

血小板細胞に着目した血栓止血シミュレーターの開発

著者名: 七澤洋平, 田村典子, 後藤信哉

所属: 東海大学

① RICS を用いた血小板細胞における代謝拡散反応モデルの構築

血小板のシミュレーションモデルについては、先行研究として接着機能にフォーカスを当てたモデルの研究は多く存在する。しかし、細胞内部の代謝反応/シグナル拡散に着目し、細胞内の物質/オルガネラの位置情報を考慮した血小板細胞内での代謝拡散反応シミュレーションについては報告されていない。創薬において薬剤応答や生理的反応のシミュレーションには、細胞内の物質/オルガネラの位置情報の考慮が重要となる。

本研究は、そのモデル化のために理研細胞シミュレーション統合プラットフォーム (RICS) を用いて血小板反応拡散モデルの構築を行った (図1)。RICS とは、細胞を複数のボクセルに区画し、そこに実測データより得られた細胞内の物質/移動量などの情報を取り込み、細胞内の現象を表現可能とする細胞シミュレーション統合プラットフォームである。構築したシミュレーションモデルにおいて、細胞外から ADP により血小板細胞膜の ADP 受容体を刺激させた場合に、血小板細胞内オルガネラである濃染顆粒 (DG) からの ADP、ATP、セロトニンなどの内包物質放出を各種生化学反応の積み重ねにより表現することができた (図2)。また、放出された ADP が再び細胞膜の ADP 受容体を刺激するフィードバックも確認できた。

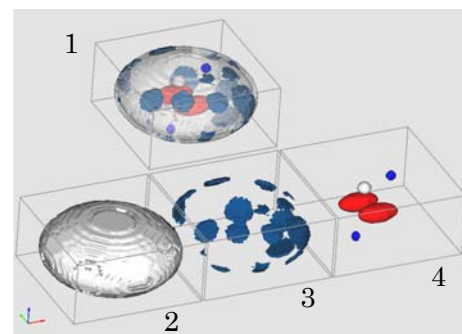


Fig. 1 1) 2, 3, 4 を統合した血小板モデル、2)細胞膜、3)GPIbα、4)各種オルガネラ

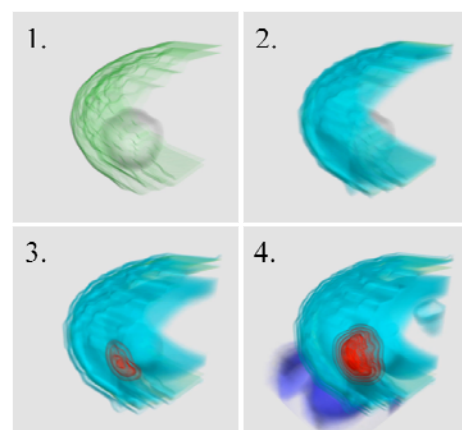


Fig. 2 1) 細胞膜(1/4 表示)と DG、2)ADP 受容体刺激後に細胞内部へのシグナル放出、3)DG が反応、4)細胞外への放出

② 血小板膜上蛋白質 GPIb α と VWF との接着時に生じる偽足を考慮した血小板運動モデル

血小板は、細胞膜上の複数種の糖蛋白が血漿内や血管損傷部位の von Willebrand 因子 (VWF) などの粘着蛋白を介して架橋反応することにより、損傷部位へ接着・凝集する。本研究では、損傷部位への最初の粘着を起こす膜糖蛋白 GPIb α-VWF 接着点間を結ぶ糸状の存在 (偽足) について検討を行った (図3)。なお、ここで対象とする偽足は血小板が活性化時に作り出す偽足とは異なる。

フローチャンバーにおける VWF 面への、PGE1 により GPIIb/IIIa の活性化を阻害した血小板の接着実験では、ズリ速度の上昇に伴い偽足長の分布に変化が生じた。この偽足長の最頻長さを表現可能なバネマスモデルを設定し (図4)、シミュレーションすることで、その偽足の分布の再現が可能となった。シミュレーションにより GPIb α の局在箇所の数、底面方向の流速も偽足長の分布の性質に影響を与えることが判った。

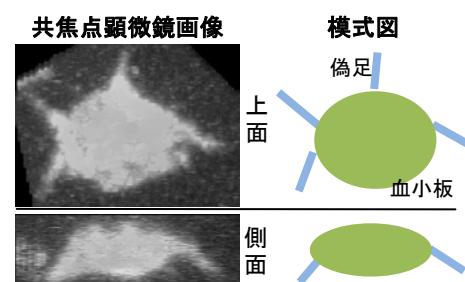


Fig. 3 血小板の膜糖蛋白 GPIbα-VWF 接着において観測された偽足

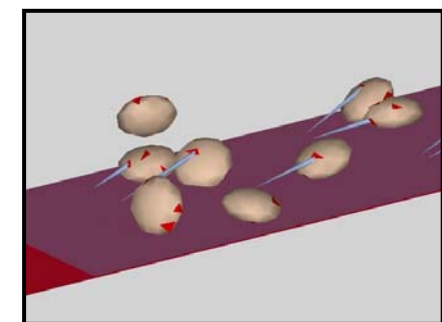


Fig. 4 シミュレーションにおける血小板楕円体モデルと偽足