

10 深部静脈血栓形成における分子法医病理学的研究	近藤 稔和
---------------------------	-------

【目的】 突然死とは、発症後 24 時間以内の自然死（内因死）と定義され、我が国における突然死の発生頻度は、全自然死の 14～17%にのぼる。突然死は、いつでもどこでも発生し、また死亡したという事実でしか把握できず、その殆どが法医学解剖により死因が究明される。肺動脈血栓塞栓症は、従来、欧米で多い疾患とされていたが、我が国においても食生活の変化に伴い増加傾向にあり、さらにエコノミークラス症候群や地震被災地で長期車内生活が要因となった肺動脈血栓塞栓症の死亡例が報告されたことから注目されるようになった。肺動脈血栓塞栓症の塞栓子の 90%以上は、下肢および骨盤内の深部静脈血栓に由来するものである。深部静脈血栓形成・融解機序は、血栓内への炎症細胞浸潤と血管内皮細胞のサイトカインを通じたクロストークが重要とされている。そこで、炎症性サイトカインの一つ、腫瘍壊死因子（Tumor necrosis factor- α 、TNF- α ）が深部静脈血栓形成・融解にどのように関与しているのかの分子メカニズムを解析する。

【方法】 TNF- α のレセプターである I 型 TNF レセプター（TNFRp55）遺伝子欠損マウス（*TNFRp55*KO）マウスと野生型マウス（WT）マウスを用いて、全身麻酔下で開腹し、実体顕微鏡観察下にて下大静脈（IVC）を結紮し、静脈血栓を作成する。その後、血栓を採取し、重量及び長さを測定し、さらに免疫組織化学的解析および分子生物学的解析を行う。

【結果】 血栓重量は WT マウスより *TNFRp55* KO マウスで大きく、IVC の血流量は WT マウスでより短期間で回復した。しかしながら、血栓内の好中球およびマクロファージ数は両者で変化は認められなかった。一方、血栓融解の促進因子であるマトリックスメタロプロテアーゼ-2（matrix metalloproteinase 2、MMP-2）、MMP-9 およびウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ（urokinase-type plasminogen activator、PLAU）の遺伝子発現は、*TNFRp55* KO マウスにおいて WT マウスよりも有意に減弱していた。以上の *TNFRp55* 遺伝子欠損では、血栓中における MMP-2、MMP-9 および PLAU 発現を抑制することによって血栓融解を阻害すると考えられ、TNF- α ・TNFRp55 が、深部静脈血栓治療の有用な分子標的となり得ることが示唆された。

血栓形成における TNF- α ・TNFRp55 の役割

