

アテローム性動脈硬化症進行に対する長期トロンビン阻害の自発的線溶活性について

◎三田 朋秀¹⁾、兵頭 香苗²⁾、山下 勉²⁾
神戸学院大学栄養学研究科¹⁾、神戸学院大学²⁾

[目的]

アテローム性動脈硬化症進展に伴う血栓溶解能について詳細は明らかではない。線溶活性の動態を把握する事は、アテローム性動脈硬化症による心疾患や脳血管疾患における血栓溶解療法並びに、病態の解析に重要である。本研究は、長期に渡るトロンビン阻害が、自発的な線溶活性にどのように影響するか、*apoE*^{-/-}・*LDLR*^{-/-}ダブルノックアウトマウス(DK マウス)を対象に検討した。

[方法]

DK マウスにトロンビン阻害剤を添加又は、非添加餌CMFを18週間与えた。動脈硬化進展度は血管の面積に対する硬化部面積の割合で評価した。血栓溶解能測定は、インビボの実験的血栓溶解モデルとしてHe-Neレーザー惹起血栓形成モデルを精巣挙筋走行血管に応用し用いた。血漿中のPAI-1濃度の測定はELISA法により定量した。上行大動脈、腕頭動脈、左鎖骨下動脈、大動脈弁を切り出し、ブラーク近傍に発現する種々タンパク質を免疫組織化学染色法にて測定した。

[結果及び考察]

トロンビン阻害剤投与群においてアテローム性動脈硬化症の進展が抑制された。この抑制は、MMP-9、VEGFの著明な発現低下を伴っており、トロンビンがこれら発現に関わり、同時に動脈硬化発症進展の重要な因子であることを示唆する成績と考えられた。インビボにおける血栓溶解能は、トロンビン阻害剤投与群がプラセボ群に比較して有意に亢進した。しかし、アテローム性動脈硬化症の進展に伴うブラーク部位でのt-PAの発現は、両群間に差がなかったことから、トロンビンは直接t-PA発現に関与しないと考えられた。一方、PAI-1、TAFI発現は、アテローム性動脈硬化症の進展に伴い発現亢進を認め、トロンビン阻害剤投与群では、この阻害物質発現が著明に抑制された。これは、PAI-1、TAFI発現にトロンビンが関与することを示していると考えられた。これら成績から、アテローム性動脈硬化症の進展にトロンビンが関与していること、さらにトロンビン阻害がPAI-1、TAFIの発現を抑制したことにより自発的線溶活性が亢進した要因と結論された。