

抗血液凝固剤であるヘパリンを用いる治療では、適度な血液中の濃度を維持することが重要であるので、従来、活性化部分トロンボプラスチン時間法、発色性合成基質法などによりヘパリンの気量が行われている。本研究では、ヘパリンと結合するプロタミンを固定した電極をセンサーとして開発した。従来法は見掛けの濃度測定であり、血液中の他の因子の影響を受けやすかった。これに対して本方法は、直接的な測定であり、感度も約10倍以上高感度であった。

### 【2G21】ヘパリン検出イオンチャンネルセンサーの開発

(東大院理) VPYGadzekpo †、P.Buhlmann、肖康平、青木寛、梅澤喜夫

ヘパリンは、抗血液凝固剤として、循環器系の手術や血栓症の予防・治療だけではなく種々の医療場面に幅広く用いられている物質で、臨床的に大変重要である。血液凝固のプロセスでは、トロンビンが凝固因子の一つであるフィブリノゲンに作用してこれをフィブリンに転換し、このフィブリンにより血液は凝固する。血液凝固の抑制を担うタンパク質であるアンチトロンビンIII (ATIII) は、トロンビンに結合してその働きを抑制する。上述のヘパリンはこのATIII-トロンビン錯形成の速度を劇的に加速させる働きを持つ。すなわち、血液中のヘパリン濃度が高ければ、トロンビンによる血液凝固プロセスは先に進まず、結果として血液凝固が阻害されるのだ。ヘパリンはこのように重要な働きを担っている物質であるが、投与しすぎると止血障害を起こすなどの副作用があるため、投与を効果的に行うには血中ヘパリン濃度の測定を行い、適度な濃度に制御することが重要である。

さて、現在使われているヘパリンの定量法には活性化部分トロンボプラスチン時間法、発色性合成基質法などがある。しかし、これらで得られたヘパリン濃度はいわゆる「見かけの」濃度であって、例えばATIIIなどヘパリンと結合する因子の血中濃度が高い場合には、これが定量時の反応の阻害剤として働き、実際の濃度よりもかなり低い濃度として測定されることがある。このような阻害剤の濃度は患者個人や病状によって異なるため、間接的に測定された「見かけの」濃度ではなく、直接ヘパリンの濃度を測定して得られた値に基づいて処方を行うことが望まれるが、上記の方法を用いて定量が行われているのが現状だ。

今回、プロタミンを固定した金電極をセンサーとすることで、血清中でのヘパリン濃度を測定した。測定値は実際に溶液中に含まれるヘパリン濃度に2%の誤差で一致し、更に、従来0.1U / mLだった検出下限を0.008U / mLまで下げることができた。このセンサーは、多価の陰イオンであるヘパリンが電極表面でプロタミンと結合し、それに伴って表面電荷が変化することを利用して、分子認識というイベントを電気信号に変換し検出する。電極-測定溶液界面を反応の場とすることで、ヘパリンのような親水性の高い巨大分子でも検出が可能になった。

† University of Cape Coast, Ghana.

