

氏 名	吉 田 耕 一 よし だ こう いち
学位の種類	農 学 博 士
学位記番号	論 農 博 第 731 号
学位授与の日付	昭 和 53 年 1 月 23 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	高コレステロール摂取による血小板機能亢進に関する生化学的研究

論文調査委員 (主査) 教授 満田久輝 教授 千葉英雄 教授 上久保 正

### 論 文 内 容 の 要 旨

動脈硬化症の発症と高脂血症の間に有意な相関関係が存在することが知られている。また動脈硬化症の発症を導く血管障害の初期変化に血小板が重要な役割を演じ、コレステロールが直接的または血小板を介して間接的に冠状動脈の病変の進展を助長し、冠循環障害を導くことが推察されている。

以上の観点から著者は、(1)コレステロール摂取による血小板凝集能亢進の作用機構、(2)血小板凝集能、粘着能を抑制する物質、(3)傷害心臓の生化学的变化、(4)その変化に拮抗する物質の4点について研究を行うことにより血小板および心臓に対する作用を併有する物質が存在する可能性について考察している。雄性ハートレイ種のもルモットを1%のコレステロールを添加した飼料で1~8週間飼育したところ、血小板の adenosine diphosphate (ADP) による凝集は亢進した。ADP 凝集の測定は Born の方法に準じ、アグレゴメーターを使用している。また、血小板粘着能の測定法は Bowie らの方法を改良している。すなわち内径2 mm のポリビニールチューブ内にガラスビーズを充填したガラスビーズカラムを使用し、1/10容のヘパリン添加血液を一定速度で通過させ、通過前後の血小板数をマイクロセルカウンターで計測している。血小板粘着能抑制作用については、ウサギにおける結果がヒトの場合とよく類似している。また、著者は、アデノシン、アセチルサルチル酸などの粘着能抑制作用について *in vitro* と *in vivo* の結果がよく一致していることを確認している。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

動脈硬化症の発症を導く血管障害の初期変化に血小板が重要な役割を果している。とくに高コレステロール食摂取によって血小板機能が亢進することが認められている。

本論文は、コレステロールによる血小板機能亢進の作用機構および血小板機能を抑制する薬物の究明を行うとともに、傷害心臓の動的、生化学的变化および変化に対する拮抗物質に関する研究を行い、さらに血小板および心臓に対する作用を併有する薬物が存在する可能性について考察している。コレステ

ロール添加飼料で飼育したモルモットの血小板はコレステロール無添加の対照群と比較して adenosine diphosphate (ADP) による凝集が著しく亢進する。著者は、血漿および血小板のコレステロールの増加が顕著である事実から、コレステロールを凝集能亢進因子の一つと推定している。さらに、コレステロールが血漿中では主として  $\beta$ -リポタンパク質として存在することから、血漿から  $\beta$ -リポタンパク質を単離し、*in vitro* で血小板凝集能に及ぼす影響について検討した結果、 $\beta$ -リポタンパク質は ADP による血小板凝集能を顕著に亢進し、 $\beta$ -リポタンパク質の添加量の増加とともに亢進の程度が増加することを認めている。

この事実から著者は、コレステロール摂取による血小板凝集能亢進の因子の一つが  $\beta$ -リポタンパク質であると考えている。さらに、薬物による血小板粘着能の抑制には動物種差があることを明らかにしている。さて、冠状動脈血流量が血栓などの生成により低下した場合、心筋が酸素欠乏に陥ることは知られているが、実験的心筋硬塞モデルに関する生化学的解明は十分なされていない。著者は、イソプロテレノール (ISP) により惹起した傷害心について、高エネルギーリン酸化合物、含水量、血漿酵素活性などの変化を調べ、ISP 傷害心の嫌氣的灌流時の心運動の低下は灌流液のグルコース濃度の増加により軽減することを認め、さらに、心筋含水量は増加し、高エネルギーリン酸化合物は減少し、血漿 glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) 活性は増加することを確認している。

以上のように本論文は生化学、酵素化学に寄与するところが大きい。

よって、本論文は農学博士の学位論文として価値あるものと認める。