



## RELATIONSHIP BETWEEN AGE AND PLASMA T-PA, PA-INHIBITOR, AND PA ACTIVITY

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 橋本, 裕 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1368">http://hdl.handle.net/10271/1368</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 9 1 号	学位授与年月日	平成 2 年 1 1 月 1 6 日
氏 名	橋 本 裕		
論文題目	RELATIONSHIP BETWEEN AGE AND PLASMA T-PA, PA-INHIBITOR, AND PA ACTIVITY (血漿 t-PA, PA-inhibitor, PA activity と年齢との関係)		

医学博士 橋本 裕

論文題目

RELATIONSHIP BETWEEN AGE AND PLASMA T-PA, PA-INHIBITOR, AND PA ACTIVITY

(血漿 t-PA, PA-inhibitor, PA activity と年齢との関係)

論文の内容の要旨

[はじめに]

加齢に伴って血栓症の発現頻度が増加することが報告されている。また、老年者に各種凝固因子 fibrinogen、VII因子、IX因子、V因子の増加していることが報告されている。しかし、線溶系と年齢との関係について詳細な報告はほとんどなされていない。そこで今回我々は凝固系とともに血栓形成に重要な役割を演じている線溶系、特に tissue plasminogen activator (t-PA) antigen、plasminogen activator inhibitor (PA-inhibitor)、plasminogen activator activity (PA activity) について、年齢との関係を検討した。

[方法及び対象]

健康男子88人(年齢18~58才、平均 $26.4 \pm 11.2$ 才)について、血漿t-PA antigen、30人についてPA-inhibitorならびに、21人についてPA activity を測定した。血漿t-PA antigenの測定には、高感度enzyme immunoassay法(EIA法)を用いた。シリコンを固相として、一次抗体にモノクローナル抗体、二次抗体にはポリクローナル抗体に $\beta$ -ガラクトシダーゼを結合させたものを用い測定を行った。PA activity は、plasminogenの活性化能をplasminの特異的な基質であるS-2251の水解による比色法にて測定した。PA-inhibitor activityも同様の方法で既知濃度のt-PAを用い、その不活性化能より測定した。

[結果]

(1) 血漿t-PA antigen

血漿t-PA antigen値は、10才代( $n=20$ )  $4.3 \pm 1.55$  ng/ml (mean  $\pm$  S.D.)、20才代( $n=35$ )  $5.23 \pm 1.56$ 、30才代( $n=18$ )  $6.83 \pm 0.96$ 、40才代( $n=8$ )  $7.64 \pm 1.74$ 、50才代( $n=7$ )  $9.18 \pm 2.34$ で、年齢との間に正の相関( $r=0.65$ ,  $p<0.01$ )を示し、加齢とともにt-PA antigenの有意の増加を認めた。

(2) PA-inhibitor

PA-inhibitor activityは年齢と有意な正の相関( $r=0.54$ ,  $p<0.01$ )を示し、加齢とともにPA-inhibitorの有意の上昇が認められた。

(3) PA activity

PA activityは年齢と有意の負の相関( $R=-0.65$ ,  $p<0.01$ )を示し、年齢の増加にしたがいPA activityの有意の減少がみられた。

[考察]

Virchow以来、血栓形成には、血管壁の性状の変化、血流の変化、血液成分の変化などが関与すると言われてきた。高齢者で、血栓症の発現頻度が増加すると報告されているが、これら諸因子が大きく関与しているものと考えられる。このうち、血液成分の凝固系因子に関しては、V因子、VII因子、IX因子、fibrinogenなどが加齢とともに増加し、antithrombin IIIは、低下すると報告され、加齢とともに凝固系の亢進、凝固阻止因子の低下が示唆されている。しかし、凝固系とともに血栓形成に重要な役割を演じている線溶系、特に血管内皮細胞から分泌されるt-PAとその阻止因子であるPA-inhibitorについての詳細な報告は、ほとんどなされていない。

今回の我々の研究では、加齢とともにt-PA antigenは増加し、PA-inhibitorも増加したが、PA activityは有意に減少した。これらのことから、高齢者におけるPA activityの減少は、PA-inhibitorの増加がt-PA antigenの増加に比しより著明であるためと考えられる。高齢者でPA-inhibitorが有意に高値を示し、PA activityが有意に減少した。

以上の成績から高齢者では、PA-inhibitorの増加がt-PA antigenの増加より、より著明であり高齢者の血栓症の発現機序にPA activityの減少の関与が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

加齢に伴って血栓症の発現頻度が増加することが報告されている。また、老年者に各種凝固因子fibrinogen、Ⅶ因子、Ⅸ因子、Ⅴ因子の増加していることが報告されている。しかし線溶系と年齢との関係について詳細な報告はほとんどなされていない。

そこで申請者は凝固系とともに血栓形成に重要な役割を演じている線溶系、特にtissue plasminogen activator(t-PA)antigen、plasminogen activator inhibitor(PAI)activity, plasminogen activator activity(PAA)について、年齢とこれらの計測値の関係を検討した。

健常男子88人(年齢18~58才、平均 $26.4 \pm 11.2$ 才)について、血漿t-PA antigenを、30人についてPAIならびに、21人についてPAAを測定して得られた結果は、

- 1) 血漿t-PA antigen値は、mean $\pm$ SDにて10才代 $4.3 \pm 1.55$ ng/ml (n=20)、20才代 $5.23 \pm 1.56$  (n=35)、30才代 $6.83 \pm 0.96$  (n=18) 40才代 $7.64 \pm 1.74$  (n=8)、50才代 $9.18 \pm 2.34$  (n=7)で年齢との間に正の相関( $r=0.65$ ,  $p<0.01$ )を示し、加齢とともにt-PA antigenの有意の増加を認めた。
- 2) PAI activityは年齢と有意な正の相関( $r=0.54$ ,  $p<0.01$ )を示し、加齢とともにPAI activityの有意の上昇が認められた。
- 3) PAAは年齢と有意の負の相関( $R=-0.65$ ,  $p<0.01$ )を示し、年齢の増加にしたがいPAAの有意の減少がみられた。

血栓形成には、血管壁の性状の変化、血流の変化、血液成分の変化などが関与すると言われている。申請者は、ここで示された血液成分の変化のなかでも、凝固活性に対するもう一方の線溶活性を重視した研究を行い、高齢者で血栓症の発症頻度が増加する要因の一つとしてPAAが加齢とともに有意に減少することを示唆している。

以上の結果に対して、測定系の特異性の問題(特に抗体の特異性の問題)、男女の性差の問題、t-PA antigenの量と活性の関係、血栓形成背景にある凝固系、線溶系の関連などが討論された。

これらの討論に基づいた審査の結果、凝固系とともに血栓形成に重要な役割を演じている線溶系、特に血管内皮細胞から分泌されるt-PAとその阻止因子であるPAIについて新しい知見をえた報告と認め、全員一致でこの研究が学位授与にふさわしいものと判定した。

論文審査担当者 主査 教授 菅 野 剛 史

副査 副学長 阪 口 周 吉 副査 教授 寺 尾 俊 彦

副査 教授 中 島 光 好 副査 助教授 鈴 木 修