

血管壁損傷部位の血栓形成における血流, 凝固系, 線溶系の定量的寄与のシミュレーションによる解析

後藤信一^{*, **}, 田村典子^{**}, 綾部健吾^{**}, 加藤恵理^{**}, 河村洋太^{**}, 後藤信哉^{**}

* 慶應義塾大学医学部内科学教室 循環器内科 [〒160-0014 東京都新宿信濃町 35]

** 東海大学大学 医学部循環器内科 [〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143]

1. 緒言

血小板細胞は, 血流条件下において血管壁損傷部位に接着, 同部位にて活性化して凝固系, 炎症にも影響を与える. 凝固カスケードが作用するとトロンビンが産生され, トロンビン受容体を介して血小板細胞を活性化し, 血栓形成, 止血に複雑な役割を演じる.¹ しかし, 血管壁損傷部位の止血血栓, 動脈硬化巣破綻部位の病的血栓の形成における血流, 血小板活性化速度, 凝固系の活性化速度, 線溶系の活性化速度の定量的寄与は十分に理解されていない. 本研究ではコンピューターを用いて流体と化学反応の連成シミュレーションを行うことで, 血栓形成に寄与する因子の定量的理解を目指した.

2. 実験方法

本研究では Guy 等のモデル² を拡張し損傷血管中を流れる血流の流体シミュレーションモデルを作成した. 血小板の接着, 凝集, 活性化, 凝固カスケード, 線溶系カスケードを化学反応としてモデルに組み込んだ. 血流速度, 活性化血小板表面でのトロンビン生成速度, トロンビンによる血小板活性化速度, プラスミンの生成速度, フィブリンの生成速度をパラメーターとして相対値を変化させ, 血栓形成に対するこれらの因子の定量的寄与を評価した. フィブリンの安定化をモデルに組み込んでいないため, フィブリン濃度が $4.2 \mu\text{M}$ 以上となった部位をフィブリン血栓と定義した. その面積を血栓として各パラメーターの寄与を定量評価した.

3. 実験結果

フィブリン血栓の大きさは, 他のパラメーターにかかわらず血流速度の影響を強く受け, 血流速度が遅いほど血栓は大きくなり血流速度が速いほど小さくなった (図1).

血流速度が遅い条件ではフィブリン溶解速度定数は血栓の大きさと負の相関を示したが, 速度が速くなるとその影響はほぼ消失した (図2).

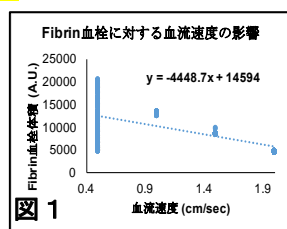


図1

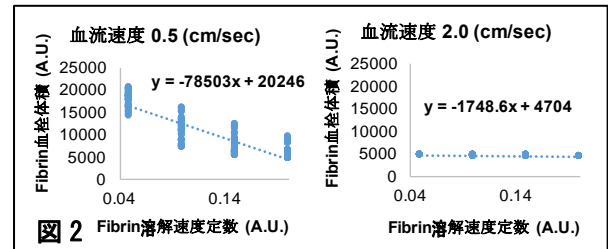


図2 Fibrin溶解速度定数 (A.U.)

4. 考察

血流速度が速い条件では, フィブリン血栓の大きさとプラスミンによるフィブリン溶解速度には関連がなかった. これは, 血流速度が速い条件では, プラスミノーゲン, プラスミンが拡散してしまうためと考えられる. このことは, 静脈血栓において, 動脈血栓よりも線溶系の関与が大きいことを示唆している. 線溶系のコントロールからの静脈血栓の治療, 予防戦略によりより効果的なアプローチができる可能性がある.

5. 結語

血管内皮損傷後に形成されるフィブリン血栓は血流速度が遅い条件では, 線溶系の影響を受けるが, 血流速度が遅くなるとその影響は小さくなることが示された. 静脈系の血栓の治療においては, 線溶系からのアプローチが有用である可能性がある.

謝辞

本研究は文部科学省リーディングプロジェクト「細胞生体機能シミュレーションとその応用」, ライフサイエンスグラントチャレンジ「次世代生命体統合シミュレーションソフトウェアの研究開発」, 科学研究費基盤研究 (B) : 血小板細胞の構成論的理解による心筋梗塞発症メカニズムの理解と制御法の開発, HPCI 戦略プログラム戦略分野 1. 「予測する生命科学, 医療および創薬基盤」, 公益財団法人先進医療研究振興財団平成 25 年度研究助成を受けた

文献

- 1) Goto S and Goto S. The Way to Select a Suitable Patient Population for Thrombin Receptor Antagonist from the Large Clinical Trial Database of the TRA-2P-TIMI50 Trial. *Circulation*. 2015.
- 2) Fogelson AL and Guy RD. Platelet-wall interactions in continuum models of platelet thrombosis: formulation and numerical solution. *Math Med Biol*. 2004;21:293-334.