

論文内容の要旨

氏名	小野寺 悠
Regulation of von Willebrand factor by ADAMTS13 ameliorates lipopolysaccharide-induced lung injury in mice	
(和訳)	
ADAMTS13による von Willebrand 因子の制御はマウスにおける LPS 誘発肺炎病態を改善する	

論文内容の要旨

近年、von Willebrand 因子(VWF)と炎症の関係が注目されている。VWF は内皮細胞(EC)の Weibel-Palade 小体(WPB)に貯蔵され、炎症刺激に反応して WPB から放出され、白血球の血管外遊出を促進することによって炎症に寄与すると考えられている。本研究では、細菌性肺炎モデルとして、マウスにリポポリサッカライド(LPS)を気管内投与した。異なる遺伝子型(野生型、 $Vwf^{-/-}$ 、 $Adamts13^{-/-}$)のマウス、あるいは VWF の生理的な機能を阻害する薬剤を投与したマウスで、肺での炎症の重症度を評価した。まず初めに、肺での炎症時に VWF が凝固因子として肺出血に関与するかを確認した。LPS 投与 3 日後のマウスの気管支肺泡洗浄液を回収し、赤血球数を計測したところ、 $Vwf^{-/-}$ マウスにおいて肺出血をみとめなかった。これにより VWF が肺出血の予防に寄与しないこと、そして出血に起因する炎症ではないことを確認した。 $Vwf^{-/-}$ マウスでは、野生型マウスに比べて肺での炎症が有意に抑制された。なお、 $Vwf^{-/-}$ マウスにおいては、肺での炎症の重要度は野生型マウスと $Vwf^{-/-}$ マウスの中間であり、炎症の増強が VWF 量依存的なものであることが示された。一方で $Adamts13^{-/-}$ マウスでは、 $Vwf^{-/-}$ マウスとは逆に炎症が増悪することが予想されたが、肺での炎症の重症度は野生型と同様であった。そこで、野生型マウスに対して LPS と遺伝子組換えヒト ADAMTS13 を同時に投与したところ、肺での炎症は有意に抑制された。したがって、野生型マウスに対して LPS を単独で投与した場合、炎症部位において VWF/ADAMTS13 比が増加することにより $Adamts13^{-/-}$ マウスと似た状態となっていた可能性が示唆された。さらに、LPS と抗 VWF A1 抗体を同時に投与した野生型マウスでは、VWF A1 抗体を投与しない対照群と比較して炎症が有意に抑制された。これにより、肺における炎症においても、白血球や血小板などの血球成分と VWF A1 ドメインとの相互作用により、肺への白血球浸潤を促進するというメカニズムが重要であることが示された。本研究により、ADAMTS13 タンパク質のような VWF を標的とする薬剤が、肺における炎症性疾患の治療における新たな治療選択肢となる可能性が示唆された。