

氏名 伊藤 明博

本研究は、脳梗塞/心血管障害への寄与が示唆されている5 β -リポキシゲナーゼ代謝産物(ロイコトリエン)において、血栓形成過程に関与する代謝産物の同定、機能解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. マウスにて新しい血栓形成動物モデルを作成し、ロイコトリエン類をマウス中大脳動脈に塗布、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、ロイコトリエンC₄ (LTC₄)に高い血栓形成能があるという新しい知見が示された。また、ノックアウトマウスを使用した実験により、LTC₄による血栓形成には、システイニルロイコトリエン第2受容体 (CysLT₂)が関与することが明らかにされた。

2. マウス洗浄血小板または血小板濃縮血漿を用いた実験により、マウス血小板にはCysLT₂のみが高く発現すること、またLTC₄は、マウス血小板に対する強い凝集作用を有するという新知見が示された。さらに、CysLT₂ノックアウトマウスやmCysLT₁/mCysLT₂ アンタゴニストであるpranlukastを用いた実験により、LTC₄による血小板凝集はCysLT₂を介して起こることが明らかにされた。

3. マウス血小板凝集におけるCysLT₂受容体以下のシグナルについて、環状AMPの低下により血小板凝集作用を促す可能性がElisaを用いた実験により示唆された。また、血小板凝集中のATP放出を検出する実験系により、LTC₄がdense-granuleの放出反応を引き起こすことも示された。

4. マウス tail bleedingモデルにて、CysLT₂ノックアウトマウスにおいては、出血時間が亢進する傾向にあることが示され、マウス生体内にてLTC₄→CysLT₂経路が血栓形成、止血過程に関与することが示された。

5. ApoE/CysLT₂ダブルノックアウトマウスを使用した動脈硬化モデルにて、CysLT₂の動脈硬化の発症や進行に及ぼす影響を評価したが、CysLT₂の関与を示唆する結果は得られなかった。

以上、本論文は、新しいマウス血栓形成モデルの作成、マウス血小板凝集などの解析により、LTC₄の血小板凝集における役割を明らかにしている。現在まで知られていなかったロイコトリエンの血栓、止血における役割が病態生理学的に示され、また、本研究が脳卒中、心血管疾患の新しい創薬、治療法に貢献する可能性についても示唆されており、学位の授与に値するものと考えられる。