

論文審査の要旨

報告番号	総研第 683 号	学位申請者	向原 公介
審査委員	主査	大石 充	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	榎田 英樹	副査 林 敬人
	副査	山下 勝	副査 武田 泰生

Evaluation of VEGF-A in platelet and microRNA-126 in serum after coronary artery bypass grafting

(冠動脈バイパス術後における血小板中 VEGF-A と血清中 microRNA-126 の解析)

冠動脈バイパス術 (CABG) は重症冠動脈病変に対する標準術式である。重症冠動脈病変の背景には内皮傷害があり、更にその背景には様々な動脈硬化性疾患が存在している。それ故に術後に動脈硬化性疾患に関連した合併症が発生することがある。CABG には人工心肺使用下に血管吻合を行う conventional CABG (CCAB) と人工心肺を使用せずに血管吻合を行う off-pump CABG (OPCAB) の 2 通りの方法があり、CCAB では人工心肺の使用によって血小板が消費されることが報告されている。また、術後に抗血小板薬を内服することが患者の予後を改善することが報告されているが、CABG 術後において血小板数の変化に及ぼす因子や血小板形質に関する報告はない。学位申請者らは Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) と microRNA-126 (miR-126) に着目し、冠動脈バイパス患者において血小板数の変動、血小板数の変化に影響を及ぼす因子として Interleukin-6 (IL-6) と Thrombopoietin (TPO)、血小板中 VEGF-A、血清中 miR-126 を解析し、臨床背景、合併症との関連性を検討した。2013 年 7 月から 2014 年 5 月までの間に、単独冠動脈バイパスを行った 94 例のなかで、血液透析患者、肝硬変患者と周術期血小板輸血を要した患者を除外した 67 例を対象とした。術前、手術直後、術後 1 日目、術後 3 日目、術後 7 日目、術後 14 日目、術後 21 日目、術後 28 日目の採血検体を用いて解析を行い、糖尿病や末梢動脈疾患 (PAD) 等の臨床背景、術後創傷治癒遅延、術後呼吸不全等の合併症との関連性を検討した。

その結果、本研究では以下の知見が明らかにされた。

- 1) 術後の血小板数は OPCAB 群と比較して CCAB 群で有意に減少を認めた。手術直後に IL-6 が上昇し、その後の TPO の増加から術後 3 日目に平均血小板容積と大型血小板比が増加し、血小板数は術後 14 日目に最大となった。
- 2) 血小板中 VEGF-A は血清中 VEGF-A より早い時期に変動し、血清中 VEGF-A は血小板数の増加に合わせて増加し、術後 14 日目に最大となった。
- 3) PAD 群と創傷治癒遅延群は対照群と比較して術後 7 日目の血小板中 VEGF-A は有意に増加していた。
- 4) PAD 群と創傷治癒遅延群、呼吸不全群は対照群と比較して術後 7 日目の血小板中 miR-126 に有意差は認めなかったが、血清中 miR-126 は有意に低下していた。

幼弱な血小板は平均血小板容積が大きく、活性も高いことが報告されている。本研究の結果より術後 3 日目に血小板活性は最も高くなることが明らかとなり、術後 3 日以内に抗血小板薬を内服した方が良いと考えられた。また、術後創傷治癒遅延、術後呼吸不全に血小板中 VEGF-A と血清中 miR-126 が関連している可能性が示唆された。特に PAD のような高度内皮機能傷害がある場合、血清中 miR-126 の減少が骨髄巨核球における血小板中 VEGF-A 産生に影響を及ぼしている可能性が示唆された。内皮機能傷害を有する状況での CABG において血清中 miR-126 と血小板中 VEGF-A が変動し、更に合併症と関連している可能性がある点は非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。