

の関与している可能性のあることが指摘されてきた。本研究では、hypercoagulable state にあるとされている妊娠婦の血中 Prostanoid を測定するとともに、母体血、胎児血の PGI₂に対する血小板の感受性を検討し、血小板凝集との関連性、さらには胎児血の特徴の解明を試みたので報告する。

方法：正常の妊娠、分娩、産褥時に得られた肘静脈血、および臍静脈血を対象とし、同時に健康非妊娠婦人の肘静脈血を control として比較検討した。血漿中 TXB₂、6-keto-PGF_{1α} 値は RIA 法にて測定した。PGI₂に対する血小板の感受性は、既知量の PGI₂ (OP-41483) による前処置を行なつた PRP の ADP (f.c.2 × 10⁻⁶M) 凝集率から、用量抑制曲線を作成し、その50% 凝集抑制濃度 (ID₅₀) 値を求めた。

成績：1) 6-keto-PGF_{1α} 値は妊娠中は著変なく、分娩時に有意 ($p < 0.001$) に増加した。一方 TXB₂ 値は、妊娠中は全般的に低値傾向を示すも、分娩時は、 $295.9 \pm 21.4 \text{ pg/ml}$ と有意 ($p < 0.001$) に高値を示した (図 1)。臍帶血では、母体血に比較して TXB₂、6-keto-PGF_{1α} 値はともに有意 ($p < 0.05$) に増加し、その TXB₂/6-keto-PGF_{1α} ratio は 2.6 と他の妊娠血に比較して著しく低値を示した。2) PGI₂に対する血小板の感受性は、妊娠の経過とともに高まり、臍帶血のそれは $9.2 \pm 4.0 \text{ ng/ml}$ で、母体血の $14.3 \pm 5.2 \text{ ng/ml}$ に比較して、有意に増加した (図 2)。

結論：妊娠、分娩、産褥時における血栓好発環境に対応して、局所血管から産生される PGI₂ はその防御因子として作用している可能性のあること、また、胎児血小板の PGI₂に対する感受性の増加は、胎児胎盤循環の hemostasis を理解するうえで、重要な意義を示唆するものであろう。

質問

(宮崎医大) 山口 昌俊

分娩時血中 PG が上昇する機序はどのように考えておられるか。

臍帶血血小板の PGI₂に対する sensitivity の差は血小板自体の差か、それとも他の内分泌環境による 2 次的影響なのか。

回答

(国立津病院) 松本 隆史

分娩時に TXB₂/6-keto-PGF_{1α} ratio が低下する原因として著明な 6-keto-PGF_{1α} 値の上昇がみられる。この意味に関して、現在検討中ですが、一つには、子宮収縮による血管系の反応を表わしているのではないかと考える。

臍帶血の血小板において PGI₂による感受性が増加

している事実は胎児血の特徴を考えるうえで興味がある。現在、私共は胎児血小板の膜 level の問題と考えており、特に PGI₂に対する receptor の存在を示唆するものと考える。

427. 胎盤性 plasminogen activator (PPA) の精製とその性質—とくに UK との相違について—

(浜松医大)

小林 隆夫、京戸 裕、小林 浩
寺尾 俊彦、川島 吉良

目的：われわれは胎盤内に plasminogen activator (以下 PPA と略) が存在していることをはじめて明らかにしてきた。今回は精製された PPA と UK の相違を明らかにし、PPA による線溶療法の可能性を検討してみた。

方法：PPA とその inhibitor との complex に UK を接触させることにより PPA と分離させ、さらに Sephadex G-150, DEAE-Sephacel column により精製した。活性測定は fibrin 分解活性 (fibrin plate 法), PA 活性 (plasminogen 存在下の plasmin 基質水解活性法), UK 活性 (UK 基質水解活性法) にて行った。Fibrinogenolysis に及ぼす影響は fibrinogen と検体とを incubation 後、thrombin を加え、その thrombin time の変化を検討することにより検討した。分子量は SDS-polyacrylamide gel electrophoresis により、免疫学的方法は、Ouchterlony 法によつた。

成績：精製された PPA (DEAE-Sephacel bound) は胎盤 1 個から $25 \mu\text{g}$ 得られ、その Specific activity は PA 活性として $21.071 \text{ IU/mg-protein}$, fibrin 分解活性として $11.786 \text{ IU/mg-protein}$ であつた。分子量は非還元型で約 65,000、免疫学的に UK とは交差反応を示さない PA であつた。PPA の fibrin と plasminogen に対する親和性は UK より高く、fibrin 分解活性と PA 活性はそれぞれ 3.06 倍、3.49 倍であるのに対し、その UK 活性は 0.33 倍と低かつた。Fibrinogenolysis に及ぼす影響では、生食の thrombin time が $7.3 \pm 0.4 \text{ 秒}$ であつたが、測定系中の添加 PPA が 0.3 IU , 0.7 IU ではそれぞれ $11.6 \pm 5.8 \text{ 秒}$, $15.0 \pm 12.9 \text{ 秒}$ とやや延長、同じく UK 0.4 IU , 0.6 IU ではそれぞれ $13.0 \pm 2.2 \text{ 秒}$, $38.1 \pm 25.4 \text{ 秒}$ と延長し、 0.8 IU では 100 秒以上に延長した。

独創点：胎盤から UK と生物学的にも免疫学的にも異なる PA を抽出することに成功し、PPA と名付けた。PPA は UK に比し、fibrin や plasminogen に対する親和性が高く、かつ fibrinogenolysis に及ぼす影響

1985年8月

第73群 血液 II

1711

が小さいPAであり、新しい血栓溶解薬になり得る可能性を示した。

質問

(帝京大) 冲永 荘一

PPAは他のtissue由来のPAと異なるものか否かを伺いたい。

回答

(浜松医大) 小林 隆夫

PPAは胎盤に特異的なPAであり、子宮内膜PA(これはmelanoma TPAと殆ど同一と考えられるが)とも免疫学的に反応しない。またUKとも反応しない。PPAは生理学的にはUKとmelanomaTPAとの中間に位置するPAのように考えられる。

428. 各種ホルモンの Plasminogen-Activator 放出機構について

(帝京大) 荻野 雅弘, 岡野 秀子

冲永 荘一, 荒井 清

経口避妊薬服用者は凝固線溶系が亢進し、尿中Plasmin活性も高値を示すことが知られている。しかし尿中Plasmin活性の出現に関しては不明な点が多い。そこで各種ホルモン投与後の尿中Plasmin活性の変動機序を解明するため、Plasminogen activatorを産生する腎糸球体内皮細胞を用いthrombin、各種ホルモン剤添加時のplasminogen activator(PA)活性を測定し、ホルモンの血管内皮における線溶活性の有無を検討した。

方法：Wistar系Ratの腎臓を用い、Burlington et al.の方法により採取した単離糸球体100個とplasminogen 2IU/ml(終濃度)にthrombin及び各種ホルモンを加え、37°C、5%CO₂下で24時間培養した。培養液中に放出されたPA活性はfibrin plate法により測定した。

結果：単離糸球体内皮細胞のPA活性は添加thrombin(0~3IU/ml終濃度)により0.11±0.005~0.25±0.005CTA unit/mlと量依存性に上昇し、Ald, Comp.F, E-E₂, E₂, NET, P各100μMを添加した後のPA活性はいずれも0.11±0.005前後であった。一方Mestranol添加後はPA活性が増加傾向を示した。

考案：各種ホルモンは直接血管内皮細胞を刺激してPAを放出しているのではなく、全身の凝固亢進状態が惹起されてその結果産生されたthrombinが糸球体内皮細胞を刺激して、Plasminogen activatorを増加させていることが推測された。ホルモンの凝固線溶亢進状態発現機序解明の一端を単離糸球体を用いて行い、Mestranolは他のホルモンと異なった血管内皮細胞で

のPAの放出をもたらすことを明らかにした。

質問

(浜松医大) 寺尾 俊彦

私も組織plasminogen activator(子宮内膜由来)に対する各種ステロイドホルモンの影響をみたことがある。その時の成績ではnor-ethisterone(Norluten)がplasminogen activator活性を著明に抑制した。先生は腎糸球体細胞由来のplasminogen activatorに対する作用をみられたわけだが、私の成績と全く逆になつた。

これはplasminogen activatorの組織由来により反応が異なるのか。

回答

(帝京大) 岡野 秀子

私達も子宮内膜のDA活性のホルモン投与の影響について是非測定してみたいと考えている。しかし、現段階では組織へのダメージを最小限に止めて内膜を採取し、しかも検体のpHの維持をはじめ定常的な状態に維持することが困難であると考える。こうした実験系の基礎的条件を定常化した上で是非今後検討してみたいと考えている。

429. 産科領域における Protein C の動態

(国立津病院)

金丸 恵子, 松本 隆史, 沢木 泰仁

(鈴鹿回生病院) 紀平 正幸

(三重大・第2内科) 出口 克己

Protein Cは、その活性型が線溶促進作用と、FVa, FVIIIaの失活化による強い抗凝固作用をもつ、近年注目されているビタミンK依存蛋白の一つである。我々は、妊娠婦血および臍帯血においてprotein Cを、2通りの方法で測定し、その成績を報告した。

Sandwich type法とLaurell法の二つのEIAによりprotein Cを測定したところ、前者では妊娠・産褥にかけ有意に低下を示し、後者では増加し、両法の測定値はとくに妊娠中期以降で解離した。この解離について我々は、妊娠婦血におけるfibrinogen, FDP, FpA, その他のprotein C関連凝固因子の動態を考慮し、protein Cが中期以降で活性化も含め何らかのproteolyticな変化をうける可能性を推察した。

次に分娩後のプロテインCにつきLaurell法で検討したところ、推計学的に有意ではないが、産褥早期に一旦低下し、その後増加し、産褥7日目でも高値を保つていた。また、母児間で比較したところ、臍帯血での測定値は母体血に比べ極めて低値であり、fibrinogenその他のビタミンK依存凝固因子でも同様の傾向を示すことから、胎児肝の未熟性に起因するも