

課題番号 26

後天性フォンウィルブラント症候群におけるフォンウィルブラント因子高分子多量体の定量的評価の解析方法の技術の習得とその改良

[1] 組織

代表者：井上 健
(京都府立医科大学・消化器内科)

対応者：堀内 久徳
(東北大学加齢医学研究所)

分担者：全 完
(京都府立医科大学・循環器内科)

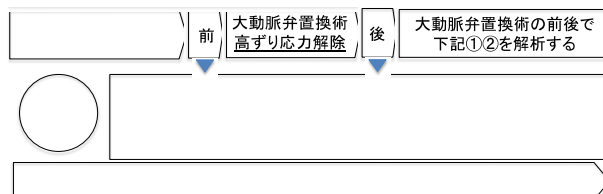
研究費：物件費 15 万円

[2] 研究経過

高齢化に伴う大動脈弁狭窄症(AS)症例、また植込型 LVAD (左室補助人工心臓) 等機械的補助循環による治療症例も急増しているが、それに伴う原因不明の消化管出血や消化管出血性合併症が頻発している。これらでは、高ずり応力により止血機能に重要なフォンウィルブラント因子(VWF)の機能異常が生じ、出血性疾患である後天性フォンウィルブラント症候群(AVWS)を発症する。その結果、全消化管に粘膜血管異形成が形成され出血の合併を認める。しかしその頻度や出血部位など病態は未だ不明である。本研究では、AVWSにおいて、高ずり応力下のフォンウィルブラント因子(VWF)の機能低下が消化管粘膜血管異形成と出血の原因であるとの仮説のもと研究を展開している。今後増加が予想される AVWS における消化管出血とリスク因子の相関関係を明らかにし、さらに堀内久徳教授の研究室において、VWF 高分子多量体の定量的評価の解析方法の技術の習得とその改良を目的として研究を行った。

以下、研究活動状況の概要を記す。

本研究は京都府立医科大学医学倫理審査委員会にて承認された(ERB-C-1549)。既に重症 AS 症例 50 例のエントリーを行った。研究のスケジュールを下図に示す。



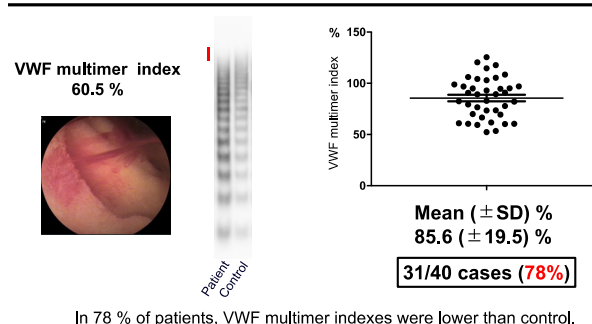
一ヶ月に一度、Zoom によるディスカッションを行い、研究の遂行に関する打ち合わせを行った。また一年に一度、対面の会議を行い、堀内久徳教授から解析方法、解析結果に関してご指導をいただいた。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。重症 AS 症例 50 例において全消化管精査を行い、驚くべきことに、100%に消化管血管異形成を認めた(小腸 80%、大腸 60%、胃 20% (重複あり)) (未発表)。また、加齢研担当教員の堀内久徳教授に 50 症例の血漿検体を搬送し、現在、既に 40 症例の VWF 高分子多量体の定量的解析を終了した。実際の症例と、40 症例の解析結果を下図に示す。

VWF multimer analysis



(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、学外研究者との交流が飛躍的に活性化し、希少難治性疾患の診療に直結するエビデンス創出研究、R3~R5、「高ずり応力を伴う循環器疾患に伴う消化管血管異形成の形成・消退の実態解明」のプロジェクト、日本消化管学会多施設共同臨床研究助成、R3~R4、「ハイド症候群における消化管出血リスク予測法の開発」に発展した。また、

本共同研究で明らかになった後天性フォンウィルブランド症候群におけるフォンウィルブランド因子高分子多量体解析の成果は、消化管粘膜血管異形成の病態の解明に結びつき、今後の発展が期待されている。

[4] 成果資料

(1) The 19th International Symposium on Atherosclerosis ISA2021, Kyoto, Oct 24-27, 2021.

Gastrointestinal Angiodysplasia caused by Acquired von Willebrand disease in Patients with Severe Aortic Stenosis

Ken Inoue, Masaki Yashige, Kan Zen, Reo Kobayashi, Shunsuke Nakamura, Tomotaka Fujimoto, Kazuaki Takamatsu, Satoshi Sugino, Nobuyasu Ito, Yoshito Kadoya, Hisanori Horiuchi, Yoshito Itoh, Satoaki Matoba

(2) 第59回日本小腸学会学術集会

ホテルイースト21 東京, 東京, 2021年11月27日
パネルディスカッション「小腸の稀少疾患を考える」

Small Intestine Angiodysplasia Caused by Acquired von Willebrand disease in Patients with Severe Aortic Stenosis

井上 健, 内藤裕二, 全 完, 堀内久徳, 彌重匡輝, 藤本智貴, 中村俊祐, 高松一明, 杉野敏志, 伊藤之康, 土肥 統, 吉田直久, 内山和彦, 高木智久, 石川 剛, 保田宏明, 小西英幸, 的場聖明, 伊藤義人
Ken Inoue, Yuji Naito, Kan Zen, Hisanori Horiuchi, Masaki Yashige, Tomotaka Fujimoto, Shunsuke Nakamura, Kazuaki Takamatsu, Satoshi Sugino, Nobuyasu Ito, Osamu Dohi, Naohisa Yoshida, Kazuhiko Uchiyama, Tomohisa Takagi, Takeshi Ishikawa, Hiroaki Yasuda, Hideyuki Konishi, Satoaki Matoba, Yoshito Itoh.

(3) GI week 2022 第15回日本カプセル内視鏡学会学術集会

京王プラザホテル, 東京, 2022年2月13日

シンポジウム「OGIBを見直す」

OGIBに潜む後天性フォンウィルブランド症候群に伴う消化管出血

井上 健, 内藤裕二, 全 完, 堀内久徳, 彌重匡輝, 藤本智貴, 中村俊祐, 高松一明, 杉野敏志, 伊藤之康, 土井俊文, 土肥 統, 吉田直久, 内山和彦, 高木智久, 石川 剛, 保田宏明, 小西英幸, 的場聖明, 伊藤義人