

第 34 回麻布環境科学研究会 一般演題 7

妊娠および授乳ラットの血液凝固系パラメータの変動

○望月 雅裕

株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所

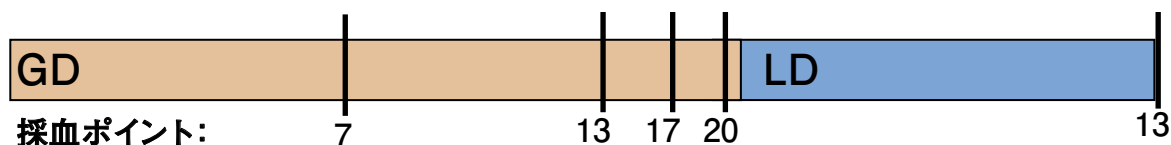
緒言

出産のリスクとして子宮からの出血過多（分娩後出血）が知られているが、血栓症も重篤な状態を招く。妊産婦死亡の原因として、肺血栓塞栓症が第 1 位（2008 年）で羊水塞栓、産科出血の順となっている。我々はこれまでに妊婦で問題となる血栓症の機序を明らかにする目的で、生殖発生毒性試験のモデル動物として広く使用されているラットを用い、妊娠及び授乳期に血液凝固系パラメータの多くが凝固を亢進する方向に動くこと、実際にワルファリンの抗凝固作用が軽減されること（33 回麻布環境科学研究会で報告）を明らかにした [1-3]。

本研究では、個々の凝固因子をより詳細に検索し、ビタミン K および性ホルモンの関与についても検討した。

実験デザイン

- ・ 使用動物：Sprague-Dawley 系 SPF ラット（雌 25 匹 / 群、11 ～ 14 週齢で交配）
- ・ 交配確認日：妊娠 0 日（GD 0），分娩終了日：授乳 0 日（LD 0）
- ・ 対照動物：同週齢の未妊娠動物



—測定項目—

PT, APTT, フィブリノゲン (FIB), FII, FVII, FIX, FX, FXII, ATIII,
エストラジオール (E2, ELISA 法), VK1 および VK1 2,3-epoxide (LC/MS/MS 法)

試験結果

Item	VK 依存性因子											
	E2	VK1	VK1 2, 3-epoxide	FII	FVII	FIX	FX	FXII	FIB	APTT	PT	ATIII
Pregnant	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑	↑↑↑	→	↑↑↑	↓	↑↑↑	↑	→	→
Lactating	→	→	→	→	→	→	→	→	↑	→	→	↓

Pregnant :

妊娠が進むにつれ, E2, VK1 及び VK1 2,3 -epoxide 濃度の増加, FII, FVII 及び FX 活性の増加並びに FIB の増加がみられた。他に, APTT の延長及び FXII 活性の減少がみられた。

Lactating :

授乳 13 日には, FIB の高値及び ATIII の低値がみられた。

考察

- ・ 妊娠が進むにつれて血中の E2 および VK レベルが上昇し, それらに相応して VK 依存性因子の活性が増加していることが明らかとなった。E2 による VK の吸収促進 [4] と肝臓での VK 依存性因子の活性化が関与しているものと推察された。
- ・ 妊娠中の FIB の高値は, mRNA 発現の亢進 [1] によるものと考えられた。
- ・ 一方, 内因性経路の初期反応に関わる FXII 活性は妊娠後期には低値を示し, APTT もやや延長した。これらは血栓形成など過度の凝固亢進を防ぐための生体の適応性変化かもしれない。
- ・ 授乳期には, ほとんどの凝固関連因子が未妊娠動物と同程度までに回復したが, FIB の高値および ATIII の減少がみられ, 引き続き凝固能は亢進していた。しかし, プロラクチンによる活性化 [5] の報告がある FXII 活性は未妊娠動物と同程度であった。

参考文献

- 1) Urasoko Y, et al. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2009; 48: 272-8.
- 2) Urasoko Y, et al. J Am Assoc Lab Anim Sci. 2012; 51: 144-9.
- 3) Ohishi T, et al. J Toxicol Sci. 2010; 35: 189-96.
- 4) Jolly DW et al. Am J Physiol. 1977; 232: H12-7.
- 5) Gordon EM et al.: Blood, 1985; 66: 602-5.