



Visualization of domain- and concentration-dependent impact of thrombomodulin on differential regulation of coagulation and fibrinolysis

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2023-03-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 望月, 里依奈 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004330

論文審査の結果の要旨

トロンボモジュリン (TM) は血管内皮細胞上に発現する一本鎖糖タンパク質であり、凝固と線溶の両反応系を修飾する重要分子である。しかし、TM 結合トロンビンが、どのようなバランスで凝固・線溶の両反応系を阻害しているかは明らかではない。そこで、ヒト血小板血漿を用いて凝固・線溶反応を惹起し、その過程において異なるドメインを有する TM の作用を検討した。本研究は浜松医科大学の医の倫理委員会の承認 (No. 16-286) を得て実施した。TM の細胞外ドメインである D1-3 (D123)、プロテイン C とトロンビン活性化線維素溶解抑制因子 (TAFI) の活性化能を有する EGF 3-6 (E3456)、プロテイン C の活性化能のみを有する EGF 4-6 (E456) を用いた。フィブリン網形成と溶解に伴う濁度変化により、凝固時間と溶解時間を測定した。凝固時間は D123、E3456、E456 のいずれも低濃度では変化を認めず、最大濃度のみで延長した。溶解時間は D123、E3456 の低濃度から延長した。活性化 TAFI 阻害薬の添加にて、TM 変異体の有無に関わらず溶解時間は同程度まで短縮した。フィブリン網の形成と溶解反応を共焦点レーザー走査顕微鏡にて可視化した。溶解直前には高密度フィブリン網にプラスミノゲンの集積増強が先行し、溶解域を拡大させた。プラスミノゲン集積時間は、D123、E3456 で著明に延長した。いずれの延長効果も活性化 TAFI 阻害薬にて消失した。これらの結果から、活性化血小板により増強する凝固反応によって増幅生成されたトロンビンは、高濃度の TM 存在下では凝固反応を抑制する一方で、より低濃度において TAFI の活性化により抗線溶作用を示したと思われた。

審査委員会では、TM は濃度のちがいにより、抗凝固作用あるいは抗線溶作用が生じることを示した点を高く評価した。

以上により、本論文は博士 (医学) 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 梅村 和夫

副査 吉野 篤人

副査 小野 孝明