

甲 第 号

小野寺 悠 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	粕田 承吾
論文審査担当者	委員	教授	堀江 恭二
	委員(指導教員)	准教授	辰巳 公平

主論文

Regulation of von Willebrand factor by ADAMTS13 ameliorates lipopolysaccharide-induced lung injury in mice

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

Yu Onodera, Seiji Mitani, Chihiro Hosoda, Yoko Takabayashi, Asuka Sakata, Ryohei Kawasaki, Ryota Mori, Chiaki Ohshima, Kenji Nishio, Mitsuhiko Sugimoto, Kenji Soejima, Nigel Mackman, Midori Shima, Kohei Tatsumi

International Journal of Hematology 2023 Sep 27; 10.1007/s12185-023-03668-x

(In press)

論文審査の要旨

近年、von Willebrand 因子（VWF）と炎症の関係が注目されている。VWF は血管内皮細胞（EC）の Weibel-Palade 小体（WPB）に貯蔵され、炎症刺激に応答して 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、マウスにリポ多糖を気管内投与することで急性肺炎モデルを作製した。異なる遺伝子型（野生型、VWF 欠損、ADAMTS13 欠損）のマウス、あるいは VWF 機能を阻害する薬剤を投与したマウスで、肺炎症の重症度を評価した。VWF 欠損マウスでは、野生型マウスに比べて肺の炎症が有意に改善した。さらに、抗 VWF A1 抗体または遺伝子組換えヒト ADAMTS13 を前投与した野生型マウスでは、対照群と比較して炎症が有意に抑制された。根本的なメカニズムは、炎症部位における VWF/ADAMTS13 比の増加、および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であり、これが肺への白血球浸潤を促進するものと考えられた。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された。公聴会では、ADAMTS13 変異患者が炎症に陥った場合に健常人との違いはあるか、マウス体内でのヒト VWF の動態はどのようなものであるか、VWF 以外の他の凝固因子の炎症への関与はどうか、などといった質問がされたが、いずれにも明快・的確な回答が得られた。炎症病態の新たな治療を開拓するのに非常に重要な研究成果であり、血栓止血先端医学の発展に大きく寄与するものと評価できる。公聴会での質疑と合わせて、審査員全員が学位に値するものと判断した。

参 考 論 文

1. Terminus-selective Covalent Immobilization of Heparin on a Thermoresponsive Surface using Click Chemistry for Efficient Binding of Basic Fibroblast Growth Factor
Yu Onodera, Jun Kobayashi, Seiji Mitani, Chihiro Hosoda, Kimihiko Banno, Kyoji Horie, Teruo Okano, Tatsuya Shimizu, Midori Shima, Kohei Tatsumi. *Macromolecular Bioscience* 2024 Feb;24(2):e2300307.
2. Generation of functional liver sinusoidal endothelial-like cells from human bone marrow-derived mesenchymal stem cells
Seiji Mitani, Yu Onodera, Chihiro Hosoda, Yoko Takabayashi, Asuka Sakata, Midori Shima, Kohei Tatsumi. *Regenerative Therapy* 2023 Aug 1;24:274-281.

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

令和6年3月5日

学位審査委員長

法医学

教授 粕田 承吾

学位審査委員

生体機能制御機構学

教授 堀江 恭二

学位審査委員(指導教員)

血栓止血先端医学

准教授 辰巳 公平