

氏名	はやし 林	みき 三	お 樹	夫
学位(専攻分野)	博士(農学)			
学位記番号	論農博第2450号			
学位授与の日付	平成14年11月25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 study of novel antithrombotic and thrombolytic drugs on various thrombus models (種々の血栓モデルを用いた新規抗凝固剤および血栓溶解剤の薬理学的研究)			
論文調査委員	(主査) 教授 今井 裕	教授 宮本 元	教授 矢野 秀雄	

論 文 内 容 の 要 旨

血栓症に代表される血流障害疾患は、近年の統計においてガンを抜いて、日本人の死因のトップとなっている。血栓が原因で起こる心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症などがその代表的な例である。また、飛行機内での運動不足や水分補給不足により起こるエコノミークラス症候群も、最近注目されている血栓性疾患の一つである。血栓は、正常時には出血を止める役割があるが、近年における食事の西欧化に伴う脂質摂取の増加や加齢およびストレスなどが原因で、凝固線溶系のバランスが崩れたり、血液粘度が高くなったりすると血流を遮断し病気の原因を引き起こす。本研究は、それら疾患の予防および改善を目的に開発された新規抗凝固剤および新規血栓溶解剤の薬理プロファイルを生化学的、薬理的に検討したものである。本論文の内容は以下のように要約される。

第1章では、血栓症領域で現在使用されている薬剤の種類と問題点について述べ、新規薬剤の位置づけを紹介している。

第2章では、新規抗凝固剤(JTV-803)の酵素学的、薬理学的実験を実施した。本薬剤は、ヒト活性化第X因子に対して競合拮抗的に阻害作用を示し、その阻害は他のセリン型酵素に対する阻害作用より100倍以上強く、選択性があることを示した。また、活性化第X因子の阻害作用における種差を検討したところ、ヒトに対する阻害作用が最も高いことが分かった。さらに、サルにJTV-803を経口投与したところ、8時間後においても活性化第X因子阻害作用を有することが示された。

第3章では、動物を用いたJTV-803の薬理学的実験を実施した。ラットの動脈および静脈血栓モデルにJTV-803を投与し、抗血栓作用を有することを証明した。ラットを用いて出血時間を指標に副作用について検討した結果、本薬剤は有効薬理用量においては出血時間延長作用を示さないことが証明された。また、サル動静脈シャント血栓モデルを用いて、静脈内投与のみならず経口投与での有効性も確認することができた。

第4章では、新規血栓溶解剤(JTV-926)についての生化学的および薬理学的実験を行なっている。ヒト培養内皮細胞を用いて、本薬剤が血管内皮細胞からの血栓溶解促進因子(組織型プラスミノゲン活性因子)の遊離を促進することを示した。また、血栓溶解促進因子の遺伝子を欠損したマウスと欠損していない通常マウスを用いて血栓モデルを作製し、静脈内投与で線溶作用の比較検討を実施した。その結果、本薬剤の作用が組織型プラスミノゲン活性因子にあることを動物実験においても証明した。さらに、ラット血栓モデルを用いて、十二指腸内投与および経口投与で血栓溶解作用があること、その際には副作用の出血時間延長作用は認められないことが示された。

総合考察では、上記の実験結果を踏まえ、新規抗凝固剤および血栓溶解剤の現状における位置づけと臨床での有用性を説いている。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

心筋梗塞や脳梗塞など、血栓を原因として誘発される血流障害疾患は日本人の主要な死因の一つとなっている。これまで血栓の予防および治療薬としていくつかの薬剤が開発されてきたが、いずれも出血などの副作用や静脈内投与に限定される

など、改善の余地が残されていた。本研究は、血栓に関連する疾患の予防および改善を目的に開発された新規抗凝固剤および新規血栓溶解剤の薬理プロファイルを生化学的、薬理的に検討したものである。得られた結果は次のように要約される。

1. 新規抗凝固剤 (JTV-803) について酵素学的、薬理的に検討した結果、ヒト活性化第 X 因子に対して競合拮抗的に阻害作用を示し、その阻害は他のセリン型酵素に対する阻害作用より100倍以上強く、選択性があることを示した。

2. 種々の動物の活性化第 X 因子に対する JTV-803 の阻害作用を検討したところ、ヒトに対する阻害作用が最も高いことが分かった。さらに、サルに JTV-803 を経口投与したところ、8 時間後においても活性化第 X 因子阻害作用を有することが示された。

3. ラットの動脈および静脈血栓モデルに JTV-803 を投与した結果、抗血栓作用を有することを明らかにした。さらに、ラットを用いて出血時間を指標に副作用について検討し、本薬剤が有効薬理用量において出血兆候を示さないと同時に、サル動静脈シャント血栓モデルを用いた結果から、静脈内投与のみならず経口投与での有効性も確認することができた。

4. 新規血栓溶解剤 (JTV-926) のヒト培養血管内皮細胞を用いた生化学的および薬理学的実験から、本薬剤が血栓溶解を促進する因子 (組織型プラスミノゲン活性因子) を内皮細胞から遊離促進することを示した。また、JTV-926 のこの作用は、プラスミノゲン活性因子のノックアウトマウスを用いた血栓モデルにおいても裏付けられた。

5. ラット血栓モデルを用いて、JTV-926 の十二指腸内投与および経口投与が血栓溶解作用を示すこと、その際には副作用の出血兆候は認められないことを明らかにした。

以上のように、本論文は新規の抗凝固剤および血栓溶解剤について、血栓モデル動物を用いた生化学的、薬理的検討を行ない、血栓症の予防および治療に対して新たな展開を示したものであり、実験動物学、酵素化学および動物薬理学の発展に寄与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14年10月17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。