

Title	実験的血栓症と凝固・線溶調節因子に関する研究
Author(s)	熊田, 敏彦
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34972
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名・(本籍)	くま 熊	だ 田	とし 敏	ひこ 彦
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	6989	号	
学位授与の日付	昭和60年8月24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	実験的血栓症と凝固・線溶調節因子に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授 岩田平太郎			
	(副査)			
	教授 近藤 雅臣	教授 三浦 喜温	教授 猪木 令三	

論文内容の要旨

1. 緒言

血栓の形成には、血管壁の性状および血小板の反応性が初期反応として重要であるが、順次、血液凝固系の活性化によるフィブリンの析出、線維素溶解(線溶)系の活性化によるプラスミンの生成が起り、フィブリンは溶解される。アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)は単にトロンビンを阻害するのみならず凝固系のかなめ的位置を占める第Ⅹ因子をも不活化する作用を、 α_2 プラスミンインヒビター(α_2 PI)はフィブリン溶解の第一義的酵素プラスミンを即時的に阻害する作用を、さらにプラスミノーゲンアクチベーター(PA)は直接的にプラスミノーゲンを活性化作用を有する生体物質として、血液凝固と線溶系との動的平衡の維持に関与している。これらの凝固線溶系の調節因子ATⅢ、 α_2 PIおよびPAと血栓症との関連をよりよく理解するために、ラット静脈血栓症モデルを作出してその病態解析を行うとともに、これら調節因子の実験的血栓の形成、溶解における関与を、薬物および特異抗体を用いて体系的に研究した。

2. ラット静脈血栓症

ラットの下大静脈にステンレス製ワイヤーコイルを挿入、留置すると2~3日をピークにしてコイルの周囲およびコイルと静脈壁との接触部に赤色血栓が形成され、血小板数の減少、凝固時間の延長、血中線溶活性の低下、プラスミノーゲンの減少およびATⅢ-あるいは α_2 PI-関連抗原複体の生成を伴うことを示して、静脈血栓形成に起因する血小板、凝固・線溶系因子の消費を示唆した。次に、このモデルを用いて各種薬物の予防、治療効果を検討し、血小板凝集阻害物質チクロピジン、凝固阻害物質ヘパリン、OM-407および線溶誘導物質バイソプリンは有効であるが、線溶阻害物質トラネキサム

酸には血栓形成増強効果がみとめられないことおよび血栓溶解酵素ウロキナーゼは溶解傾向を示すことを明らかにした。

3. AT III の関与

ラット血漿からAT IIIを精製，同定しヒトAT IIIの類縁物質であることを示すとともに，特異的な抗血清を調製してラットAT IIIのみならずマウスAT IIIとも同程度に反応することを明らかにした。次に，抗AT III γ -グロブリン抗体の静注によって誘起したAT III減少状態は，トロンビン誘導による急性のマウス肺血栓塞栓の形成には影響しないが，持続的なラット静脈血栓の形成を増強させることを示し，AT IIIの減少が静脈血栓の進展を助長させることを示唆した。ヘパリンの凝固阻害活性の発現にはAT IIIの存在が不可欠であるため，AT III減少を伴った血栓症ではヘパリンの抗血栓薬としての有効性が臨床で問題となっている。MD-805は，AT III減少症ラットおよびマウスにおける血栓形成に対しても有効であるが，ヘパリンの抗血栓効果はAT III減少動物では消失することを示し，AT IIIに依存しないトロンビン阻害物質の医療上の意義を提示するとともに，血栓形成におけるAT IIIの防御的役割の重要性を明らかにした。

4. α_2 P I の関与

ラット血漿から α_2 P Iを精製，同定し，即時型の抗プラスミン活性を示すこと，少なくとも3種の分子種が存在し得ること，フィブリンに架橋結合される可能性があること等，種々の観点からラット α_2 P Iはヒト α_2 P Iの類縁物質であることを示した。次に，抗 α_2 P I γ -グロブリン抗体添加によって誘起した低 α_2 P I状態に依存して，ウロキナーゼ誘導による血漿塊溶解ならびに摘出した静脈血栓の溶解が促進されることを示した。さらに，抗 α_2 P I F(ab')₂抗体投与の静注によって誘起した α_2 P I減少状態では，フィブリン分解物の増加およびプラスミノゲンの消費的な減少を伴った有意な静脈血栓量の減少がみられた。長時間，低 α_2 P I状態を維持したラットでは，止血血栓の溶解に起因した軽度の出血が観察された。以上の検討から，ラット α_2 P Iはヒト α_2 P Iと同様，線溶系ならびに血栓溶解の調節において重要な役割を演じていることを明らかにするとともに， α_2 P Iの調節が血栓症治療の新しい標的となり得る可能性を指摘した。

5. PA の関与

蛋白同化ステロイド「フラザボール」をラットに12週に亘って経口投与して，血小板，凝固・線溶系の変動を体系的に検索し，ラット血中に存在するPAは主に肺組織に由来し，フラザボールは肺組織PA含量を増加させ結果的に血中PA活性を増加させることおよび血中アンチプラスミン活性，血管壁PA放出能，肺以外の組織PA含量には影響しないことを明らかにした。さらに，このような凝血的変動を示すフラザボール投与ラットでは，乳酸アシドーシス誘導による肺血栓塞栓症が惹起されにくいことを示し，組織PA活性の増強が生体を抗血栓状態に保つために有意義であることを示唆した。

6. 結 論

ラット静脈血栓症は，血小板，凝固・線溶系，特に凝固・線溶調節因子AT III， α_2 P IおよびPAが密接に関与した血栓性疾患モデルであり，抗血栓薬の探索，評価に非常に有用なモデルであることを明らかにした。

免疫学的手法によって誘起した AT III 減少状態, α_2 PI 減少状態および薬物によって誘導した組織 PA の増強が各々, 血栓形成促進的, 血栓溶解的および抗血栓的に働くことを示し, これらラット凝固線溶調節因子はヒトのそれと類似して, 血栓の形成あるいは溶解において重要な役割を演じていることを実験的に明らかにした。

論文の審査結果の要旨

本論文はラットに静脈血栓症を作出し, その病態解析を行なうとともに, 凝固・線溶調節因子の実験的血栓の形成あるいは溶解における関与を明らかにしたもので薬学博士の称号を授与するに値するものである。