

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	中 橋 浩 康
主 論 文 題 目 :				
糖尿病における血栓形成性と血管内皮遺伝子発現に関する研究				
(内容の要旨)				
<p>糖尿病における血栓性合併症の発症リスクの高さは、大規模臨床試験などによって明らかにされている。しかし、その機序は未だ不明な点が多く、組織、細胞、分子レベルでの解明が急務である。糖尿病における高血糖状態は、血液レオロジー異常や血管内皮機能障害を引き起し、血栓症や動脈硬化症を発症・進展させる。しかし、これらの発症・進展機序は高血糖に基づく二次的な変化であり、血行力学的応力の側面からも議論する必要がある。そこで本研究では、糖尿病における血栓形成性を血行力学的応力の観点から解析することを目的とした。本研究では、まず、光化学反応刺激による血栓モデルを用いて糖尿病ラットの血栓形成性を検討した。その結果、正常ラットに比し、糖尿病ラットにおいて有意に血栓形成時間が減少し、血栓形成性の亢進が認められた。また、血栓形成部位を電子顕微鏡で観察した結果、血小板と血管内皮細胞から構成されていたことより、糖尿病における血栓形成性の亢進には血小板と血管内皮細胞がキーファクターであることが示された。糖尿病における血小板凝集能の亢進は、血管内において病的な血栓の形成を誘発し、血栓性合併症と密接に関与している。よって次に、レーザ散乱粒子計測法を用いて糖尿病患者における血小板凝集能を測定した。その結果、健常者に比し、糖尿病患者において血小板凝集能が亢進していることが示された。ここで、糖尿病の血栓形成性亢進におけるもう一つのキーファクターである血管内皮細胞に着目し検討を進めていく上で、生体内において血管内皮細胞が曝されている血流と血圧という血行力学的応力は、最大限考慮すべき実験条件である。よって次に、培養血管内皮細胞に生体内血管レベルと同等の流れと圧力を同時負荷かつ独立制御可能な拍動性灌流装置を開発した。また、同装置の有効性を示すために、培養血管内皮細胞に圧力だけの単独応力と流れと圧力の複合応力を負荷し、細胞状態を検討した。その結果、単独応力負荷よりも、複合応力負荷の方が、細胞同士の接着が良いことが示された。最後に、培養血管内皮細胞の血栓形成関連遺伝子発現における高血糖と複合応力の影響を検討した。その結果、高血糖負荷または複合応力負荷のみによる遺伝子発現よりも、高血糖と複合応力を同時に負荷した場合の方がより遺伝子発現が促進された。以上、本研究の結果より、糖尿病における血栓症や動脈硬化症の発症や進展機序には、血行力学的応力が重要な影響を及ぼすことが推測される。本研究の展望として、本研究で開発した拍動性灌流装置は、培養細胞を用いた実験だけでなく、摘出血管を用いた実験にも応用が可能である。一方、本装置を改良することで、伸展張力の考慮、圧力・流れ波形の複雑化など、より生体内環境に近づけることによってより精細な生体内情報を本装置で再現することが可能である。本装置は血管研究における有用なツールとなり、血管機能の解明のみならず、病態発症や伸展機序の解明に寄与することが期待できる。</p>				