



Title	Hypertension Associated with Reduced Plasma Thrombomodulin Levels and a Hypercoagulable State in Rats
Author(s)	澤田, 和好
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44588">https://hdl.handle.net/11094/44588</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	澤 田 和 好
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 8 2 7 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 16 年 1 月 28 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Hypertension Associated with Reduced Plasma Thrombomodulin Levels and a Hypercoagulable State in Rats (高血圧ラットにおける血漿トロンボモジュリンレベルの減少と凝固亢進)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 堀 正二 (副査) 教 授 荻原 俊男 教 授 武田 裕

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 〔目的〕

トロンボモジュリン (TM) は主に血管内皮細胞上に存在する糖タンパクで、トロンビンと結合し、凝固阻止因子プロテイン C を活性化することにより抗凝固作用を示す。また、断片化した TM は血漿および尿中にも存在しており、その多くは血管内皮細胞由来と考えられている。TM は血管内皮細胞から定常的または刺激に応じて分泌されることはなく、血管内皮細胞が何らかの傷害を受けることにより遊離されるものと考えられており、血中 TM のレベルは全身的な血管傷害の程度を反映していると考えられている。

臨床的には、血中 TM レベルは播種性血管内凝固症候群、心筋梗塞急性期、全身性エリテマトーデスや糖尿病等の疾患で上昇することが知られている。一方、高血圧症は血管内皮細胞を障害すると考えられているが、その血中 TM レベルは、不変、上昇、低下等さまざまな報告がなされている。

我々は高血圧症における血中 TM レベルの変動を明確にする目的で、ラット TM 測定系を確立し、2 種類の高血圧動物モデルを用いて血中 TM レベルについて検討した。併せて、臨床的に高血圧症で変動するとの報告のある凝固、線溶系のパラメータについても、TM の変化との関連を検討するために測定した。

#### 〔方法ならびに成績〕

方法；自然発症高血圧モデルとして、雄性 SHR/Izm ラットの 5、10 および 20 週齢を用い (n=10)、また、薬剤誘発性的高血圧として、雄性 WKY/Izm をデオキシコルチコステロン (DOCA) で処理したモデルを使用した (n=7)。SHR/Izm は同週齢の WKY/Izm と、血圧、血中 TM、尿中 TM および凝血学的パラメータとしてトロンビン-アンチトロンビン III 複合体 (TAT) と D-dimer を比較した。また、DOCA 誘発の高血圧モデルでは、DOCA 処理後、1 週ごと経時的に血圧、血中 TM および尿中 TM を測定し、正常血圧コントロールのそれらと比較した。DOCA 処理開始 5 週後の実験終了時に全採血により血漿中の TAT および D-dimer の測定を行なった。TM は我々の確立したウサギ抗体を用いた酵素免疫法 (測定範囲 0.5~10 ng/mL)、血圧は通常の tail カフ法で、TAT、D-dimer は市販キットを用いて測定した。

## 成績

自然発症高血圧モデル；SHR/Izm は 5、10、20 週齢と加齢に伴い血圧は上昇し、同週齢の WKY と比較し、いずれの週齢においても高い血圧を示した。血中 TM は WKY/Izm と SHR/Izm とともに加齢に伴い減少した。両者の比較では、SHR が同週齢の WKY に比較し、いずれの週齢においても有意に低値を示した。また、血中 TM は尿中へ排出されるため、TM の 24 時間尿排出量を測定したが、SHR/Izm が少ない傾向にあった。

一方、凝血学的パラメータを測定した結果、TAT および D-dimer 値がいずれの週齢においても、SHR/Izm で高値であった。また、TAT および D-dimer 値の SHR/Izm の WKY/Izm に対する比は 5 週齢より 10 および 20 週齢で高値を示した。

DOCA 誘発高血圧モデル；DOCA 処理ラットでは血圧は投与開始 1 週間後より DOCA 処理前に比べ上昇し、5 週間後には  $201 \pm 4.5$  mmHg に達し、正常血圧コントロールとの比較でも 1 週間後より継続した有意な上昇を示した。血中 TM は正常血圧コントロール群で加齢に伴い徐々に減少した。これに対して、DOCA 処理では正常血圧コントロールと比較して、DOCA 処理開始 2 週間後までは差は認められなかったが、3 週間後には有意に低値を示し、その後も実験終了時まで低値は維持された。血圧の上昇に遅れ、血中 TM の減少が起こった。尿中 24 時間排出量は両者で有意な差は認められなかった。

一方、凝血学的パラメータは、SHR/Izm 同様、DOCA 誘発高血圧ラットで DOCA 処理 5 週間後において TAT で有意な上昇、D-dimer も高い傾向にあった。

## 総括

自然発症高血圧ラットおよび DOCA 誘発高血圧ラットでともに正常血圧のコントロールラットと比較して、凝固線溶能が亢進するとともに血中 TM 値が低下することを始めて明らかにした。高血圧ラットにおける血中 TM の低下、凝固線溶亢進の原因のひとつとして、TM 量の低下を含めた血管内皮細胞の抗凝固能の低下が考えられた。血管内皮細胞の TM 量が増加するような病態では血中 TM 値の解釈には注意が必要と思われた。

## 論文審査の結果の要旨

血漿トロンボモジュリン (TM) レベルは血管内皮細胞の傷害の程度を示していると考えられている。高血圧症における血漿 TM のレベルは一定の見解がまだ得られていない。高血圧症における血漿 TM の動態を明らかにするため、ラット TM 測定系を確立し、2 種類の高血圧モデル、高血圧自然発症ラットおよび deoxycorticosterone acetate 誘発高血圧ラットを用いて血漿 TM レベルの動態について検討した。その結果、両モデルで共通して血漿 TM 値が正常血圧コントロールと比べて低下していた。尿中への TM の排出量の増加は認められず、凝固・線溶亢進を示す、TAT、D-dimer の上昇が両モデルで認められた。血小板凝集能の亢進や凝固因子の増加は認められなかった。血管壁の抗血栓作用の低下が凝固・線溶亢進の一因として考えられ、内皮細胞上の TM 発現の低下が血漿 TM 低下の一因として考えられた。

以上、高血圧における血漿 TM レベルには血管傷害のみが反映されていない可能性が示唆された。高血圧症での血管傷害のマーカーとしての TM 値の解釈が示唆された新たな研究で、学位の授与に値すると考えられる。