

論文の内容の要旨

論文題目「Development of Virtual Platelet Implementing the Function of Three Platelet Membrane Proteins with Different Adhesive Characteristics for Assessment of Thrombogenicity of Various Shape of Stents」

(ステントの血栓性評価を可能とする血小板細胞シミュレーターの開発研究)

学位申請者 富田 愛子

キーワード: Virtual, Platelet, Stent, Simulator, Thrombus

In a clinical setting, the coronary stents are commonly used in the treating patients with acute and chronic coronary artery disease. Coronary artery stenting is an effective method to prevent further coronary artery occlusions following major cardiovascular events, however, we have to bear in mind always that as the stent itself is a foreign body, there is a tendency for clot formation even with the use of drug eluting stents at various phases of the stent life within the vein. It has always been trying to find a fine balance between clotting and bleeding. To be able to find a solution for that, we would need to understand more about not only platelet function, but also understanding of the whole human body. However, there always needs to be a starting point. Therefore, we have decided to implement what we already know about the platelet function and its flow mechanism within the vessels to create a model within a computer to see if we could create a virtual model, which could mimic or work similarly to the real platelets in a real vessel. We have developed a simple platelet simulator representing platelet adhesion under the blood flow condition to assess the thrombogenicity, using differently strut-shaped stents.

To establish the virtual model, it was crucial to decide on what we program our virtual platelet to be capable of. Initially, we have implemented adhesive functions of three key glycoproteins, namely glycoprotein (GP)Ib α , GPIIb/IIIa, and collagen receptors. Also, it was decided increase its adhesive force between GPIb α and von Willebrand factor (VWF) with the increments of fluid shear stress. GPIIb/IIIa become adhesive with ligands only when platelets become activated, following multiple GPIb α stimulation by VWF or stimulation on collagen receptors. All of which was also incorporated into the program.

In a virtual setting, the virtual platelets became adhered to form thrombus upon its perfusion over the area of virtual endothelial injury. When placing a flow obstacle such as stent, a marked platelet accumulation was noted at the downstream of the stent, which is consistent with the findings in a real experiment, using human blood specimen and a real stent in a flow chamber.

Throughout this experimental research, we were able to predict a platelet accumulation around the stent strut under the blood flow condition using a computer simulation. Although this experiment and its idea are still in its infancy, this simulation could be used to assess thrombogenicity without needing to have human volunteers one day.

論文の内容の要旨 (和訳)

論文題目「Development of Virtual Platelet Implementing the Function of Three Platelet Membrane Proteins with Different Adhesive Characteristics for Assessment of Thrombogenicity of Various Shape of Stents」

(ステントの血栓性評価を可能とする血小板細胞シミュレーターの開発研究)

学位申請者 富田 愛子

キーワード：バーチャル 血小板 ステント シミュレーター 血栓

臨床医学において、冠動脈ステントは心血管疾患を急性・慢性的に煩っている患者に大変効果的な治療・将来の血栓症を予防すべく施術である。冠動脈ステントを使用することにより、狭窄部位を拡張し、血栓を防ぐという理論的には成立するのではあるが、実際ステント自身が本来体内に存在しない異物であることを忘れてはならない。ステントが異物であるがため、薬剤溶出性ステントを使用してもステントが血栓を惹起するリスクがある。抗血小板薬によりステント血栓症を回避できるとしても、薬剤による出血イベントリスクの問題を抱えることになる。ステントの最適な使用法と抗血栓症療法の最適化のためには、血栓形成メカニズムの精緻な理解が必須となる。

既知の血栓形成メカニズムを、血小板細胞機能、流体力学的定量理解に展開し、*in vivo*の血栓形成機構のコンピューター上への再現を目指した。コンピューター上の仮想的モデル構築のため、血小板細胞上の主要な接着糖タンパク(GP)Ib α 、 GPIIb/IIIaに着目した。また、コラーゲンの受容体であるGPIa/IIaとGPVIの機能にも注目した。GPIb α とVWFの接着力は流体下のズリ応力下でも増強することを数理モデル化した。血小板細胞の活性化機転をモデル化し、GPIIb/IIIaの接着力は活性化とともに増加するモデルとした。コラーゲン受容体はコラーゲンへの接着機能を有するとともに、血小板を強く活性化させるシグナル蛋白とした。作製した仮想的な血小板細胞は血管内皮損傷部位に接着し、集積した。ステントに代表される血流阻害物を流路に留置すると下流に多い血小板の集積を認めた。仮想的実験の結果はヒト血液を用いた実証実験により補強した。実際、ステント下流の血小板の集積は仮想的血小板でも実

証実験でも同様であった。

情報技術（IT）の生命科学への取込みにより疾病発症と薬剤介入の効果の構成論的理解が可能となる。本研究は初歩的ではあるが、実証実験結果を再現する血小板細胞基盤モデルの作製に成功した。