

過酸化脂質の肝細胞に対する凝固因子分泌抑制

(分担研究： 新生児・乳児のビタミンK欠乏性出血症の予防に関する研究)

浦山 功* 伴野 雅洋*

要 約

肝細胞がVK依存性凝固因子を供給するのに、因子蛋白の生合成とカルボキシル化の他に分泌もその過程の一つである。凝固因子生合成またはカルボキシル化反応がある程度低下している状況のもとに、それに加えて分泌障害が重なればそれが発症の決定要因と成り得ると考えられる。本研究の最終目標は母乳中にそのような阻害成分を見いだす事である。肝細胞はバゾプレッシンの刺激に対してプロトロンビン分泌促進作用を示すが、これに対しオレイン酸、リノール酸などの不飽和脂肪酸の過酸化物が抑制的に働くという結果が得られたのでここに報告する。

見出し語： 肝細胞、不飽和脂肪酸

研究目的

1. 肝細胞懸濁液の作製¹⁾：モルモット肝細胞を10% FBS加DMEM溶液で 10^6 cells/mlの懸濁液を作製した。
2. プロトロンビンのELISA：抗ヒトプロトロンビン第一抗体とALP標識抗ヤギIgG第二抗体を用いて、健康人混合血漿を標準とし、その示す値を1と置いて相対値を求めた。
3. 脂肪酸の過酸化処理：オレイン酸、リノール酸を各々生理食塩水中にpH 8.5~9に合わせながら溶解させた。H₂O₂とperoxidaseを大過剰に加え、37℃、一晩インキュベーションした。HCl酸性下に石油エーテル抽出し、1N HClによる6回洗浄後、脱水、蒸発、乾固した。添加実験には生食溶液 pH 8.5で用いた。ステアリン酸、パルミチン酸などの飽和脂肪酸、プレグナンジオール、エストラジオール、テストステロンなどのステロ

イド類も同様の処理を行なった。

結 果

バゾプレッシン $1\mu\text{mol}/\text{l}$ の刺激により肝細胞培地中のプロトロンビンは無刺激の時と比べて約4.2倍に上昇した。これに対しオレイン酸、リノール酸の過酸化物は $1\mu\text{mol}/\text{l}$ の刺激で無刺激の時と同じレベルにまでプロトロンビンの分泌を抑制した。しかしステアリン酸、パルミチン酸などの飽和脂肪酸を同様の酸化処理したものは分泌を抑制しなかった。プレグナンジオール、エストラジオール、テストステロンなどを同様の酸化処理したのも、バゾプレッシンによるプロトロンビン分泌に対して何ら影響を及ぼさなかった。

考 察

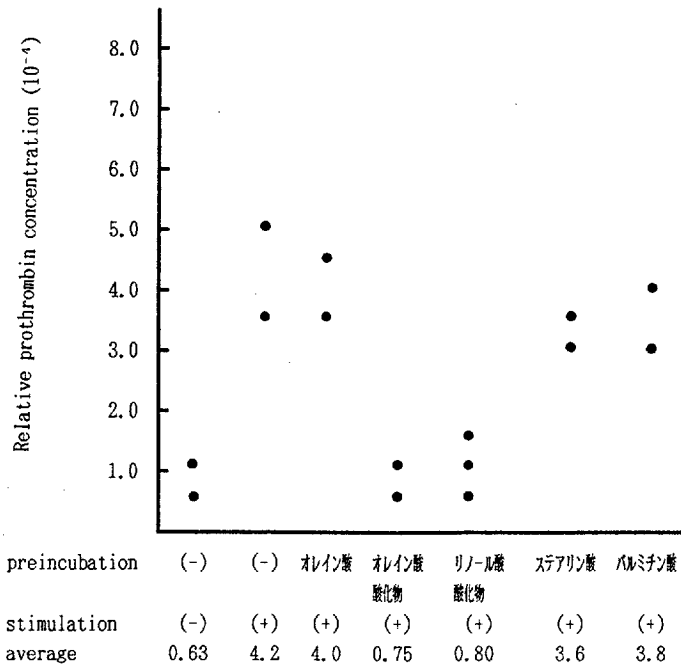
バゾプレッシン刺激により、肝細胞培地中へのプロトロンビン分泌促進がみられたが、このことは肝細胞に生理活性物質の刺激に応答する分泌機

* 東邦大学医学部生化学
(Dept. of Biochem. Toho Univ. School of Med.)

構が存在していると考えられる。オレイン酸、リノール酸そのものではプロトロンビンの分泌を抑制しないが、これらの不飽和脂肪酸の過酸化物が分泌抑制を示し、またステアリン酸、パルミチン酸などの飽和脂肪酸を酸化処理したものは何の影響も与えなかったということは、母乳中に多量に含まれるオレイン酸などの不飽和脂肪酸の過酸化物への変化が亢進された場合に肝細胞におけるプロトロンビン分泌に対して阻害的に働く可能性が示唆される。以上総括して考察すると、新生児及び乳児における特発性 VK 欠乏性出血症とされるものの発症機構を考えるにあたり、まず前提条件として VK 不足による凝固因子合成またはカルボキシル化反応がある程度低下している状況があり²⁻⁴⁾、さらに加えて母乳中に含まれる凝固因子分泌阻害作用を示す物質の存在が重なって、それが発症の決定要因になるのではないかと考えられる。

文 献

- 1) 中村敏一, 他 分離肝細胞の調製と初代培養法 別冊蛋白核酸酵素 24-25:55, 1981
- 2) 白幡 聡, 他 母乳ならびに調整粉乳中のビタミンK含量 医学のあゆみ 118:857, 1981
- 3) van Doorm J. M., Muller A. D., Hemker H. C.: Heparin-like inhibitor, not vitamin K deficiency, in the newborn [letter]. Lancet 2:852, 1977
- 4) Malia G. R., Preston F. E. Mitchell V. E.: Evidence against vitamin K deficiency in normal neonates Thromb. Haematisis 44:159, 1980



モルモット肝細胞のプロトロンビン分泌に対する脂肪酸の影響



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約

肝細胞がVK依存性凝固因子を供給するのに、因子蛋白の生合成とカルボキシル化の他に分泌もその過程の一つである。凝固因子生合成またはカルボキシ化反応がある程度低下している状況のもとに、それに加えて分泌障害が重なればそれが発症の決定要因と成り得ると考えられる。本研究の最終目標は母乳中にそのような阻害成分を見いだす事である。肝細胞はバゾプレッシンの刺激に対してプロトロンビン分泌促進作用を示すが、これに対しオレイン酸, リノール酸などの不飽和脂肪酸の過酸化物が抑制的に働くという結果が得られたのでここに報告する。