

論文内容の要旨

報告番号	空欄	氏名	松成 泰典
Functional characterization of tissue factor in von Willebrand factor-dependent thrombus formation under whole blood flow conditions			
全血流動下でのフォンビルブランド因子依存性血栓形成における組織因子の機能特性			

論文内容の要旨

粘着タンパクであるフォン・ウィルブランド因子(VWF)は、高ずり応力下の血液流動下で血小板の粘着と凝集に重要な役割を果たしています。そのような血小板凝集は組織要因(TF)によって引き起こされるフィブリン生成によって増強されます。しかし、血流状況の下でVWF依存性な血栓形成でTFの機能的な役割についてはほとんどわかっていません。

したがって、我々はin vitroパーフュージョンチャンバーシステムを使用して、様々なずり応力下で全血流動下でガラスプレート上に固相化されたVWFの上でおこる血栓形成におけるTFの機能を評価しました。そしてそれが好中球カテプシンGやエラスターゼといった炎症性プロテアーゼによって修飾されるかどうかを検討しました。さらに、血液中にTFを混和することにより、可溶性TFが血栓形成にどのように影響するかも検討しました。

血栓形成の評価は、蛍光標識した血小板をリアルタイムに光学顕微鏡で観察することにより、単位面積当たりの血小板の表面占有率と血栓の体積を計測すること、またフィブリンとフィブリノゲンを免疫染色することによりフィブリン・フィブリノゲン比をもとめ、フィブリン生成がどのくらい亢進しているかを基に行いました。

固相化されたTFは、低ずり応力、高ずり応力どちらの条件下でも血栓内のフィブリン形成を促進しましたが、特に高ずり応力下でのフィブリン生成を有意に促進しました。

一方で、サンプル血添加された可溶性TFはフィブリン生成に関しては実験の再現性が悪く、各群に有意な差を認めませんでした。次に血液流路の閉塞実験を行ったところ、可溶性TFの濃度依存性に流路の閉塞時間は有意に短くなりました。

好中性カテプシンGとエラスターゼはガラスプレート上に固相化されたVWF-TF複合体の上で血栓内のフィブリン生成を有意に促進しました。

そして、そのような全部の血流状況の下でVWF/TF依存性血栓形成は白血球によって促進されるという関係が示唆されました。

我々の結果は全血流動下でVWFとTFの機能的な関連を示しています。そのような条件下では、VWFに固相化されたTFは生理的な壁血栓形成に協奏的に働くと推測されます。

それとは逆に重症細菌感染症に起因する敗血症で見られるように、好中球が活性化された結果、可溶性TFが大量に血管内に放出されることは、過凝固となり、病的な血栓形成に関係しているかもしれません。