

論文内容の要旨

氏名	森本 真未
Involvement of monocyte-derived extracellular vesicle-associated tissue factor activity in convallatoxin-induced hypercoagulability (和訳) コンバラトキシンによる凝固亢進における単球由来組織因子陽性細胞外小胞の関与	

論文内容の要旨

〔目的〕 convallatoxin (CNT) はスズランに含まれる主要な強心配糖体で、心臓に対する作用のほか多彩な中毒症状を呈する。なかでも、血液凝固異常を引き起こすことが経験的に知られているが、その機序についてはいまだに解明されていない。我々はこれまでの研究で、CNT は血管内皮細胞における組織因子 (tissue factor; TF) の発現を誘導することを明らかにした。TF は血液凝固反応を始動させる外因系凝固因子であり、炎症状態等では TF 陽性細胞外小胞 (EV-TF) の形で体内に放出され、凝固を促進させると知られている。本研究では、CNT が血管内皮細胞だけではなく、血液の構成成分に直接影響を及ぼしているのではないかとの仮説を立てた。血管内皮細胞の影響を排除するために、採血した全血に対する CNT の凝固亢進作用を検討した。さらに、主要な TF 産生細胞である単球における TF 発現に及ぼす影響についても検討した。

〔方法〕 各種濃度の CNT を添加したクエン酸加全血を 4 時間インキュベート後に血漿を分離し、EV-TF 活性を測定した。rotational thromboelastometry (ROTEM) を用いて、CNT を添加した全血における凝固時間を計測した。また、分離血漿のトロンビン・アンチトロンビン III 複合体 (TAT) を ELISA 法で測定した。さらに、ヒト単球性白血病細胞株 (THP-1) を用いて CNT による TF 誘導効果を検討した。一部の実験では MEK 阻害剤である PD98059 を用いて、CNT による TF 産生における MAPK 経路の関与について検討した。〔結果および考察〕 CNT は全血における EV-TF 活性を濃度依存性に増大し、ROTEM での凝固時間を短縮した。CNT は TAT を増加させ、トロンビン産生を亢進させることが示された。さらに CNT は THP-1 において TF mRNA の発現を増大させ、MAPK のリン酸化を促進し、培養上清中の EV-TF を増加させた。これらの効果は PD98059 の前処理により抑制されることが確認でき、CNT による TF 産生は MAPK 経路を介することが示された。〔結論〕 CNT は、単球における TF の発現を亢進させることで、血液凝固を亢進させると考えられる。