

学位論文抄録

凝血塊吸収におけるリボソームタンパク質S19 (RPS19) 二量体の
単球/マクロファージ特異的走化因子としての役割

(Role of ribosomal protein S19 dimer as a monocyte/macrophage
specific chemotactic factor during blood coagulum resorption)

太田 宜彦

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻顎口腔病態学

指導教員

篠原 正徳 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻顎口腔病態学

山本 哲郎 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻分子病理学

学位論文抄録

【目的】 血栓の吸収過程において、血栓表面は初期段階から単球によって被覆されることが知られているが、それをもたらす分子機構は明らかにされていない。本研究は、タンパク質合成装置リボソームの構成成分である S19 リボソームタンパク質 (RPS19) が正常血漿中に存在し、血栓形成の過程で活性化凝固 XIII 因子 (血漿トランスグルタミナーゼ) の作用で架橋二量体化されて単球/マクロファージ特異的走化性を獲得し、血栓に単球/マクロファージを浸潤させて細胞性線溶機構により血栓吸収を引き起こしていることを、モルモット腹腔内凝血塊吸収モデルを用いて明らかにしようとするものである。

【方法】 正常血漿および血清中の RPS19 およびその二量体を、ウェスタンブロット法およびケモタキシスチャンバー測定法を用いて解析した。次にモルモット腹腔内凝血塊吸収モデルを考案し、RPS19 二量体および単球/マクロファージの凝血塊吸収における役割を、凝血塊の肉眼的および組織学的観察により評価し、さらに治療法開発を視野に Macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) を用いて単球増多症モルモットを作成し、凝血塊吸収促進の有無を検討した。

【結果】 ウェスタンブロット法およびケモタキシスチャンバー測定法によってモルモット正常血漿中に RPS19 単量体、血清中に RPS19 ホモ二量体が存在することを確認した。続いてモルモット腹腔凝血塊吸収モデルにおいて、抗 RPS19 抗体あるいは正常な二量体化が不能な Gln137Asn-RPS19 変異体を共存させた凝血塊においては、単球/マクロファージの動員が乏しくなり、凝血塊吸収速度が遅延することが明らかとなった。逆に、RPS19 二量体と同様の機能を有する C5a/RPS19 キメラタンパク質を凝血塊に混入させると、凝血塊の吸収が促進された。さらに単球増多症モルモットにおいては、正常モルモットと比較して凝血塊吸収速度が早まったが、抗 RPS19 抗体処理を行った凝血塊の吸収速度に対しては影響を与えなかった。動員された単球/マクロファージは、表面を被覆する細胞と内部に侵入して貪食処理する細胞とに機能分化し、秩序だった凝血塊吸収を行っていた。

【考察】 過去に報告された血清中の単球特異的走化因子は、血漿中の RPS19 単量体が、凝固の過程で血漿中トランスグルタミナーゼによって架橋二量体化されたものであることが示唆された。凝血塊吸収過程においては、RPS19 二量体により動員された単球/マクロファージによる細胞性線溶と貪食処理が主要な役割を果たすと考えられる。また、被覆するマクロファージは、死細胞や遊離ヘモグロビン等の有毒物が遊離するのを防いでいると思われた。血栓は凝血塊よりも複雑な層板構造をとるものの、基本的には類似の機構で吸収されていると推察した。

【結論】 モルモット正常血漿に RPS19 分子が存在し、血液凝固の過程において二量体化されることにより、凝血塊に対して単球/マクロファージの走化因子として作用し、凝血塊吸収に深く関与していることが示された。