The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Studies on liposome encapsulated heparin
Author(s)	金, 鐸東
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37566
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

【20】

氏名・(本籍)	金(きん)　鐸(てく)　東(どん)
学位の種類	医　学　博　士
学位記番号	第　9251　号
学位授与の日付	平成2年6月7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	Studies on liposome encapsulated heparin (リポソーム化ヘパリンに関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授　森　武貞 (副査) 教授　矢内原千鶴子　教授　吉矢　生人

論文内容の要旨

〔目　的〕

最近，薬剤効果の延長あるいは薬剤の副作用の軽減を目的として薬剤のリポソーム化が試みられているが，これら薬剤の徐放作用の機序や生体内代謝に関してはまだ充分に解明されていない。そこで，血液透析やＤＩＣの治療など広範な医療分野で使用されているヘパリンのリポソーム化を試み，そのラット生体内での薬剤効果の延長と徐放，代謝について検討した。

〔方　法〕

リン脂質混合液（phosphatidylcholine ７９%，phosphatidylethanolamine１７%，sphingomyelin and lysophosphatidylcholine４%）を材料として，evaporation 法(1)によりフラスコ内でリン脂質膜を調製した。これに１０mM Tris-HCl（pH 7.4）で希釈したヘパリンカルシウム液（２万単位）を添加し，室温にて撹拌することによりリポソーム化ヘパリンを調製した。リポソーム化ヘパリンの抗凝固活性はトロンビン凝固時間を用いて測定した。リポソーム化ヘパリンと無処理ヘパリン各４０Ｕ／kgをラット（各５匹）に経静脈的に投与し，カルシウム再加時間を測定することにより，両者間の抗凝固活性を比較検討した。次に，リポソーム化ヘパリンの徐放と生体内代謝を検討するため，〔^{14}C〕-phosphatidylcholine（ＰＣ），〔^{3}H〕-heparin を含むリポソーム化ヘパリンを調製し，同様に４０Ｕ／kgをラットに投与して経時的にこれら放射活性を測定し，無処理〔^{3}H〕-heparin のそれと比較した。また肝，脾，肺，腎の各臓器を摘出し，組織内の放射活性を測定した。

〔成　績〕

1. 基礎的検討

① リポソーム内のヘパリン活性はリン脂質１ｇ当たり1.6～5.2×１０^{3}Ｕであり，このリポソーム化ヘパリンはマルチラメラータイプで直径は約１μｍであった。

② 無処理ヘパリン投与群においてはヘパリン投与後６０分にてカルシウム再加時間は正常値に復したが，リポソーム化ヘパリン投与群においては投与後１２０分まで抗凝固活性が認められた。

2. 生体内代謝に関する検討

① 〔^{14}Ｃ〕-ＰＣラベルリポソーム化ヘパリンの放射活性はリン脂質１ｇ当たり0.9～1.1×１０^{12} dpm であり，抗凝固活性は2.0～2.5×１０^{3}Ｕであった。

② ラットにおける〔^{14}Ｃ〕-ＰＣラベルリポソーム化ヘパリンのリン脂質の生体内代謝を薄層クロマトグラフィー(2)を用いて投与後１５０分まで検討すると，静脈内投与後１０分まではＰＣのバンドは明瞭で，以後このバンドは減少したが，ＰＣの代謝産物であるlyso-ＰＣなどは１５０分まで認められず，血中でのリポソームＰＣは分解されにくいことが示唆された。

③ 血中〔^{14}Ｃ〕-ＰＣ，〔^{3}Ｈ〕-heparin の放射活性値は投与後急速に減少し，抗凝固活性が正常に復す１２０分後には全投与量の１／２０以下まで減少していた。

④ リポソーム化ヘパリン投与群においては各臓器内での〔^{3}Ｈ〕-heparinの放射活性は投与後１０分，６０分，１５０分において無処理ヘパリン投与群に比べ肝，脾にその取り込みが多かった。無処理ヘパリン投与群においては，主に腎への取り込みが多く認められた。

〔総　括〕

1. 今回調製したリポソーム化ヘパリンの構造はマルチラメラータイプで，直径は約１μｍであった。
2. リポソーム化ヘパリンは，無処理ヘパリンに比べ，生体内における抗凝固活性の延長が認められた。
3. リポソーム化ヘパリンは，無処理ヘパリンに比べ，血中〔^{3}Ｈ〕-heparin 放射活性の残存量が多く，このことが薬剤効果の延長に関与すると思われた。
4. リポソーム化ヘパリンは，無処理ヘパリンに比べ選択的に肝，脾に取り込まれ，ここより徐放されることが示唆された。

文　献

(1) H, HAUSER AND N. GAINS：Biochem. 79. 1683－1687. 1982.
(2) BLIGH, E. G. AND DYER. W. J. A：Can. J. Biochem. Physiol. 37. 911-917. 1959.

論文審査の結果の要旨

本研究は，リポソーム化したヘパリンを用いてラット生体内での薬剤効果の延長と徐放，代謝について検討したものである。その結果，リポソーム化ヘパリンは，無処理ヘパリンに比べ，血中での残存量は有意に高値を示し，抗凝固活性の延長が認められた。またリポソーム化ヘパリンは，肝，脾に取り込まれ，ここより徐放されることが示唆された。

リポソーム化された薬剤の生体内での代謝や徐放についての本研究は，薬剤効果の延長や副作用の減少に重要であり医学博士の学位を授与する価値があると考える。