

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 9 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：24659793

研究課題名（和文）

敗血症性における HIF-1 α を介した低酸素応答と凝固炎症反応関連

研究課題名（英文）

Interaction of hypoxia, and coagulation and inflammation through HIF- α .

研究代表者

丸藤 哲（GANDO SATOSHI）

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：30125306

研究成果の概要（和文）：

Hypoxia-inducible factor1- α （HIF1 α ）が発現を誘導する血管新生関連因子である VEGF/VEGFR1/VEGFR2 および angiopoietin（Ang）/Tie2 システムの動態と DIC、臓器不全発症との関連を、外傷、敗血症、心停止蘇生後症例で検討し、血管新生関連因子が生体侵襲の種類を問わずに同様の動態を示し、臓器不全発症に関わることを証明した。

研究成果の概要（英文）：

To test the hypothesis that Hypoxia-inducible factor1- α -induced angiogenetic factors (VEGF/VEGFR1/VEGFR2, angiopoietin and Tie2) deeply involved in the pathogenesis of organ dysfunction in patients with DIC associated with trauma, sepsis, and post cardiac arrest syndrome, we investigated the relationships of these factors and DIC. The results indicated that angiogenetic factors and DIC is one of the main causes of organ dysfunction in patients with these three insults.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・救急医学

キーワード：生体侵襲、臓器不全、凝固線溶系、VEGF、Angiopoietin

1. 研究開始当初の背景

敗血症では、播種性血管内凝固による酸素供給障害および血管内皮細胞傷害とミトコンドリア機能不全による組織酸素代謝失調により細胞・組織に低酸素・無酸素環境が発現する。Hypoxia-inducible factor1- α (HIF1 α)は低酸素で活性化する転写因子であり、低酸素刺激により核内移行しHIF1 β とヘテロ二量体を形成して VEGF, PAI-1 等の低酸素応答に関わる遺伝子発現に関与する。近年、HIF1 α が病原性微生物およびその産物 (LPS 等) やトロンビンでも活性化されること、骨髄系細胞の活性化・遊走・捕食を通じて自然免疫に関わること、が報告された。これらの研究成果は、トロンビンと PAI-1 が増加する敗血症、特に DIC での HIF1 α の組織発現を十分に示唆し、HIF1 α 発現が炎症凝固線溶連関を通じて敗血症、さらには外傷および心停止蘇生後症例の予後に影響を与える可能性が高い。

2. 研究の目的

われわれはこれまで敗血症、外傷、心停止蘇生後症候群における凝固炎症反応連関と多臓器不全 (MODS) の関連を検討し、炎症反応亢進 (SIRS) と凝固亢進 (DIC) が相乗的に作用して生体の予後を規定することを証明してきた。本研究の目的は、Hypoxia-inducible factor1- α (HIF1 α)が発現を誘導する VEGF/VEGFR1/VEGFR2 および angiopoietin (Ang)/Tie2 システムの動態と DIC、臓器不全発症との関連を、外傷、敗血症、心停止蘇生後症例で検討することである。

3. 研究の方法

敗血症、外傷、心停止・蘇生後症例を対象として血管新生因子と凝固線溶系の関連を通じて臓器不全発症機序の解明を行う。生体侵襲受傷日、3 および 5 病日に以下の因子を測定する。

- (1) 血管新生因子 : VEGF, VEGFR1, VEGFR2, Angiopoietin1 (Ang1), Angiopoietin2 (Ang2), Tie2
- (2) 凝固線溶系 : Platelet, global markers, soluble fibrin, D-dimer
- (3) 組織低酸素指標 : 乳酸値
- (4) 臓器不全指標 : Sequential organ failure assessment (SOFA) score

4. 研究成果

血管新生関連因子である VEGF/VEGFR1/VEGFR2 および Ang1/Ang2/Tie2 動態は、対象とした三病態で同一の変化を呈することが判明した。トロンビン産生・活性化指標である soluble fibrin と組織酸素代謝失調の指標である乳酸値が VEGF, VEGFR1, Ang2 変化の独立した規定因子であった。さらに VEGF, VEGFR1, Ang2, Ang1/Ang2 ratio、中でも Ang2 が外傷、敗血症、心停止蘇生後の DIC 発症例では多臓器不全 (MODS) 発症に深く関わり、症例の予後を規定することが証明された。さらに、血中 VEGF 動態には血小板含有 VEGF が影響することが判明し、血小板数が減少する DIC 症例では血中 VEGF も同様に減少することが証明された。

意義 : 血管新生関連因子が生体侵襲の種類を問わずに同様の動態を示すことを証明した意義は大きい。さらに、一連の研究で重度生

体侵襲において引き起こされるDICに於ける臓器不全発症に血管新生関連因子が関与することを世界に先駆けて証明し、Ang2がこれらの症例の予後判定因子として臨床応用できる可能性を提示したことの意義も大きいと評価できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

(1) Wada T, Jesmin S, Gando S, Sultana SN, Zaedi S, Yokota H. Using angiogenic factors and their soluble receptors to predict organ dysfunction in patients with disseminated intravascular coagulation associated with severe trauma. *Critical Care* 16:R63, 2012

査読あり

doi:10.1186/cc11309

(2) Jesmin S, Zaedi S, Islam AM, Sultana SN, Iwashima Y, Wada T, Yamaguchi N, Hiroe M, Gando S. Time-dependent alterations of VEGF and its signaling molecules in acute lung injury in a rat model of sepsis. *Inflammation* 35:484-500, 2012

査読あり

doi: 10.1007/s10753-011-9337-1

(3) Wada T, Jesmin S, Gando S, Yanagida Y, Mizugaki A, Sultana SN, Zaedi S, Yokota H. Angiogenic factors and their soluble receptors predict organ dysfunction and mortality in post-cardiac arrest syndrome (PCAS). *Critical Care* 16:R171, 2012

査読あり

doi:10.1186/cc11648

[学会発表] (計3件)

(1) Wada T, Jesmin S, Yanagida Y, Terashima T, Gando S.

Angiogenic factors and their soluble receptors for predicting organ dysfunction in disseminated intravascular coagulation associated with sepsis.

15th WFSA World Congress of Anaesthesiologists
March 25-30, 2012, Buenos Aires Convention Center, Argentina

(2) Wada T, Jesmin S, Gando S, Sultana SN, Zaedi S, Yokota H.

Angiogenic factors and their soluble receptors to predict organ dysfunction in patients with DIC associated with severe trauma.

The 32nd International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine,
March 19-22, 2012, Brussel Meeting Center, Bergium

(3) Wada T, Jesmin S, Zaedi S, Gando S.

Time dependent alterations of VEGF and its signal in molecules in acute lung injury in a rat model of sepsis.

24rd European Society of Intensive Care Medicine Annual Congress October1-5, 2011.
The International Congress Center Berlin, Germany.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丸藤 哲 (GANDO SATOSHI)

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：30125306

(2) 研究分担者

ジェスミン サブリナ (JESMIN SAUBRINA)

国立国際医療センター研究所・遺伝子診断治

療開発研究部・室長

研究者番号：60374261

(3) 連携研究者

和田 剛志 (WADA TAKESHI)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：30455646