

京都大学	博士（医学）	氏 名	村田 裕
論文題目	Rocuronium Has a Suppressive Effect on Platelet Function via the P2Y12 Receptor Pathway In Vitro That Is Not Reversed by Sugammadex （ロクロニウムは in vitro において P2Y12 受容体経路を介してスガマデクスに拮抗されない血小板抑制作用を有する）		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>周術期に使用する薬剤の血小板機能への影響を明らかにすることは、外科的出血量を減少させる上で重要である。ロクロニウムは麻酔や集中治療領域で広く使用されているアミノステロイド系非脱分極性筋弛緩薬であるが、これまで血小板機能への影響は報告されていなかった。本研究では、<i>in vitro</i> でのヒト血小板機能に対するロクロニウムの影響について検討した。</p> <p>健康人から得た静脈血から遠心分離によって多血小板血漿（PRP、<math>3.0 \times 10^5 / \mu\text{L}</math>）を調製し、光透過法による血小板凝集計を用いて ADP 誘発性血小板凝集率を測定すると、ロクロニウム（<math>500 \mu\text{M}</math>）は ADP 誘発性血小板凝集を有意に抑制することが示された。ロクロニウム分子はステロイド骨格、モルホリン環、ピロリジン基を有する。ロクロニウムの拮抗薬である <math>\gamma</math>-シクロデキストリン誘導体スガマデクスは、ロクロニウム分子を包摂して複合体を形成することによって神経筋接合部のニコチン性アセチルコリン受容体へのロクロニウムの結合を阻害するが、ロクロニウム分子内のモルホリン環は包摂されないことが知られている。ロクロニウムと当モルのスガマデクス（<math>5-500 \mu\text{M}</math>）を同時に PRP に混和して凝集率を測定したところ、スガマデクスはロクロニウムの血小板凝集抑制作用に有意な影響を及ぼさないことが明らかになった。一方、分子構造がロクロニウムと類似するがモルホリン環を有さないアミノステロイド系非脱分極性筋弛緩薬ベクロニウムは、血小板凝集を抑制しなかったが、モルホリン（<math>1-10\text{mM}</math>）は血小板凝集を有意に抑制した。以上の結果は、ロクロニウムはそのモルホリン環を介して ADP 誘発性血小板凝集を抑制することを示唆している。</p> <p>次に、ロクロニウムの血小板凝集抑制機序について検討した。ADP は血小板に発現する P2Y12 受容体に結合してアデニル酸シクラーゼを阻害することで cAMP レベルを低下させ、その結果持続的な血小板凝集や P-selectin などの顆粒放出を引き起こすことが知られている。PRP の ADP 刺激により引き起こされる P-selectin 発現をフローサイトメトリーにより評価すると、ロクロニウム（<math>500 \mu\text{M}</math>）は ADP 刺激による血小板 P-selectin 発現を有意に抑制することが明らかになった。また、洗浄血小板（<math>10^6 / \mu\text{L}</math>）に ADP 刺激を加え細胞抽出液中の cAMP 濃度を ELISA 法により測定すると、ロクロニウム（<math>500 \mu\text{M}</math>）は ADP による cAMP 低下を有意に抑制することがわかった。これらのロクロニウムの作用はスガマデクスで拮抗されなかった。以上の結果は、ロクロニウムは P2Y12 受容体シグナル伝達経路を遮断し血小板機能を抑制することを示している。</p> <p>本研究の結果は、肝障害、腎障害、高齢者、あるいは誤投薬などでロクロニウム血中濃度が通常より高くなる場合には血小板機能抑制による出血傾向が生じる可能性があることを示唆している。また、モルホリン環を有する他の薬剤、レボフロキサシンやリネゾリドなども血小板機能抑制作用を示す可能性があるので、注意が必要と考えられる。</p>			

(論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究では、ヒト血小板機能に対するアミノステロイド系非脱分極性筋弛緩薬ロクロニウムの影響を <i>in vitro</i> で検討した。光透過法による血小板凝集率測定では、ロクロニウム（<math>500 \mu\text{M}</math>）はアデノシン二リン酸（ADP）誘発性血小板凝集を有意に抑制することが明らかになり、ロクロニウム分子のモルホリン環以外を包摂する拮抗薬スガマデクスを等モル投与しても、ロクロニウムの血小板凝集抑制効果は有意に変化しなかった。モルホリン（<math>1-10\text{mM}</math>）は血小板凝集を有意に抑制したが、ロクロニウムと構造が類似しモルホリン環を有さないベクロニウムは有意な影響を及ぼさず、ロクロニウムはそのモルホリン環を介して ADP 誘発性血小板凝集を抑制することが示唆された。ADP は血小板 P2Y12 受容体に結合しアデニル酸シクラーゼを阻害してサイクリック AMP（cAMP）レベルを低下させ血小板凝集、P-selectin 放出を引き起こすことが知られているが、ADP 刺激による血小板 P-selectin 発現と cAMP 低下はロクロニウムにより有意に抑制されることが明らかになった。以上の結果は、ロクロニウムは P2Y12 受容体シグナル伝達経路に作用して血小板機能を抑制することを示唆している。</p> <p>以上の研究は、筋弛緩薬が血小板機能へ及ぼす影響の解明に貢献し、麻酔科学の発展に寄与するところが多い。</p> <p>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。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 3 年 8 月 6 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。</p>			
要旨公開可能日：                      年              月              日 以降			