

28Q-am184

血小板凝集能の概日リズムと時計遺伝子 *Clock* によるその制御

○堀江 修一¹, 大藏 直樹², 周藤 俊樹³, 林 秀樹³, 四方 幸治³, 石田 直理雄⁴,
松田 重三², 大石 勝隆⁴(¹女子栄養大, ²帝京大薬, ³大塚製薬, ⁴産総研)

【目的】概日リズムは1日をほぼ24時間として繰り返す生物の生理的現象である。心筋梗塞や脳梗塞などの血栓症の疾患が午前中に発症しやすいのは、血栓形成能の日内変動と関連していると考えられており、私達は血管内皮細胞に発現するトロンボモジュリンや線溶系阻害因子 (PAI-1) の概日リズムに関する実験結果も報告している。今回は特に血小板に注目して、野生型マウスと時計遺伝子の *Clock* が変異している *Clock* マウスの血小板関連の機能を調べ、血小板による止血機能の概日リズムと時計遺伝子の関与について検討した。

【方法】規則正しい12時間周期の明暗条件下で飼育したマウスの出血時間、血液凝固系マーカー、血小板凝集能を測定した。心臓と肺、肝臓を摘出してRNAを調製し、ノーザンブロッティングにより血液凝固関連因子の発現を調べた。

【結果】tail bleeding モデルで調べた出血時間は、野生型マウスでは明期よりも暗期で明らかに長く、日内変動が認められたが、*Clock* マウスでは日内変動が小さく、出血時間も短かった。外因系と内因系の凝固時間 (PT と APTT)、種々の血液凝固因子はいずれも両マウス間で差がなく、血液凝固系の出血時間への関与はなかった。一方、ADP やコラーゲンの刺激による血小板凝集能は、野生型マウスでは明期と比べて暗期で減弱し、日内変動が観察された。これに対し、*Clock* マウスは暗期においても血小板凝集活性が高く、野生型マウスの明期における血小板凝集と同等の活性が維持されていた。

【結論】マウスの止血機構には時計遺伝子によって制御される日内変動があり、この変動には血小板凝集能の概日リズムが大きく関わっていると考えられた。

文献: Ohkura N. et al. *Thromb. Res.* (2008) Apr 21. [Epub ahead of print]