

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：33303

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16460

研究課題名(和文) 肝類洞閉塞性症候群における血小板凝集に着目した新規バイオマーカーの探索

研究課題名(英文) novel biomarkers focusing on platelet aggregation in hepatic sinusoidal obstructive syndrome

研究代表者

宮田 隆司 (MIYATA, Takashi)

金沢医科大学・医学部・講師

研究者番号：60765949

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：薬剤性肝障害である肝類洞閉塞症候群(sinusoidal obstruction syndrome, SOS)のモデルマウスを作製した。薬剤性肝障害モデルマウスでは末梢血の血小板数が有意に低下を認め、肝逸脱酵素、ヒアルロン酸値が有意に上昇し、肝組織で肝障害を認め、血小板関連因子であるPAI-1(plasminogen activator inhibitor)が上昇した。

薬剤性肝障害モデルマウスに抗血小板薬であるcilostazolを投与することにより、末梢血の血小板数、肝逸脱酵素、ヒアルロン酸値の変化を有意に抑制し、肝組織で肝障害の抑制を認め、さらにPAI-1の低下を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、マウスにおける薬剤性SOS肝障害モデルを用いて、SOSの程度とPAI-1値などの相関を調べることで、SOSのバイオマーカーとしての意義を明らかにすることを目的とした。現在、SOSの早期診断、重症度判定、予防・治療の方法は確立されておらず、本研究は、肝臓外科手術の重篤な合併症の一つであるSOSの病態解明につながるると共に、SOSの早期診断や治療法の確立に寄与すると確信する。

研究成果の概要(英文)：Mice model of SOS groups and effected cilostazol were made. Platelet counts significantly decreased in the Mice model of SOS groups compared with those in the control group, and the results of serum AST, ALT, and hyaluronic acid in SOS groups were significantly higher than those in the control group. These changes were significantly suppressed in the model effected by cilostazol.

Histopathological findings showed sinusoidal dilatation and endothelial damage of the central vein in the SOS group, and in the model effected by cilostazol group changes were attenuated. PAI-1 expression was similarly suppressed by cilostazol.

研究分野：肝臓学

キーワード：肝類洞閉塞症候群 血小板 薬剤性肝障害 肝臓外科学

1. 研究開始当初の背景

肝類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome: SOS) は抗癌剤や免疫抑制剤などの薬剤が惹起する重篤な肝障害であり、肝臓外科手術の重篤な合併症の一つである。重症化すると多臓器不全から 80%の致死率とされる重篤な病態であり、我々外科医が抱える大きな問題点である。SOS の早期診断法や重症度判定に有用なバイオマーカーの確立は、抗がん剤治療の増加が予想される今後の医療において急務であり、重要性の高い研究課題である。SOS は、肝類洞 (血管) 内皮細胞障害や、肝中心静脈閉塞に伴う循環障害性肝障害と、それらに由来する門脈圧亢進症や脾腫などを呈するが、その発生メカニズムは未だ不明なところが多い。SOS は、代表的な凝固異常症の一つであり、薬剤などにより障害を受けた類洞内皮由来の組織因子が凝固活性化の主役と報告されている。しかし、SOS に関連した病態をより早期に把握し、様々な合併症に対応するための、有用なバイオマーカーは見つかっていない。

代表者は、抗血小板薬 cilostazol で SOS を抑制すると、SOS が改善すると共に血漿 PAI-1 値も低下することを報告した (Miyata et al. J Gastroenterol Hepatol. 2018)。以上より、SOS 発生過程で血小板が病的に増加する過程において、血小板関連因子の一つである PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) の発現が変化することが予想され、PAI-1 が、SOS の病勢を反映するバイオマーカーとして使用できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究は、マウスにおける薬剤性 SOS 肝障害モデルを用いて、SOS の程度と、血漿 HMGB1, PAI-1 値、肝組織での HMGB1, PAI-1 産生量との相関を調べることで、SOS のバイオマーカーとしての HMGB1, PAI-1 の意義を明らかにすることを目的とする。本研究は、肝臓外科手術の重篤な合併症の一つである SOS の病態解明につながると共に、SOS の早期診断、治療法の確立に道を開くことが期待され、肝臓外科手術の成績向上に大きく寄与すると確信する。

3. 研究の方法

薬剤性 SOS 肝障害マウスモデルを用い、血漿中の血管内皮細胞由来因子、血小板関連因子濃度を測定するとともに、肝組織でのこれらの因子、CD34、P-selectin、cleaved caspase-3 のタンパク発現解析は免疫組織染色や Western blotting によって行い、遺伝子発現解析は Real time RT-PCR で調べる。マウスに投与する薬剤量を変えることで SOS の程度を調節する。SOS の程度は、末梢血の血小板数、白血球数、好中球数、肝酵素値 (AST、ALT)、ヒアルロン酸値等と、肝組織標本での肝障害程度で決定する。

同マウスモデルに抗血小板薬を使用することで、肝障害が抑制されるか否か、またこれに伴いバイオマーカー候補因子の発現量が下がるか否かを調べる。

臨床症例において、SOS の程度とバイオマーカー候補因子の発現量との間に相関があるか否かを調べる。

4．研究成果

薬剤性肝障害である肝類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome, SOS) のモデルマウスを作製した。薬剤性肝障害モデルマウスでは末梢血の血小板数が有意に低下を認め、肝逸脱酵素、ヒアルロン酸値が有意に上昇し、肝組織で肝障害を認め、血小板関連因子である PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) が上昇した。

薬剤性肝障害モデルマウスに抗血小板薬である cilostazol を投与することにより、末梢血の血小板数、肝逸脱酵素、ヒアルロン酸値の変化を有意に抑制し、肝組織で肝障害の抑制を認め、さらに PAI-1 の低下を認めた。

また臨床症例において、SOS と脾臓容積、またヒアルロン酸との相関関係を確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 TAKASHI MIYATA	4. 巻 2
2. 論文標題 Hyaluronic Acid May Be a Predictive Biomarker for Thrombocytopenia and Liver Dysfunction After Oxaliplatin-based Chemotherapy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 CANCER DIAGNOSIS & PROGNOSIS	6. 最初と最後の頁 15-24
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/cdp.10071.	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 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮田隆司
2. 発表標題 大腸癌術後補助療法Oxaliplatinによる血小板減少と肝機能障害とヒアルロン酸の関連
3. 学会等名 第122回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮田隆司
2. 発表標題 大腸癌術後補助療法Oxaliplatinによる血小板減少また肝機能障害と脾臓体積変化またヒアルロン酸推移の関連
3. 学会等名 第58回 日本肝臓学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮田隆司
2. 発表標題 Oxaliplatinによる大腸癌術後補助療法後の 脾臓体積変化と血小板や肝機能変化の関連
3. 学会等名 第83回 日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮田隆司
2. 発表標題 肝細胞癌切除後の治療成績と血小板分布幅を含んだ術前栄養指標の検討
3. 学会等名 第78回 日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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

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