



Title	ENHANCED EXPRESSION OF CELL-SPECIFIC SURFACE ANTIGENS ON ENDOTHELIAL MICROPARTICLES IN SEPSIS-INDUCED DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION
Author(s)	松本, 寿健
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/55752">https://hdl.handle.net/11094/55752</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;大阪大学の博士論文について&lt;/a&gt;</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論 文 内 容 の 要 旨  
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	松本 寿健
論文題名 Title	ENHANCED EXPRESSION OF CELL-SPECIFIC SURFACE ANTIGENS ON ENDOTHELIAL MICROPARTICLES IN SEPSIS-INDUCED DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION (敗血症性DIC患者における血管内皮由来マイクロパーティクル上の膜抗原発現とその臨床的意義)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>敗血症は感染により惹起された全身性炎症反応症候群 (SIRS) であり、重篤化した場合には、治療にしばしば難渋する。SIRSに伴って血管内皮細胞障害が進行し、遂にはDICや多臓器不全から死に至る。マイクロパーティクル (MPs) は、刺激により活性化状態となった細胞から、微小な膜小胞体として遊離したものである。MPsは白血球、血小板、単球、血管内皮細胞など様々な細胞から産生される。我々は既に、血管内皮細胞由来マイクロパーティクル (EMPs) の産生亢進が、敗血症における炎症病態と関連することを報告してきた (Ogura H. J Trauma 2004)。MPsは、表出する膜抗原によって、異なる機能を持つことが分かっている。今回、3つの異なる膜抗原として、組織因子 (TF)、トロンボモジュリン (TM)、内皮細胞プロテインC受容体 (EPCR) に着目した。本来3つの膜抗原はそれぞれ、外因系カスケード活性化による凝固活性化作用、プロテインCの活性化による抗凝固作用、プロテアーゼ活性受容体の活性化による細胞保護作用を示す。これまでの報告から、EMPs上の3つの異なる膜抗原に関しても、各々の有する生理活性を持つことが報告されている。本研究の目的は、EMPs上の3つの膜抗原に着目し、凝固線溶異常を中心とした敗血症病態との関連を明らかにすることである。</p> <p>〔方法/成績 (Methods./Results)〕</p> <p>研究デザインは横断研究である。対象は当センターで加療した重症敗血症患者24名で、23名の健常者を対照とした。診断後24時間以内に採血を行い、フローサイトメトリーにて、3つの膜抗原 (TF/TM/EPCR) を表出するEMPs数の測定を行った。DICはISTH-DICスコアにて、重症度はAPACHEII、SOFAスコアで評価した。</p> <p>重症敗血症患者において、3つの膜抗原 (TF/TM/EPCR) 陽性EMPs数は、健常人と比較し、いずれも有意に上昇し (中央値 7188 [6317-9971] 個/ml blood vs 4039 [3156-5063]、9646 [8092-12214] vs 4983 [3898-6678]、8034 [4995-13606] vs 4207 [3099-5653])、ISTH-DICスコアと有意に相関した (<math>\rho=0.737, P&lt;0.001</math>、<math>\rho=0.617, P=0.001</math>、<math>\rho=0.777, P&lt;0.001</math>)。この結果から、敗血症性DICの進展に従い3つの膜抗原陽性のEMPsは増加し、それぞれの異なる生理活性を増していく可能性が示唆された。</p> <p>次に、敗血症性DICの進展と、3つの膜抗原陽性EMPs数の割合の変化を評価する目的で、TM陽性EMPs/TF陽性EMPs比とEPCR陽性EMPs/TF陽性EMPs比とISTH-DICスコアとの関連性を評価した。その結果、ISTH-DICスコアの上昇に伴い、TM陽性EMPs/TF陽性EMPs比は有意に低下し (<math>\rho=-0.444, P=0.030</math>)、EPCR陽性EMPs/TF陽性EMPs比は有意に上昇した (<math>\rho=0.521, P=0.001</math>)。この結果から、敗血症性DICの進展に伴い、TF陽性EMPs数に対し相対的にTM陽性EMPs数が低下し、EPCR陽性EMPs数は上昇することが明らかとなった。</p> <p>重症度との関連では、TF陽性EMPs数、EPCR陽性EMPs数はSOFAスコアと (<math>\rho=0.417, P=0.042</math>、<math>\rho=0.580, P=0.003</math>)、EPCR陽性EMPs数はAPACHE IIスコア (<math>\rho=0.406, P=0.049</math>) と有意に相関した。この結果から、敗血症の重症化過程において、TF陽性EMPsの凝固活性化作用と、恒常性維持のためのEPCR陽性EMPsによる細胞保護作用が、重要な役割を担っている可能性が示唆された。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>3つの膜抗原陽性EMPsの数は、重症敗血症患者において増加しており、敗血症病態進展に関与している可能性が示唆された。重症敗血症患者において、3つの膜抗原陽性EMPs数はISTH-DICスコアと相関しており、敗血症性DICの進展に関連していることが示唆された。3つの膜抗原陽性EMPs数は、敗血症性DIC病態を評価するための新たな血中マーカーとなることが期待される。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		松本 寿健	
論文審査担当者	(職)	氏	名
	主 査	大阪大学教授	嶋 津 岳 士
	副 査	大阪大学教授	藤 野 裕 士
	副 査	大阪大学教授	朝 野 和 典
論文審査の結果の要旨			
<p>血管内皮由来マイクロパーティクル (EMPs) は、活性化した血管内皮細胞から微小な膜小胞体として遊離したものである。今回、EMPs上の異なる生理作用を有する膜抗原として、組織因子 (凝固作用)、トロンボモジュリン (抗凝固作用)、内皮細胞プロテインC受容体 (細胞保護作用) に着目し、敗血症性DICとの関連を評価した。重症敗血症患者 (24名) において、3つの膜抗原陽性EMPs数は、健常人 (23名) と比較し、いずれも有意に上昇し (中央値 7188個/ml blood vs 4039、9646 vs 4983、8034 vs 4207)、それぞれがISTH-DICスコアと有意に相関した (<math>\rho = 0.737</math>、<math>\rho = 0.617</math>、<math>\rho = 0.777</math>)。以上から、3つの膜抗原陽性EMPs数は敗血症性DIC病態を評価する新たなマーカーとなる可能性がある。敗血症性DICの進展に従って、異なる生理活性を持つ3つの膜抗原陽性EMPsが増加することを臨床研究にて世界で初めて提示したという点で、本研究は学位に値すると考えられる。</p>			