

氏名	ほり さわ せい や 堀 澤 誠 也
学位の種類	博 士 (農 学)
学位記番号	論 農 博 第 2523 号
学位授与の日付	平 成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Pharmacological Profile of a Novel Platelet Glycoprotein II b/III a Antagonist SM-20302 (新規血小板糖蛋白 II b/III a 拮抗剤 SM-20302 の薬理学的特性に関する研究)

論文調査委員 (主 査) 教 授 宮 本 元 教 授 廣 岡 博 之 教 授 矢 野 秀 雄

論 文 内 容 の 要 旨

血小板は物理的刺激や内因性の刺激因子 (ADP, コラーゲン, トロンピンなど) によって血液中で活性化されると, 血小板の膜表面に存在する糖蛋白 (GP) II b/III a とフィブリノゲンとが結合し, 血小板凝集が惹起される。GP II b/III a 拮抗剤は, この GP II b/III a とフィブリノゲンとの結合を阻害することにより強力な抗血栓作用を示すことが期待される薬剤であるが, 出血性副作用の発現が懸念される。そこで本研究では, 動物モデルにおいて, 新規非ペプチド性 GP II b/III a 拮抗剤である SM-20302 の抗血栓作用ならびに出血増悪作用を検討し, 既存薬と治療安全域 (抗血栓作用と出血性副作用との乖離度) を比較することによって, SM-20302 の臨床における有用性を明らかにすることを旨とした。

本論文は7章より構成されており, 主な内容は以下に示すとおりである。

1章では, 血栓症の成因としての血小板の重要性, GP II b/III a 拮抗剤の有用性と副作用, およびこれまでの研究成果をとりまとめるとともに, 本研究の目的を簡潔に述べている。

2章では, *in vitro* モデルにおける SM-20302 の血小板凝集に対する作用を検討し, SM-20302 はヒトにおいて, 血小板凝集惹起物質に依存しない強力な血小板凝集抑制作用を発現することが示された。また, その抑制作用には種差が存在し, モルモット, マウス等においてヒトと同程度の抑制作用を発現することが示された。

3章では, *ex vivo* モデルにおける SM-20302 の血小板凝集に対する作用を検討し, SM-20302 がモルモットおよびマウスにおいて, 静脈内投与および経口投与のいずれの投与経路でも強力な血小板凝集抑制作用を示すことが明らかにされた。

4章では, モルモット *in vivo* 血栓モデルにおける SM-20302 の抗血栓作用を検討し, SM-20302 が既存の3種類のモデル (血小板減少症モデル, 頸動静脈シャントモデル, および大腿動脈血栓モデル) において, 静脈内投与および経口投与のいずれの投与経路でも既存薬と比較してより強力な抗血栓作用を示すことが明らかにされた。また, ヒトの一過性脳虚血発作を模した新規モルモットモデルを作製し, SM-20302 の脳保護作用を検討した。その結果, 同モデルが脳保護作用の評価に有用であること, および SM-20302 が既存薬よりも優れた脳保護作用を示すことが明らかにされた。

5章では, 臨床での出血を予測するモデルとして, ヒトの消化管出血を模した新規マウスモデルを作製し, 出血性リスクの予測を行った。その結果, 同モデルが消化管出血を予測するモデルとして有用であること, および SM-20302 が既存の薬剤と比較して, より広い治療安全域 (抗血栓作用と出血性副作用との乖離度) を有することが示された。

6章では, 5章で示した SM-20302 の広い治療安全域がどのような機序に基づいているかを明らかにするために, 数種の代表的な接着蛋白 (フィブリノゲン, フィブロンectin およびビトロネクトin) とヒト血小板との結合, および接着蛋白とヒト臍帯静脈血管内皮細胞との結合に対する SM-20302 の作用を検討した。その結果, SM-20302 はフィブリノゲンと血小板との結合を選択的に阻害することが明らかとなった。次に, 走査型電子顕微鏡を用いて, ガラス表面へのヒト血小板の粘着・凝集に対する作用を形態学的に観察した。その結果, SM-20302 は粘着反応を抑制することなく凝集反応を選択的に抑制する可能性が示された。

7章は、本研究のまとめである。すなわち、新規GPⅡb/Ⅲa拮抗剤であるSM-20302が、既存の動物モデルにおいて、静脈内投与および経口投与のいずれの投与経路を用いても既存薬と比較して強力な抗血栓作用を示すこと、および、消化管出血を予測する新規モデルにおいて、より広い治療安全域を示すことを述べている。

また、SM-20302がもつこの優れた特徴の考察として、SM-20302が血小板とフィブリノゲンとの結合を選択的に阻害し、粘着反応を抑制しないことを述べている。これらのことから、SM-20302は臨床において、血栓性疾患に対する有用な治療剤となり得ることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

SM-20302は、経口投与可能な非ペプチド性の新規糖蛋白（GP）Ⅱb/Ⅲa拮抗剤である。経口GPⅡb/Ⅲa拮抗剤は、強力な抗血栓作用を有し、慢性投与可能な薬剤として期待されているが、出血性副作用の発現が懸念される。本研究は、動物モデルにおいてSM-20302の抗血栓作用および出血性副作用を既存薬剤と比較するとともに、出血性副作用の発現が少ないメカニズムを解析し、SM-20302の特徴および臨床における有用性を明らかにすることを目的としたものである。評価すべき主な点は以下のとおりである。

1. すでにモデルとしての評価が確立されている3種類のモルモット*in vivo*血栓モデル（血小板減少症モデル、頸動静脈シャントモデル、および大腿動脈血栓モデル）において、SM-20302が静脈内投与および経口投与のいずれの投与経路を用いても、既存薬剤と比較してより強力な抗血栓作用を示すことを明らかにした。これらの結果は、SM-20302が臨床においてもより強力な抗血栓作用を示す可能性を示している。

2. ヒトの一過性脳虚血発作を模したモデルとして、新規にモルモット一過性脳虚血モデルを作製し、SM-20302が既存薬剤と比較してより強力な脳保護作用を示すことを明らかにした。これらの結果は、本モデルが血栓症治療剤の脳保護作用を評価するモデルとして有用である可能性を示すとともに、SM-20302が臨床において既存薬剤に比べ強力な脳保護作用を示す可能性を示唆している。

3. 臨床で懸念される出血性副作用を予測するモデルとして、新規にマウス消化管出血モデルを作製し、SM-20302が既存の薬剤と比較して、より広い治療安全域（抗血栓作用と出血性副作用との乖離度）を示すことを明らかにした。これらの結果は、本モデルが臨床での消化管出血を予測するモデルとして有用であることを示し、SM-20302が既存の薬剤と比較して、より強力な抗血栓作用を発現するとともに出血性副作用を発現するリスクの低いことを示唆している。

4. SM-20302が既存薬剤と比較してより広い治療安全域を示すメカニズムを解明するために、数種の代表的な接着蛋白（フィブリノゲン、フィブロネクチンおよびビトロネクチン）とヒト血小板との結合、および、接着蛋白とヒト臍帯静脈血管内皮細胞との結合に対するSM-20302の作用を検討し、SM-20302がフィブリノゲンと血小板との結合を選択的に阻害することを明らかにした。また、走査型電子顕微鏡を用いて、ガラス表面へのヒト血小板の粘着・凝集に対するSM-20302の作用を検討し、SM-20302が粘着反応を抑制することなく、凝集反応を選択的に抑制することを明らかにした。

以上のように、本論文は、新規GPⅡb/Ⅲa拮抗剤であるSM-20302が、動物モデルにおいて、既存薬剤と比較してより強力な抗血栓作用を示し、かつ出血性副作用の少ない優れた特徴を有することを明らかにし、さらに、経口GPⅡb/Ⅲa拮抗剤の血栓症治療剤としての可能性を示したものであり、動物薬理学および実験動物学に貢献するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成16年2月13日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。