

## 論文の内容の要旨

### 論文題目

**ROLE OF CYSTEINYL LEUKOTRIENES AND THEIR  
RECEPTORS: HEMOSTASIS & THROMBOSIS**

### 和訳

**血栓、止血におけるシステイニルロイコトリエンの役割**

東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻

指導教員 齊藤延人 教授

東京大学大学院医学系研究科 分子細胞生物学専攻

委託先指導教員 清水孝雄 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成17年4月入学

医学博士課程

脳神経医学専攻

伊藤 明博

日本において、脳卒中が原因とされる死亡者数は年間約 121,000 人にのぼり、死亡原因の第3位となっている（厚生労働省 平成21年人口動態統計の年間推計）。また、心臓血管疾患を含めれば、血管障害による死亡または後遺障害は、さらに大きな割合を占めると考えられる。

近年、遺伝学的解析により、心筋梗塞、脳梗塞の関連遺伝子が同定され、5-リポオキシゲナーゼ/ロイコトリエン経路が血管障害に重要であるとの報告がなされてきているが、ロイコトリエンの閉塞性血管障害における役割は、未だ解明されていないのが現状である。ロイコトリエンは炎症反応に関与する脂質メディエーターの一つであり、アラキドン酸から 5-リポオキシゲナーゼ経路を介して合成され、ディハイドロロイコトリエン (LTB<sub>4</sub>)、システイニルロイコトリエン (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>) に分類される。また、その受容体は G 蛋白質共役型受容体であり、LTB<sub>4</sub> をリガンドとする受容体としては LTB<sub>4</sub> receptor type1 (BLT1)と LTB<sub>4</sub> receptor type2 (BLT2)、システイニルロイコトリエンに対する受容体としては cysteinyl leukotriene receptor type 1 (CysLT1)と cysteinyl leukotriene receptor type 2 (CysLT2) が知られている。

本研究では、ロイコトリエンと閉塞性血管障害との関係を明らかにするために、まず、新しいマウス血栓形成モデルを作成し、ロイコトリエン類をマウスの血管(中大脳動脈)に塗布、浸透させることにより、その血栓形成能を評価した。その結果、LTC<sub>4</sub> に高い血栓形成能があることが示された。また、マウスにおける血小板凝集能を評価したところ、LTC<sub>4</sub> の単独投与により強い血小板凝

集が誘発されることが示された。マウス血小板では CysLT2 が高く発現しており、CysLT1 の発現は認められなかった。Cyslt2 ノックアウトマウスから採取した血小板では LTC4 による血小板凝集は誘発されず、CysLT1/CysLT2 拮抗薬である pranlukast にて、LTC4 による血小板凝集が濃度依存的に抑制されることより、LTC4 による血小板凝集は CysLT2 を介した細胞内シグナル伝達により誘発されることが示唆された。さらに、CysLT2 受容体以下のシグナルについては、環状 AMP の低下により血小板凝集作用を引き起こす可能性が示された。また、マウス tail bleeding モデルにて生体内における血栓形成、止血機能を評価したところ、Cyslt2 ノックアウトマウスでは、出血時間が亢進する傾向にあり、マウス生体内において、LTC4/CysLT2 経路が血栓形成、止血過程に関与することが示唆された。

また、動脈硬化が脳梗塞、心血管疾患のリスクファクターであることはよく知られており、ロイコトリエン合成経路に関わる酵素や受容体が、動脈硬化巢に発現していることも知られている。CysLT2 が動脈硬化の進行に及ぼす影響を評価するため、我々は *ApoE/Cyslt2* ダブルノックアウトマウスを用いた動脈硬化モ

デルを作成し、その影響を評価したが、動脈硬化とCysLT2との関与を示唆する結果は得られなかった。

以上の研究知見により、システイニルロイコトリエンの血小板凝集を介した血栓、止血における役割が病態生理学的に示され、また、本研究が脳梗塞、心血管障害に対する新しい治療法に貢献する可能性が示唆された。