

# 学位論文審査結果の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 呼吸器内科学分野	氏 名	鶴賀 <sup>つるが</sup> 龍樹 <sup>たつき</sup>
審 査 委 員	主 査 鈴木 圭 副 査 後藤 英仁 副 査 田辺 正樹		

(学位論文審査結果の要旨)

Role of microbiota-derived corisin in coagulation activation during SARS-CoV-2 infection

【主論文審査結果の要旨】

著者らは論文において下記の内容を述べている。

背景：新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の感染によるが、その重症化、死亡の主な要因の一つは凝固亢進である。COVID-19 の凝固亢進は、深部静脈血栓症、血栓塞栓性合併症、びまん性血管内凝固を引き起こす。また、微生物叢の変動は COVID-19 の臨床経過に影響を及ぼすことが報告されているが、COVID-19 の凝固障害における微生物叢の役割は十分に理解されていない。

目的：本研究では、微生物叢由来のアポトーシス誘導ペプチド、コリシンが SARS-CoV-2 感染時の凝固系の活性化に関与しているという仮説を検証した。

方法：COVID-19 の症状で受診した 47 名の患者について検討を行った。また、SARS-CoV-2 組換えスパイクタンパクを用いたマウスの急性肺損傷モデルを使用して、コリシンの凝固系、炎症に及ぼす影響を調べた。さらに、A549 肺胞上皮細胞、THP-1 単球細胞、およびヒト臍帯静脈内皮細胞を使用して、コリシンの凝血促進活性と抗凝血活性を in vitro で評価した。

結果：COVID-19 患者は、健康な対照群と比較して、コリシン、トロンビン-アンチトロンビン複合体、D-ダイマー、腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、単球走化性タンパク質-1 (MCP-1) の血中レベルが有意に高く、遊離プロテイン S のレベルが低下していた。トロンビン-アンチトロンビン複合体、D-ダイマー、コリシンのレベルは有意に相関していた。モノクローナル抗コリシン中和抗体は、SARS-CoV-2 スパイクタンパク質関連急性肺損傷マウスモデルにおいて炎症反応と凝固系の活性化を有意に阻害し、コリシンとトロンビン-アンチトロンビン複合体のレベルは有意に相関してい

た。In vitro 実験では、コリシンによって上皮細胞、内皮細胞、単球細胞における組織因子活性が上昇し、トロンボモジュリンの抗凝固活性が低下することが示された。

結論：微生物由来のコリシンは SARS-CoV-2 感染中に有意に増加し、凝固系の活性化と相関しており、コリシンは上皮細胞、内皮細胞、単球細胞の凝血促進活性を直接的に増加させる可能性が示された。

以上、本論文は、コリシンが COVID-19 における凝固亢進の要因となることを初めて示したものであり、学術上極めて有益であり、学位論文として価値あるものと認めた。

Journal of Thrombosis and Haemostasis

Published: 5 March 2024

doi: 10.1016/j.jtha.2024.02.014

Tatsuki Tsuruga | Hajime Fujimoto | Taro Yasuma | Corina N.  
D'Alessandro-Gabazza | Masaaki Toda | Toshiyuki Ito | Atsushi Tomaru |  
Haruko Saiki | Tomohito Okano | Manal A.B. Alhawsawi | Atsuro Takeshita  
| Kota Nishihama | Reoto Takei | Yasuhiro Kondoh | Isaac Cann | Esteban  
C. Gabazza | Tetsu Kobayashi