

AVシャント血栓モデルにおけるミミズ凍結乾燥粉末の 抗血栓効果と安全性*

葛本篤信¹⁾ 脇本真之介¹⁾ 米村真樹¹⁾

Atsunobu KUZUMOTO Shinnosuke WAKIMOTO Maki YONEMURA

菅美奈子²⁾ 山下祐輔²⁾ 金武祚²⁾

Minako SUGA Yusuke YAMASHITA KIM MUJO

ワキ製薬(株)が新製法にて開発したミミズ真空凍結乾燥粉末(LRP)を用いてin vitro及びin vivoにおける血栓溶解・抗血栓効果、および生理学的、器官組織形態学的な影響がないかを検証した結果、in vitro試験においてプラスミン活性及びフィブリン溶解ともに高い活性を示し、in vivo試験においても抗血栓作用が確認された。

また、ラットへの30日間の経口投与試験において、人への推奨量の100倍量を投与しても健康状態に影響がないことから、ミミズ真空凍結乾燥粉末(ワキ製薬(株))は安全性が高い、抗血栓素材であることが確認されたことを報告する。

キーワード：血栓、ミミズ真空凍結乾燥粉末、ワキ製薬株式会社

はじめに

ミミズの持つ蛋白分解酵素は抗血栓効果を有することが知られている。我々は、これまでに赤ミミズの抗血栓効果に着目し、『ミミズ粉末(LR)]を開発した。本研究では、新製法によって活性成分を取り出した『ミミズ真空凍結乾燥粉末(LRP)]を用いて、in vitro及びin vivoにおける抗血栓効果、および生理生化学的、器官組織形態学的な影響がないかを検証したので報告する。

症 例

LR及びLRP(ワキ製薬(株))の抗血栓効果を比較検証するため、各試料の水抽出液を作製し、線溶酵素であるプラスミン様活性を合成基質を用いて測定した。さらに、フィブリンプレートを用いた線溶活性も検証した。

また、SDラット(雄、8w)を用いて、LRP(50 mg/kg)及び水(コントロール)を各群10匹に7日間経口投与した。最終投与1時間後に麻酔下で、絹糸を留置したポリエチレンチューブを頸動静脈(AV)に挿入してシャントを作製し、その後、20分間血液を循環させ、絹糸に付着したフィブリン血栓の湿重量を測定した。

次に、SDラットを各群20匹で雌雄が半分ずつになるよう、体重により4群に分け、1群に蒸留水を与え、残りの3群は、LRP(ワキ製薬(株))を0.3、0.7、1.0g/kg.bwとなるように与える群とした(それぞれ人の推奨摂取量の30、70、100倍に相当)。各試験群は、LRPを蒸留水500mlに15、35、50gずつ溶解し、30日間、毎日、1日に1回、1ml/100 g.bwの量で胃内に投与した。週に1回体重測定を実施し、週に2回給餌量及び残餌量を計測し摂取量を計算した。30日間の飼育後屠殺(屠殺前には絶食)、血液分析、血清生化学分析及び病理組織学検

*Safety and antithrombotic effect of earthworm lyophilized powder in AV shunt thrombosis model

¹⁾ワキ製薬株式会社：〒635-0814 奈良県北葛城郡広陵町南郷898

²⁾株式会社ファーマフーズ：〒615-8245 京都府京都市西京区御陵大原1-49

査を行った。また、各臓器の重量測定を行い、臓器重量比率を測定した。

結 果

In vitro 試験において、LRPはプラスミン様活性及びフィブリン溶解活性ともに、LRよりもそれぞれ31%及び30%高い活性を示した。また、in vivo 試験 (AVシャント試験) において、LRP群はコントロール群に比べて血栓湿重量が有意に減少した ($p < 0.05$)。

また、経口投与試験においては、最大投与量として、人への推奨量の100倍のLRPをラットへ経口投与した場合においても健康状態に影響はなく、生理生化学的及び器官組織形態学的などの重要な指標

において異常は認められなかったことから、無毒性量は1.0g/kg.bwを超える量であると推察された。

考 察

In vitro 試験結果より、LRPはLRよりも高いプラスミン様活性及びフィブリン溶解活性を有することが確認され、また、AVシャント試験によりLRPの顕著な血栓形成抑制効果が明らかとなった。

また、ラットの30日間経口投与試験の結果から、健康状態や生理生化学的及び器官組織形態学的な指標において異常を来さないことから、LRPは安全性の高い、新しい抗血栓素材として動物、また人間の循環器疾患などに応用できるものと考えられる。