**三医会賞（医学研究部門）**

氏名（年齢）　栗山　直久（４７歳）

所属・職名　　三重大学医学部附属病院　肝胆膵・移植外科　准教授

**受賞の感想と今後の抱負**

　三医会賞という、名誉ある賞をいただき、大変光栄に存じます。これもひとえにこれまで指導してくださった諸先生方、私とともに研究を行ってくれた大学院生の先生方、また暖かく研究を支援してくださった肝胆膵・移植外科のスタッフの皆様方のおかげと感謝しております。今後は、基礎研究で得た知見を臨床に応用（bench to bedside）し、臨床で得た疑問を基礎研究で解明する(bedside to bench)、双方向のリサーチマインドを持った医師の育成を目指し、1人でも多くの患者様のお役に立てるよう、より一掃の努力を重ねる所存です。

**医学研究テーマ**

「肝虚血再灌流障害における凝固・炎症メカニズムの解明とその臨床応用 -From bench to bedside-」

**研究の概要と将来展望**

　三重大学肝胆膵・移植外科では、2002年から上本伸二教授（現滋賀医科大学学長）のもと生体肝移植が行われており、その基礎研究として、2005年から私が肝虚血再灌流障害(IRI)の研究を開始しました。当初はIRIにおける血管内皮細胞障害が、炎症と凝固反応をともに惹起することに注目し、分子病態学講座（鈴木宏治名誉教授）の協力のもと、凝固第ⅤaとⅧa因子を分解し抗凝固作用を発揮する活性化プロテインC(APC)について研究を行いました。その最初の成果として2009年にラット肝IRIモデルを用いてAPCの細胞保護効果を報告しました。翌年にはラット20%過小グラフト肝移植モデルを用いて、臓器灌流保存液中にAPCを加えることにより、生存率向上と肝障害の軽減を図ることが出来ました。その機序は移植直後の肝微小末梢循環の改善であることを突き止め、それには血管収縮因子(ET-1)と、血管拡張因子(NO)を産生しているiNOSとeNOSのバランスが重要であると報告しました（論文１）。

　2009年1月〜2011年3月まで、伊佐地秀司教授（現三重大学医学部附属病院長）の計らいによって米国UCLA Dumont移植センター(Ana J Coito教授)に留学する機会を頂きました。そこでは肝IRIにおける細胞外マトリックスであるTenascin-CやMMP-9の研究を行い、それらと肝IRIの関係を解明し、その結果が高く評価されInternational Liver Transplant SocietyのVanguard Awardを受賞することが出来ました（論文２）。また脂肪肝におけるIRIについての研究も併せて行っており、帰国後、この知見をもとにマウス脂肪肝IRIモデルに対して、APCを投与することによって、エネルギー代謝に関連するAMPK活性が上昇し、細胞内ATPが増加され、肝細胞の生存率を向上させると報告しました（Matsuda A, Kuriyama N et al. Biomed Res Int. 2015）。

　次に臨床応用に向けて、APCの出血リスクをどのように制御するかが課題となり、2014年から**APC伝達経路**に注目しました。APCは血管内皮の受容体に結合し、Protease activated receptor-1(PAR-1)を活性化します。その刺激によってsphingosine-1-phosphate(S1P)が細胞外に遊離し、その細胞膜受容体1(S1PR1)が活性化され、細胞保護効果を発揮することが報告されており、PAR-1とS1PR1の研究を開始しました（概略参照）。

　PAR-1活性化には、APCによるβ-arrestin-2経路を介する細胞保護作用と、ThrombinによるG protein経路を介する炎症作用が存在します。最初にpeptideによってcleavage site Arg46を活性化させる実験を行うも、細胞保護効果は得られませんでした。しかしPAR-1 antagonistでPAR-1を抑制したところ、アポトーシスを抑制することを認めました(論文4)。またS1PR1 agonistにてSIPR1を活性化することで、内皮細胞の安定性を高めていることも発見しました（論文3)。

　2019年からはPAR1の上流であり、内皮細胞障害から組織因子(TF)が誘導され、FXaを介してThrombin活性に至る**TF-FXa-Thrombin経路**について研究を行っています。まず直接Thrombin阻害作用を有するDabigatran etexilateを投与したところ、肝IRIに対して細胞保護効果を有するTMが誘導され、それが細胞障害性のHMGB1を阻害することで、抗凝固作用のみならず、細胞保護作用を示すことを明らかにしました（論文５)。現在は、肝IRIにおけるFXaとTFの作用機序を前田光貴大学院生と研究しています(概略参照）。

肝IRIにおける炎症と凝固反応のクロストークに関する研究成果は、近年注目されている発癌や癌の転移再発における炎症と凝固反応の作用機序解明においても応用可能で、本研究の意義はさらに高まる可能性があります。

**本研究に関する代表的な原書学術論文（５編）**

1. Kuriyama N, Isaji S, Hamada T, Kishiwada M, Ohsawa I, Usui M, Sakurai H, Tabata M, Hayashi T, Suzuki K. The cytoprotective effects of addition of activated protein C into preservation solution on small-for-size grafts in rats. Liver Transpl. 16:1-11,2010 （IF=5.799, CI=32回）
2. Kuriyama N, Duarte S, Hamada T, Busuttil RW, Coito AJ. Tenascin-C: a novel mediator of hepatic ischemia and reperfusion injury. Hepatology. 54:2125-36,2011 (International Liver Transplant Society 2012, Vanguard Award受賞論文, IF=17.425, CI=55回）
3. Ito T, Kuriyama N, Kato H, Matsuda A, Mizuno S, Usui M, Sakurai H, Isaji S. Sinusoidal protection by sphingosine-1-phosphate receptor 1 agonist in liver ischemia-reperfusion injury. J Surg Res. 222:139-152,2018（IF=2.192, CI=9回）
4. Noguchi D, Kuriyama N, Ito T, Fujii T, Kato H, Mizuno S, Sakurai H, Isaji S. Antiapoptotic Effect by PAR-1 Antagonist Protects Mouse Liver Against Ischemia-Reperfusion Injury. J Surg Res. 246:568-583,2020 (IF=2.192, CI=3回)
5. Noguchi D, Kuriyama N, Hibi T, Maeda K, Shinkai T, Gyoten K, Hayasaki A, Fujii T, Iizawa Y, Tanemura A, Murata Y, Kishiwada M, Sakurai H, Mizuno S. The Impact of Dabigatran Treatment on Sinusoidal Protection Against Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury in Mice. Liver Transpl. 27:363-384,2021　(IF=5.799, CI=5回)

**略　歴**

1999年3月　三重大学医学部卒業

1999年6月 三重大学医学部附属病院　医員（旧第一外科：研修医）

2001年4月　市立伊勢総合病院 外科　医員

2004年9月　尾鷲総合病院 外科　医員

2005年4月 三重大学大学院 医学研究科 博士課程　入学

2009年3月　同上　修了

2009年1月　カリフォルニア州立大学ロサンゼルス校 visiting assistant researcher

2011年4月　三重大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科　助教

2014年4月　三重大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科　講師

2018年1月　尾鷲総合病院　外科部長（１年間在籍出向）

2021年7月　三重大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科　准教授

**専門分野**

（基礎）肝虚血再灌流障害（臨床）肝胆膵外科学、低侵襲肝胆膵外科学

**医学博士、専門医資格など**

医学博士（2009年3月三重大学）

外科専門医・指導医、消化器外科専門医・指導医、消化器病専門医・病指導医、肝臓専門医、内視鏡外科技術認定医、肝胆膵外科高度技能専門医、膵臓指導医、移植認定医、胆道指導医、Da Vinci Console Surgeon Certificate

日本肝胆膵外科学会評議員、日本内視鏡外科学会評議員、日本消化器病学会東海支部評議員、東海外科評議員

**受賞歴**

2009年 American Transplant Congress 2009, Distinguished Poster受賞

2010年　Longmire Surgical Award受賞

2011年　Joint International Congress of ITS, ELIA, & LICGE Young Investigator Award受賞

2012年 International Liver Transplant Society 2012, Vanguard Award受賞

2012年 第43回日本膵臓学会　会長賞受賞

2015年 膵臓病研究奨励賞

2019年 日本胆道学会賞