

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Augmentation by resveratrol of the inhibitory effect of ethanol
on platelet aggregation

(エタノールの血小板凝集抑制作用に対するレスベラトロールの増強効果)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学専攻

環境病態制御系

環境病態医学 (指導教授 若林 一郎)

氏 名 江川 可純

【研究目的】赤ワイン消費量が多いフランスでは脂肪摂取量が多いにもかかわらず虚血性心疾患の死亡率が低いという、いわゆるフレンチパラドックスが報告されて以来、赤ワインに含まれるポリフェノール類の一種である resveratrol の抗血栓効果について注目されている。一方、疫学研究では適量の飲酒習慣によりむしろ虚血性心疾患発症率が低くなることが報告され、resveratrol のみならずアルコールそのものも抗血栓作用を有することが示された。本研究では、血小板凝集能に対する resveratrol と ethanol の同時投与による効果を明らかにするとともに、両者による血小板活性化経路における作用点を検討した。

【研究方法】健常人の血液から洗浄血小板浮遊液を作成し、resveratrol (3.125 μM) および ethanol (0.5%) 存在下での血小板内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$)、血小板凝集能および thromboxane B_2 (TXB_2) 濃度を、それぞれ蛍光光度法、比濁法、ELISA を用いて測定した。また、全血検体を用いた血小板凝集能を Screen Filtration Pressure (SFP) 法により測定した。

【研究結果】thrombin 惹起血小板凝集は 6.25 μM 以上の resveratrol および 0.5% 以上の ethanol でそれぞれ濃度依存的に抑制された。thrombin、collagen および arachidonic acid (AA) (0.25 mM) 刺激による血小板凝集において、resveratrol および ethanol の同時投与によって ethanol の血小板凝集抑制作用が増強された。 Ca^{2+} 非存在下での AA (0.75 mM) 惹起血小板凝集では、resveratrol と ethanol の単独および同時投与のいずれによっても抑制効果は認められなかった。全血検体を用いた thrombin 惹起血小板凝集においても resveratrol および ethanol の単独投与による抑制効果が認められ、resveratrol と ethanol の同時投与によって抑制効果の増強が認められた。thrombin 刺激血小板における $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の上昇は resveratrol により影響を受けなかった。thrombin および AA (0.75 mM) 刺激血小板における TXB_2 生成量は、resveratrol により抑制されたが、ethanol との同時投与により抑制作用がさらに増強された。

【考察】thrombin 刺激血小板において、単独では血小板凝集を抑制しない低濃度の resveratrol が ethanol の血小板凝集抑制作用を増強する一方、resveratrol および ethanol により $[\text{Ca}^{2+}]_i$ は影響を受けなかった。また、血小板外 Ca^{2+} 非存在下では、AA 刺激による血小板凝集は resveratrol および ethanol による影響を受けなかった。以上の結果から、resveratrol と ethanol による血小板凝集抑制は $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇への作用を介さず、血小板内収縮蛋白の Ca^{2+} 感受性低下を介する可能性が示唆された。さらに AA 刺激時の TXB_2 生成が resveratrol および ethanol の同時投与によって抑制されたことから、resveratrol および ethanol の相乗的な血小板凝集抑制効果は cyclooxygenase-1 (COX-1) 活性の低下を介する可能性が示唆された。