

課題番号 36

## 循環器疾患に合併する 後天性フォンウィルブランド症候群の実態解明

### [1] 組織

代表者：松本 雅則

(奈良県立医科大学)

対応者：堀内 久徳

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：早川 正樹

(奈良県立医科大学)

研究費：物件費 300,000 円

### [2] 研究経過

#### 背景

止血因子であるフォンウィルブランド因子 (VWF) は、主として血管内皮細胞で産生され、ずり応力依存的に ADAMTS13 により分解され、様々な分子量で血液中に存在するが、最大で 2,000 万ダルトンの巨大分子である。VWF の先天的欠損は、出血性疾患であるフォンウィルブランド病 (VWD) となる。VWF は分子量が大きいほど血小板血栓形成能が強く、VWF の高分子量マルチマーの欠損は 2 型 VWD に分類される。

最近、大動脈弁狭窄症 (AS) に合併する消化管出血 (Heyde 症候群) の原因が、大動脈弁狭窄部での高いずり応力による後天性 (acquired) フォンウィルブランド症候群 (AVWS) であることが解明された。AVWS は 2 型 VWD と同様の病態であるが、未だ我が国の多くの診療現場では本病態は存在すら知られていない。さらに、高ずり応力が生じ得る肺動脈性肺高血圧や慢性血栓塞栓性肺高血圧症、(閉塞性) 肥大型心筋症等の難病や、重症の拡張型心筋症等による重症心不全治療の最終治療手段である機械的補助循環等でも AVWS 合併例が発見されている。このように種々の循環器疾患で驚くほど高頻度に出血素因が出現しているが、現状では体系的な解析の報告はなく、それぞれの疾患で AVWS や大出血を来す頻度すら明らかになっていない。

#### 目的

我々は、これまでの小規模な研究を進展させ、上記の難治性疾患を含む循環器疾患を体系的に評価し、AVWS 合併の病態を解明し、その対処法を確立することを目的と

して、全国的な多施設共同研究を計画し、開始した (AVeC study)。

#### 活動の概要

AVeC study は、事務局を東北大加齢研堀内研に置き、解析施設 3 施設 (東北大、奈良医大、国立循環器病研究センター) と 9 つの医療施設が参加している。症例登録や検体採取はすでに開始されているが、AS 症例が最も多く、2018 年 3 月現在で 387 症例 1728 検体を集積し、解析を始めている。その他の疾患では僧帽弁狭窄症が 68 症例、234 検体、肺高血圧症 38 症例 65 検体、先天性心疾患 25 症例、104 検体などである。それ以外にも機械的補助循環に発生する AVWS も対象としているが、補助人工心臓 (LVAD) 研究は、東北大心臓血管外科 齊木佳克先生が AMED 研究費を取得され、LVAD-AVWS 研究班として発展した。AVeC study と協調しながら症例の登録を進めている。

AVeC study の消化器疾患グループの meeting を 2017 年 4 月 22 日に東京京王プラザホテルで開催した。原因不明の消化管出血の集積を行うこと、angiodysplasia の形成などについて解析することを討議した。また、循環器グループとしての会議を 2018 年 3 月 24 日に大阪リーガロイヤルホテルで AVeC、LVAD-AVWS 共同会議として開催した。現状の報告と、今後の研究の進め方を討議した。

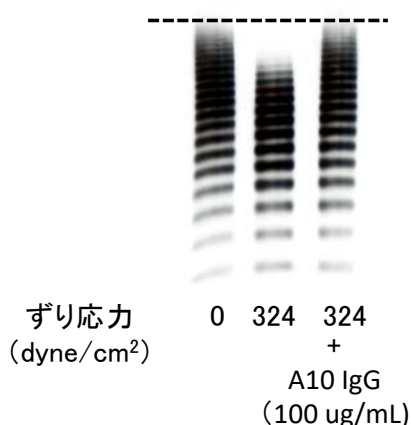
### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

研究の中心となる VWF マルチマー解析は、巨大分子の western blot であり、高度な技術を要する。解析施設の VWF 解析を統一した方法で実施し、標準化した結果を得るために、技術的な検討委員会を 3 施設で継続して行ない、ほぼ標準化できた。また、使用する標準血漿をシーメンスの標準血漿として決定した。AS 症例の一部の VWF マルチマー解析を 3 施設で行い、標準化の確認作業を終了した。

このような診断方法の確立と並んで、新規治療法の確立も我々は目指している。この研究は、東北大 CRIETO に研究課題「循環器疾患に伴う後天性フォンウィルブランド症候群の治療法の開発」としてシーズ登録された。現在までの東北大との共同研究で、経皮的な心肺補助 (PCPS) の回路ヒト血液を循環させることで AVWS を再現できることを確認した。今後、ど

の動物を用いるか検討するため、様々な動物種の血漿に高ずり応力を負荷し、その後A10を添加して阻害を確認した。まず、ヒト血漿に324 dyne/cm<sup>2</sup>の高ずり応力を負荷すると以下の図のように高分子量VWFが欠損し、A10を100ug/mLで添加することで阻害した。ヤギ、ブタ、カニクイザル、アカゲザルの4種類の血漿は、高ずり応力下でADAMTS13によるVWFの切断が確認された。A10による阻害は、ヤギでは部分阻害、ブタでは全く阻害しなかった。カニクイザル、アカゲザルではヒトと同じ完全阻害を確認した。



### (3-2) 波及効果と発展性など

本研究から発展した研究として、平成29年度よりAMED 難治性疾患実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野 「植込型補助人工心臓装着後の出血性合併症予知法及び予防法の確立に関する研究」(研究開発代表者 齊木佳克 東北大学大学院教授)があり、さらに平成30年度より本研究自体がAMED 難治性疾患実用化研究事業 「高ずり応力を伴う循環器難病に随伴する出血性合併症予知法の開発」(研究開発代表者 堀内久徳 東北大学加齢医学研究所教授)として採択された。

また、治療法に関しては、平成29年度よりAMED 難治性疾患実用化研究事業・希少難治性疾患に対する画期的な医薬品医療機器等の実用化に関する研究・薬事承認を目指すシーズ探索研究(ステップ0) 「機械的補助循環に合併する後天性 von Willebrand 症候群の治療法の開発」(研究開発代表者 松本雅則)として採択されており、我々の活動は発展している。

今後期待される成果として、AVeC studyにより日本におけるaWSの症例数や重症度などの現状の把握が明らかになる。また、出血症状の程度を明らかにすることで、診療ガイドラインの作成につながる。

Heyde症候群で明らかにされていない疑問として、angiodyplasiaが小腸などになぜ形成されるか、ということである。ASにより発生する圧格差の影響、VWFの血管新生作用などの影響が予想されている。ASの根治術により血管異形成も消失するとの報告がある一方で、手術後も残存する症例があり、非常に興味深い。我々のAVeC studyには循環器疾患の医師のみでなく、消化器疾患の医師も参加していることから、今後消化管における血管異形成の状況や発生機序について詳細に検討する予定である。

### [4] 成果資料

1. Akutagawa T, Shindo T, Yamanouchi K, Hayakawa M, Ureshino H, Tsuruoka N, Sakata Y, Shimoda R, Noguchi R, Furukawa K, Morita S, Iwakiri R, Kimura S, Matsumoto M, Fujimoto K. Persistent Gastro-intestinal Angiodysplasia in Heyde's Syndrome After Aortic Valve Replacement. *Intren Med* 56:2431-2433, 2017
2. Yamashita M, Matsumoto M, Hayakawa M, Sakai K, Fujimura Y, Ogata N. Intravitreal injection of aflibercept, an anti-VEGF antagonist, down-regulates plasma von Willebrand factor in patients with age-related macular degeneration. *Sci Rep* 24:1491, 2018
3. Matsunaga Y, Ishimura M, Nagata H, Uike K, Kinjo T, Ochiai M, Yamamura K, Takada H, Tanoue Y, Hayakawa M, Matsumoto M, Hara T, Ohga S. Thrombotic microangiopathy in a very young infant with mitral valvuloplasty. *Pediatr Neonatol*. In press
4. 久保政之, 酒井和哉, 早川正樹, 松本雅則, 八木秀男. 本態性血小板症におけるフォンウィルブランド因子マルチマー解析の重要性について. 第39回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋国際会議場, 2017年6月10日
5. Horiuchi H, Matsumoto M, Kokame K. A proposal of VWF large multimer index for standardization of the quantitative description of VWF multimers among laboratories. The 63rd Annual Scientific and Standardization Committee Meeting, Berlin, July 8th, 2017.