

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08479

研究課題名(和文)循環器疾に合併する後天性フォンヴィレブランド症候群の診断法・治療戦略の構築

研究課題名(英文)A novel strategy in diagnosis and therapy for acquired vonwillebrand syndrome associated with cardiovascular disease

研究代表者

早川 正樹(MASAKI, HAYAKAWA)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：30516729

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：1)後天性フォンヴィレブランド症候群(AVWS)の機序の解明のため1)AVWSをin vitroで再現する実験機を作成した。2022年度までに特許化を終了し、すでに様々な研究者がこれを利用して研究方法として標準化としてしつつある。2)AVWSの診断、出血リスク、重症度の解析として奈良県立医科大学における人工心肺を利用した手術症例の周術期の患者のVWFマルチマー解析を行った。出血所見を認めない症例でも高頻度で高分子VWFが欠損していることを明らかにし、高分子VWFの欠損と出血事象にばかり注目されていたが、術後の肺血栓塞栓症などの血管閉塞を示すマーカーとしてVWFが有用である可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

後天性フォンヴィレブランド症候群(AVWS)の機序の解明のため1)AVWSを再現する実験機を作成し学会報告した。今後研究方法として標準化としてしつつあると思われる。今後、VWFがどのような条件で切断されるかの実験の礎を築くことに成功した。2)AVWSの診断、出血リスク、重症度の解析として奈良県立医科大学における人工心肺を利用した手術症例の周術期の患者のVWFマルチマー解析を行った。出血所見を認めない症例でも高頻度で高分子VWFが欠損していることを明らかにした。高分子VWFの欠損と出血事象に注目していたが、肺血栓塞栓症などの血管閉塞を示すマーカーとしてVWFが有用である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Firstly, We developed analytical method for acquired von willebrand syndrome (AVWS), associated with cardiovascular disease. By 2022, we received patent and achieved excellent presentation awards for three years at congress of Japanese Society for Artificial Organs. The appropriate standardization of analytical method for AVWS gave pioneering research initiated by the next generation. Secondary, We analyzed von willebrand factor with patients provided cardiopulmonary bypass for cardiac surgery. The diagnosis, bleeding risk and severity of AVWS were estimated to define with these result of patients. All patients revealed lack of high molecular von willebrand factor(HM-VWF) during support with cardiopulmonary bypass. Despite our expectations, almost patients developed lack of HM-VWF after surgery. This study evaluated the no relationship between bleeding events and lack of HM-VWF in patients after surgery, but suggested possibility of pulmonary embolism.

研究分野：血栓止血

キーワード：von willebrand factor 後天性フォンヴィレブランド症候群

#### 1. 研究開始当初の背景

高齢化社会に伴い循環器疾患や心不全は重要な社会的課題であることは周知の事実である。しかし大動脈弁狭窄症(AS)などの弁膜症の多くで止血因子の一つであるフォンヴィレブランド因子(VWF)の高分子量域が過剰に切断され欠損する後天性フォンヴィレブランド症候群(AVWS)を合併することは医療者には周知されておらず、ASは循環器科、消化管出血は消化器内科と別々の疾患として加療されることも少なくない。ASが進行し心不全となった際、補助循環装置を装着すると更にAVWSが増悪し出血をコントロールできなくなる。また心不全は不可逆性であり移植医療が普及しない限り循環補助装置から離脱することができない。循環補助装置を使用する患者のほぼ100%でAVWSを合併し、出血のリスクを抱えながら日常生活を送っているにも関わらず我々はその解決法すら持たない。2017年より共同研究者とともに、実臨床で利用される循環補助装置によるAVWSを証明した。また我々が作成した阻害抗体によって動物実験モデルでその有効性も証明してきた。

#### 2. 研究の目的

2017年から継続している「循環器疾患にともなうAVWS解明し、診断・治療方法、治療薬を開発・構築する」研究における循環器疾患に合併するAVWSの原因と機序の解明が今回の研究の目的である。

#### 3. 研究の方法

- 1) AVWSをin vitroで再現する実験機を作成し、人工的な条件下でVWFがどのように切断されるかを解析する方法の開発を行った。この方法を特許化、標準化することで今後の研究の基盤とする
- 2) 奈良県立医科大学心臓血管手術患者の人工心肺使用前、使用中、術後の経時的採血を行いVWFマルチマーの経時変化を観察した。またそのうち10例からVWF抗原量、VWF切断酵素(ADAMTS13)活性、VWF切断断片(VWF-DP)の測定・解析を行った。

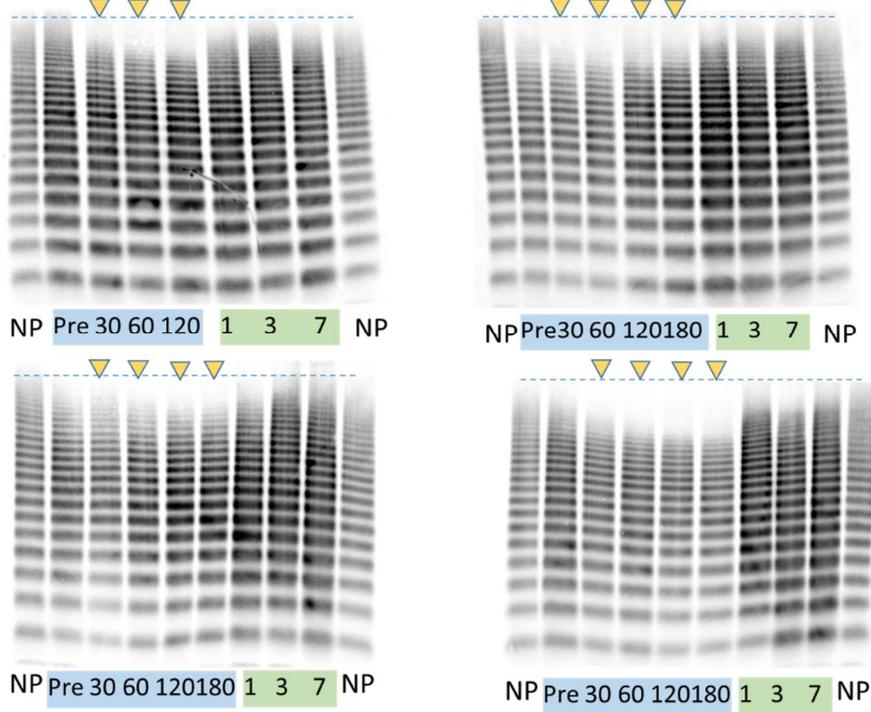
#### 4. 研究成果

後天性フォンヴィレブランド症候群(AVWS)の機序の解明のため1)AVWSをin vitroで再現する実験機を作成した。2022年度までに特許化も終了し、すでに様々な研究者がこれを利用して人工臓器学会などで学会報告し、優秀演題賞などを三年連続で受賞している。研究方法として標準化としてしつつあると思われる。今後、VWFがどのような条件で切断されるかの実験の礎を築くことに成功した。<sup>1)2)</sup>

2) AVWSの診断、出血リスク、重症度の解析として奈良県立医科大学における人工心肺を利用した手術症例の周術期の患者のVWFマルチマー解析を行った。出血所見を認めない症例でも高頻度で高分子VWFが欠損していることを明らかにし、2022年血栓止血学会で結果を報告した。人工心肺稼働時、すべての患者で高分子VWFの欠損を認めた。人工心肺回路内では、血圧を維持するために非生理的な高い圧力や吸引ポンプによる陰圧、ローラーポンプによって生じるズリ応力、回路内面や人工心肺などの人工血管内の狭窄によって、血管と血液の摩擦力であるズリ応力が血液に作用する。VWFはズリ応力によって切断される作用があり、これば人工心肺下でのAVWSの大きな原因とされる。人工心肺出術ではほぼ全例でこの状態が起きていることを証明した。人工心肺中に大きな出血を合併した症例は認めなかった。また、人工心肺離脱後速やかに全例で高分子VWFは改善を認めた(図1)。AVWSは、原因となる異常なズリ応力さえ回避できれば短期間で改善することが示された。しかし、術後人工心肺から離脱しているにも関わらず、高分子VWFが間欠的に欠損している症例を50%以上に認めた。人工心肺以外に体内の血管内で高ズリ応力がかかっていることが示された。そのため、周術期の臨床症状、血液検査から肺血栓塞栓症を合併することで、高分子VWFが欠損している可能性が示された。

- 1) Shiraishi Y, Tachizaki Y, Inoue Y, Hayakawa M, Yamada A, Kayashima M, Matsumoto M, Horiuchi H, Yambe T, Journal of Artificial Organs 巻: 24(2) ページ: 111-119
- 2) 館崎祐馬, 白石泰之, 井上雄介, 山田昭博, 岩元直樹, 盛田良介, Ahmad Faiz Ibadurrahman, 橋本真登香, 早川正樹, 萱島道徳, 松本雅則, 堀内久徳, 山家智之, 人工臓器巻: 49 ページ: 37-37

人工心肺使用前後のVWFMsの変化(症例1-4)



人工心肺使用前後のVWFMsの変化(症例5-8)

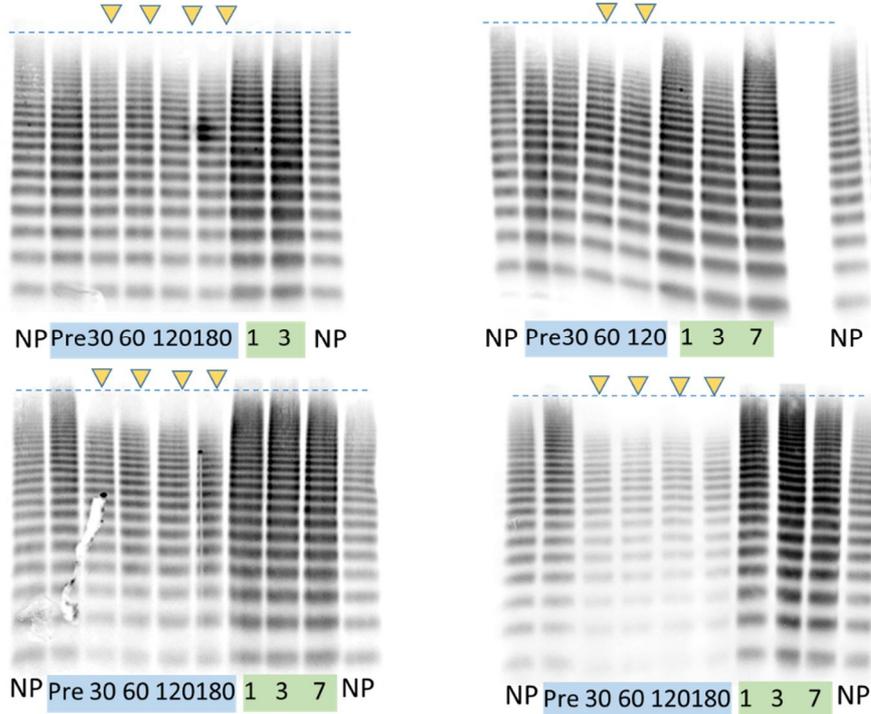


図1 体外循環前、中、後のVWFマルチマー解析

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Shiraishi Yasuyuki, Tachizaki Yuma, Inoue Yusuke, Hayakawa Masaki, Yamada Akihiro, Kayashima Michinori, Matsumoto Masanori, Horiuchi Hisanori, Yambe Tomoyuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Hemolysis and von Willebrand factor degradation in mechanical shuttle shear flow tester	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 111 ~ 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-020-01219-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ito Toshihiro, Minamitani Takeharu, Hayakawa Masaki, Otsubo Ryota, Akiba Hiroki, Tsumoto Kouhei, Matsumoto Masanori, Yasui Teruhito	4. 巻 11
2. 論文標題 Optimization of anti-ADAMTS13 antibodies for the treatment of ADAMTS13-related bleeding disorder in patients receiving circulatory assist device support	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2021
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-01696-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shiraishi Yasuyuki, Tachizaki Yuma, Inoue Yusuke, Hayakawa Masaki, Yamada Akihiro, Kayashima Michinori, Matsumoto Masanori, Horiuchi Hisanori, Yambe Tomoyuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Hemolysis and von Willebrand factor degradation in mechanical shuttle shear flow tester	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Artificial Organs	6. 最初と最後の頁 111-119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-020-01219-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Hayakawa Masaki, Takano Keisuke, Kayashima Michinori, Kasahara Kei, Fukushima Hidetada, Matsumoto Masanori	4. 巻 28
2. 論文標題 Management of a COVID-19 Patient during ECMO: Paying Attention to Acquired von Willebrand Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 396 ~ 401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.58362	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 館崎祐馬, 白石泰之, 井上雄介, 山田昭博, 岩元直樹, 盛田良介, Ahmad Faiz Ibadurrahman, 橋本真登 香, 早川正樹, 萱島道徳, 松本雅則, 堀内久徳, 山家智之	4. 巻 49
2. 論文標題 微細管路系による流体剪断負荷とvon Willebrand factor損傷に関する特性評価の基礎検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 人工臓器	6. 最初と最後の頁 37-37
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 早川 正樹, 松本 雅則	4. 巻 61/7
2. 論文標題 後天性フォンヴィレブランド症候群	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 809-817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計4件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 早川正樹
2. 発表標題 心臓血管外科手術における人工心肺による体外循環中のフォンヴィレブランド因子の動態
3. 学会等名 人工臓器学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 早川正樹
2. 発表標題 後天性フォンヴィレブランド症候群 (AVWS) とその治療に関する基礎・臨床研究について
3. 学会等名 人工心臓と補助循環懇話会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 早川正樹
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症に対する 体外式膜型人工肺治療中に後天性フォンヴィレブランド症候群を呈した一例
3. 学会等名 日本人工臓器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 早川正樹
2. 発表標題 肺血栓栓症と後天性フォンヴィレブランド症候群の関係
3. 学会等名 日本検査血液学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 抗DAMTS13抗体及びその応用	発明者 松本雅則、早川正樹	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-035392	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

#### 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松本 雅則  (Matsumoto Masanori)  (60316081)	奈良県立医科大学・医学部・教授   (24601)	
研究分担者	井上 雄介  (Inoue Yusuke)  (80611079)	旭川医科大学・医学部・准教授   (10107)	

#### 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------