



| | |
|--------------|--|
| Title | ラットに於けるトリチウム・ヘパリンの代謝と抗凝固活性 |
| Author(s) | 上林, 純一 |
| Citation | 大阪大学, 1980, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/32480 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

| | |
|---------|--|
| 氏名・(本籍) | 上林純一 |
| 学位の種類 | 医学博士 |
| 学位記番号 | 第 4848 号 |
| 学位授与の日付 | 昭和 55 年 3 月 18 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 5 条第 2 項該当 |
| 学位論文題目 | ラットに於けるトリチウム・ヘパリンの代謝と抗凝固活性 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 神前 五郎 (副査) 教授 杉本 侃 教授 中馬 一郎 |

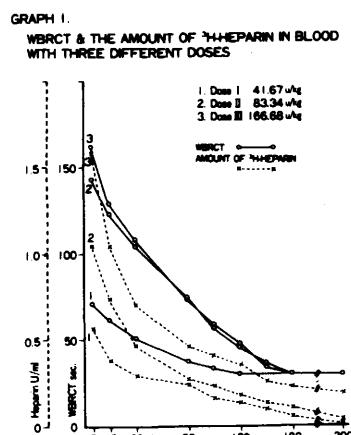
論文内容の要旨

[目的]

60数年前にヘパリンが発見されて以来、その需要は年々増大し、今や血栓症の予防と治療、心血管手術、体外循環等、現代の臨床に不可欠な物質となった。最近になってその構造と抗凝固作用の発現の機序がようやく明らかにさされたが、その代謝については未だに明らかにされていない。ここ十数年来、³⁵S-heparinが研究に用いられるようになったが、S基がin vivoで容易に遊離されるため代謝実験のtracerとしては不適当であることが分った。そこでin vivoでも安定な³H-heparinを用いて、ラットに於けるその抗凝固活性と放射活性の消失を検討した。

[方法ならびに成績]

A群のSDラットにDose I (41.67 unit/kg), Dose II (83.34 unit/kg) 又はDose III (166.68 unit/kg) の³H-heparinを静注し、経時的に採血し血中の放射活性を計り又同時に抗凝固活性をWBRCT (Whole blood recalcification clotting time) で測定した。graph-1に示すように、投与量の多少にかかわらず、抗凝固活性は直ちにピークに達し、Dose Iで90分、Dose IIとIIIでは180分で消失した。静注後5分の血中に於ける放射活性はDose Iで全般投与量の88.8%，Dose IIで81.6%，Dose IIIで63.8%であり、投与量が多い程、血中よりの³H-heparinの消

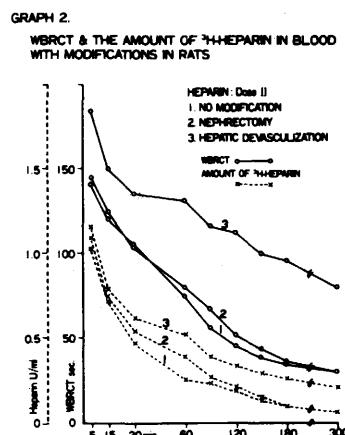


失は早かった。A群に於ける腎よりの放射性物質の排泄を両側の尿管より尿を経時的に採取して検討した。どの投与量でも放射性物質の排泄は最初の30分間に最も多く (Dose I—16.3%, Dose II—22.3%, Dose III—24.6%), その後急速に排泄は減少し 2 時間後以降は30分間で 2 %以下であった。尿中の放射性物質の抗凝固活性をPTCT (plasma thrombin clotting time) 及びPRCT (plasma recalcification clotting time) を用いて検討したが、放射活性より算出した期待値の 1~3 %の抗凝固活性しか検出できなかった。さらにその尿を Sephadex G-200 のクロマトグラフィーにて分離し、もとの³H-heparin の同じクロマトグラフィーに於けるパターンと比較した。尿中の放射性物質はもとの³H-heparin の高分子部分に相当するフラクションを欠如していることが分った。又この高分子のフラクションのみに強い抗凝固活性が存在することがPTCTを用いて判明した。A群のラットの放射性物質の胆汁への排泄は少なく、5時間で全投与量の 1.5% であった。静注後 5 時間で脱血死させ、各臓器に於ける放射活性を調べた。どの投与量でも肝と腎に於いて高値であった (肝: 19.5% (Dose I), 17.8% (Dose II), 13.5% (Dose III), 腎: 7.3%, 10.6%, 8.5%)。さらに Dose II の³H-heparin を静注したラットに於いて 3 時間、24 時間、1 週間後の各臓器に於ける放射活性を測定した。各臓器に於ける放射活性は上記 5 時間後が最も高値で、その後経時に減少したが 1 週間後にも肝に 6.3%, 腎に 2.4% の活性が検出された。

次に両側腎摘出術を行ったB群のラットと肝動脈結紮と portacaval shuntを行ったC群のラットにDose II の³H-heparin を静注し、血中の放射活性、抗凝固活性を A 群と同様、経時に測定した。又 5 時間後に於ける各臓器の放射活性を調べ、C群に於いては腎よりの排泄を検討した。A群と外科的に修飾されたB.C群における血中の抗凝固活性と放射活性は graph-2 にまとめてある。A群とB群の間では、抗凝固活性と放射活性に有意差はなかったが、C群のラットではA群に比較して、明らかな抗凝固作用の増強と作用持続時間の延長がみられ、又放射活性も有意に高値を示した。C群に於ける尿中への放射活性の排泄は25%減少し、尿中の放射性物質はA群と同様、高分子部分を欠如し、抗凝固活性も低かった。

[総括]

(1) ³H-heparin 静注後、Dose—I で 90 分、Dose—II, III で 180 分の抗凝固作用が持続した。又血中の放射活性と抗凝固活性は正比例しなかった。(2) ³H-heparin 静注後、尿中より放射活性が検出され、5 時間で Dose I で 34.1%, Dose II で 42.1%, Dose III で 48.2% が排泄された。全ての例で最初の 30 分間に約半分が排泄され、その後、急速に排泄は減少した。尿中の放射性物質は抗凝固作用の極めて弱い、又高分子部分を欠如したヘパリンであった。(3) 静注後の胆汁よりの放射性物質の排泄は 5 時間で約 1.5% であった。(4) 静注後、5 時間で肝と腎に高い放射活性が検出され、その後次第



に減少したが1週間後にも有意の放射活性が検出された。(5)両側腎摘出術を行ったB群に於ける³H-heparin静注後の血中の抗凝固活性と放射活性はA群と有意差はなかった。これは腎が³H-heparinの抗凝固活性の不活化に関与していないことを示唆する。(6)肝に入る血流を遮断したC群に於いては、A群と比して血中の抗凝固活性の増強と延長がみられ、又尿中への放射性物質の排泄は25%少なかった。この事実より、肝が³H-heparinの不活化に重要な役割を占めていることが考えられる。しかしC群のラットに於いても徐々にではあるが血中の抗凝固活性と放射活性が減少しているので肝以外のsystemも³H-heparinの不活化に関与していることが考えられる。(7)³H-heparinを含めてヘパリンはhomogenousでなく高分子の部分のみ、血漿蛋白(主にAntithrombin III)と結合し抗凝固活性をもっている。又最近の報告によるとラットの肝と脾よりヘパリンをdepolymerizeする酵素が発見されている。これらを考え合せ、静注後のヘパリンの代謝は以下の様に想定できる。静注後、ヘパリンはその低分子部分はすみやかに腎より排泄され、残りの高分子部分はantithrombin IIIと結合して抗凝固作用を発現する。順次、それらは、主に肝で低分子にされ尿中へ排泄される。

論文の審査結果の要旨

³H-heparinとラットを用いた実験より、ヘパリンの代謝に関して次のことを明らかにした。ヘパリン静注後、その高分子部分はAntithrombin III(AT III)と結合し抗凝固活性を発現する。過剰の高分子ヘパリンと低分子のヘパリンは速かに腎より排泄される。AT IIIと結合したヘパリンは順次、肝等でdepolymerizeされ低分子になり尿中へ排泄される。