

細胞膜コレステロールによる血小板機能の調節メカニズム

白石光也（鹿児島大学 農・基礎獣医・薬理）

日本人の死亡原因の上位3位は悪性新生物、心疾患、脳血管疾患である。このうち心疾患と脳血管疾患には病的血栓の形成を起因とする心筋梗塞と脳梗塞が含まれ、両者を合わせた「血栓症」は死亡総数の約10%にも達する疾患である。この心筋梗塞や脳梗塞の原因となる病的血栓の形成において、中心的な役割を果たしているのが血小板である。血小板は、血管壁への粘着・伸展、凝集、生理活性物質の放出といった機能を介して生理的な止血やその後の修復過程にも深く関わっている血球成分の一つである。血小板機能の低下は出血性疾患の原因となる一方、血小板活性化の促進によって病的血栓の形成が誘導され、血栓症の直接的な原因となる。

糖尿病、高血圧、脂質異常症は動脈硬化のリスク因子であることが知られており、心筋梗塞や脳梗塞における病的血栓の多くは、この動脈硬化とくに粥状硬化の素地の上に形成される。動脈硬化部位では抗血栓作用の中心である血管内皮細胞が障害されることが要因の一つとなり、血小板の粘着・凝集が引き起こされることで病的血栓が形成されると考えられている。さらに、糖尿病、急性冠症候群、高コレステロール血症患者やそのモデル動物の血小板では血小板刺激物質に対する凝集反応が亢進していることが報告されており、病的血栓の形成には血栓傾向を促進する血管環境の変化に加え、血小板自体の機能亢進が寄与している可能性が示唆されている。

高コレステロール血症患者・動物における血小板機能の亢進は1970年代より知られており、そのメカニズムについて研究が続けられている。これまでの知見から、高コレステロール血症における血小板機能の亢進には、ポジティブフィードバック機構に関与するTXA₂産生の増加や、ApoE-R2' またはCD36などの（酸化）LDL受容体を介した血小板活性化作用に関与することが明らかとなっている。さらに、高コレステロール血症動物の血小板では、膜のコレステロール量が増加していることが報告されており、血小板機能亢進との関連が考えられている。現在我々は、膜コレステロール量の変化と血小板機能との関連を明らかにすることを目的として、正常ウサギ血小板の膜コレステロール量を調節した血小板を作製し、特に1) 血小板Ca動員機構、2) 血小板ポジティブフィードバック機構との関連について検討を行っている。本講演ではこれらの結果を紹介し、膜コレステロールによる血小板機能の制御メカニズムの一端を解説する。