

氏 名	おのむらまさひさ 小野村 雅 久
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2409 号
学位授与の日付	平成 13 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻
学位論文題目	1. Effect of argatroban on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis (アルガトロバンのトリニトロベンゼンスルホン酸誘発大腸炎に対する効果に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 千 葉 勉 教 授 光 山 正 雄 教 授 清 野 裕

### 論 文 内 容 の 要 旨

近年、炎症性腸疾患 (IBD) に対し、抗凝固作用に加え、抗炎症作用を期待してヘパリンが用いられることがある。一方、アルガトロバンは直接トロンبینを抑制する物質として日本で発見され抗凝固薬として用いられている。申請者は炎症性腸疾患モデルであるトリニトロベンゼンスルホン酸 (TNB) 誘発大腸炎に対する抗トロンبین薬アルガトロバンの効果を検討した。

方法: Wistar 系雄性ラット (250-300g) をコントロール群と、生食 (TNB-S 群), アルガトロバン (TNB-A 群), 100U/Kg のヘパリン (TNB-H 群) を各々注入した埋め込み型微小ポンプを腹腔内に埋め込んだ 4 群に分け (各 n=4), それぞれ実験開始 24 時間前より絶食させ TNB10mg/50%ethanol 0.25ml を注腸して腸炎を作成した。その後 5 日目に各々の血中プロトロンビン時間 (PT), 活性化部分プロトロンビン時間 (APTT), アンチトロンビン III (AT III), 血小板数, フィブリノーゲン値, 摘出大腸の湿重量, 肉眼的粘膜傷害スコア, 組織学的粘膜傷害スコア, 大腸粘膜のミエロペルオキシダーゼ (MPO) とロイコトリエン B4 (LTB4) 値を測定し比較検討した。

結果: APTT は TNB-H 群, TNB-A 群でともに TNB-S 群に比べて有意に延長していた ( $p < 0.01$ )。血小板数, フィブリノーゲン値は TNB-H 群, TNB-A 群とも TNB-S 群に比べて有意に減少しており, AT III は TNB-A 群で TNB-S 群より有意に高い傾向にあったが TNB-H 群と TNB-S 群では有意差はなかった。摘出大腸の湿重量は 4 群間に有意差を認めなかったが, 肉眼的粘膜傷害スコア, 組織学的粘膜傷害スコア, 大腸粘膜の MPO と LTB4 値は TNB-A 群, TNB-H 群で有意に減少していた ( $p < 0.05$ ,  $< 0.01$ )。

考察: アルガトロバンはヘパリン同様に TNB 誘発大腸炎の発症時に惹起される微小血栓の形成を阻止し, これを契機として次々と波及する慢性的な炎症を抑制すると考えられた。アルガトロバンはヘパリンと異なり AT-III を介さずに直接トロンبینの作用を抑制するため炎症性腸疾患の新たな治療薬としての応用が可能であると考えられる。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、炎症性腸疾患 (IBD) に対し抗凝固および抗炎症作用を期待しヘパリンを用いることがある。アルガトロバン (Arg) は直接トロンبینを抑制する抗凝固薬として用いられている。IBD モデルであるトリニトロベンゼンスルホン酸 (TNB) 誘発大腸炎に対する抗トロンبین薬 Arg の効果を検討した。Wistar 系雄性ラットをコントロールと、埋め込み型ポンプを用いて生食 (TNB-S), Arg (TNB-A), ヘパリン (TNB-H) を各々腹腔内に持続注入した 4 群に分け (各 n=4), TNB を注腸して腸炎を作成した。5 日後に各々の血中 PT, APTT, AT-III, 血小板数, フィブリノーゲン, 摘出大腸の湿重量, 肉眼的および組織学的粘膜傷害スコア, 大腸粘膜ミエロペルオキシダーゼ (MPO) とロイコトリエン B4 (LTB4) を比較検討した。APTT は TNB-H, TNB-A でともに TNB-S に比べて有意に延長し, 血小板数, フィブリノーゲンも TNB-H, TNB-A とも TNB-S に比べて有意に減少していた。AT-III は TNB-A で TNB-S より有意に高値であったが

TNB-H と TNB-S では有意差は認めなかった。摘出大腸の湿重量は 4 群間に有意差はなかったが、肉眼的および組織学粘膜傷害スコア、腸粘膜の MPO と LTB4 値は TNB-A, TNB-H で有意に減少していた。以上の研究は IBD 発症時に惹起される微小血栓とこれを契機に波及する慢性的炎症が IBD の一因であることを明らかにするとともに、Ar はヘパリンと異なり AT-III を介さずに直接トロンビンの作用を抑制するため、IBD の新たな治療薬になりうる可能性に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成13年5月14日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。