



Pre-administration of a carboxypeptidase inhibitor enhances plasminogen accumulation and thrombolysis after tPA infusion: Demonstration by real-time intravital imaging analysis of microthrombi in mice

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Mathews, Nitty Skariah メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/00004120">http://hdl.handle.net/10271/00004120</a>

## 論文審査の結果の要旨

心筋梗塞や脳梗塞など血栓性疾患の急性期には、遺伝子組み換え型組織プラスミノゲン活性化因子 (rt-PA) による薬物治療が行われている。rt-PA は、プラスミノゲン (Glu-plg) を活性化してフィブリンを分解し血栓を溶解するが、治療可能時間域が狭く、副作用として出血が起こりやすいという問題がある。フィブリン溶解は、トロンビン活性化線溶抑制因子 (TAFI) によって調節されており、近年、新しい血栓溶解剤として TAFI 阻害剤の研究が進められている。TAFI は、血漿プロカルボキシペプチダーゼ B と同一酵素で、ジャガイモ塊茎に存在する potato tubular carboxypeptidase inhibitor (PTCI) は、活性化 TAFI (TAFIa) 阻害剤である。本研究は、PTCI の Glu-plg 集積に対する役割と rt-PA を介する血栓溶解への影響を、*in vivo* で動的に可視化して解析することを目的とした。

緑色蛍光タンパク質 (GFP) を発現するマウスの腸管膜静脈内皮をレーザー光で傷害して微小血栓を生成し、蛍光色素でラベルした Glu-plg の集積と血栓生成・溶解の過程を、二光子顕微鏡を用いてリアルタイムで観察し、蛍光強度で定量的に評価した。

Glu-plg はフィブリン形成と同部位の血栓の中央部に集積し、レーザー光照射前に PTCI を投与した場合は、その集積は増強された。レーザー光照射後の rt-PA 投与は、血栓中の Glu-plg を効果的に活性化して血栓溶解を促進した。PTCI と rt-PA の同時投与は、rt-PA の単独投与と比較して血栓溶解に有意な効果の増強をもたらさなかった。一方、rt-PA 投与よりも前の早期に PTCI を投与した場合は、Glu-plg の蛍光強度がピークに達するまでの時間と血栓がほぼ完全に溶解するまでの時間は有意に短縮されたが、PTCI 単独投与では血栓の自然溶解は生じなかった。以上より、超急性期における PTCI の前投与が rt-PA 療法の効果を高める可能性が示唆された。

審査委員会では、初めて生体で PTCI の血栓に対する効果を光学的手法で可視化し、TAFIa 阻害剤の血栓溶解・血栓予防における補助薬としての可能性を見出したことを高く評価した。

以上により、本論文は博士 (光医工学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	星	詳子	副査	川田	善正
	副査	谷	重喜	副査	岩城	孝行