しなかった。

58例のOSASを対象に、VWF抗原量、unusually large VWF multimers (UL-VWFM)、ADAMTS13活性を全例で測定した。OSAS患者においては、ADAMTS13活性は正常コントロールと比べ変化しなかったが、VWF抗原量、UL-VWFMともにOSASの重症度と相関して早朝に減少していることが認められた。また、CPAP治療においてこれらの減少が回復することも観察した。本研究においてOSAS患者では早朝に血小板数が減少することも確認され、OSAS患者では夜間睡眠中に微小循環内での血小板血栓形成が亢進しUL-VWFMが消費性に減少している可能性が示唆された。

本研究はOSAS重症例では、早朝に微小血栓形成が亢進している可能性をUL-VWFMの消費性の減少から推測すると同時に、この微小血栓形成がOSASの心血管病リスクに関係していることを世界で最初に提唱した重要な研究である。

参 考 論 文

1. Production of inflammatory mediators by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome.
Shinji Tamaki, Motoo Yamauchi, Atuhiko Fukuoka, Kiyoshi Makinodan, Noriko Koyama, Koichi Tomoda, Masanori Yoshikawa, Hiroshi Kimura. *Internal Medicine*. 48:1255-1262, 2009.
2. Nocturnal hypoxic stress activates invasive ability of monocytes in patients with obstructive sleep apnoea syndrome.
Shinji Tamaki, Motoo Yamauchi, Atuhiko Fukuoka, Kiyoshi Makinodan, Noriko Koyama, Koichi Tomoda, Masanori Yoshikawa, Hiroshi Kimura. *Respirology*. 14:689-694, 2009.
3. Acute pulmonary thromboembolism associated with interstitial pneumonia.
Kiyoshi Makinodan, Takefumi Itoh, Koichi Tomoda, Shinji Tamaki, Noriko Koyama, Masanori Yoshikawa, Kaoru Hamada, Hirishi Kimura. *Internal Medicine*. 47:647-650, 2008.
4. Effect of serum leptin levels on hypercapnic ventilatory response in obstructive sleep apnea.
Kiyoshi Makinodan, Masanori Yoshikawa, Atsuhiko Fukuoka, Shinji Tamaki, Noriko Koyama, Motoo Yamauchi, Koichi Tomoda, Kaoru Hamada, Hiroshi Kimura. *Respiration*. 75:257-264, 2008.
5. Evidence for activation of nuclear factor kappaB in obstructive sleep apnea.
Motoo Yamauchi, Shinji Tamaki, Koichi Tomoda, Masanori Yoshikawa, Atsuhiko Fukuoka, Kiyoshi Makinodan, Noriko Koyama, Takahiro Suzuki, Hiroshi Kimura. *Sleep and Breathing*. 10:189-193, 2006.
6. Lessons from eight cases of adult pulmonary toxocariasis: Abridged republication.
Masahide Yoshikawa, Noriko Koyama, Shigeto Hontsu, Yoshifumi Yamamoto, Keiichi Mikasa, Hiroshi Kimura. *Respirology*. 16:1014-1015, 2011.
7. 所在の変わる皮膚および関節の疼痛を訴えた肺トキソカラ症の1例
児山紀子, 山本佳史, 本津茂人, 吉川雅則, 木村 弘, 西尾福真理子, 王子幸輝, 石坂重昭, 吉川正英, 赤尾信明, 山崎 浩.
Clinical Parasitology. 20:49-51, 2009.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに呼吸器・血液病態制御学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 24 年 5 月 8 日

学位審査委員長

循環器・腎臓病態制御医学

教授 斎藤能彦

学位審査副委員長

発達・成育医学

教授 嶋 緑倫

学位審査委員

分子機能形態学

教授 和中明生

学位審査委員

消化器病態・内分泌機能制御医学

准教授 植村正人

学位審査委員（指導教員）

呼吸器・血液病態制御医学

教授 木村 弘