

氏 名	吉 隆 寮 さち りゅう りょう
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第709号
学位授与の日付	昭和52年11月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Comparison of the Effect of Compound RA 233 and Bencyclane on Platelet Functions — with Special Reference to the Effect on c-AMP Metabolism — (血小板機能におよぼすRA 233 と Bencyclane の効果の比較 — とくに c-AMP 代謝に関して —)
論文調査委員	(主査) 教授 井村裕夫 教授 藤原元始 教授 内野治人

論 文 内 容 の 要 旨

動脈血栓の発生には血小板が密接に関与しているところから、その予防的療法として血小板機能を低下させる薬剤による、いわゆる抗血小板療法が近年注目されている。本療法の適切な投与方法を確立するためには、抗血小板剤の作用機序を明らかにすることが極めて重要である。著者はまず基礎的吟味として血小板中の cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate (c-AMP) の血小板中の機能における役割と、血小板中の c-AMP 分解酵素 (PDE) の性状の解明を行ない、ついで血管拡張作用を有すると同時に血小板機能を低下させる薬剤として、2, 6-bis (diethanolamino) -4-piperidino-pyrimido-[5, 4-d]-pyrimidine (RA233) と 3-[(1-benzylcycloheptyl) oxy]-N, N-dimethylpropyl-amine fumarate (Bencyclane) の2つを選び、それらの作用機序を、とくに c-AMP 代謝との関係において比較検討を行なった。

1. 血小板の c-AMP の血小板機能とくに凝集能と放出能における役割：

血小板中の c-AMP 濃度を急速に上昇させる prostaglandin E_1 (PGE_1) は血小板凝集とセロトニン放出を抑制し、またこの効果は theophylline によって相乗的に増強されるのを認めた。さらに c-AMP の誘導体である dibutyryl c-AMP はこれらの阻害効果を再現し得た。これらの成績から c-AMP は血小板機能を阻害する共通の細胞内伝達子であると推定された。

2. 血小板中の c-AMP PDE の性状：

血小板中 c-AMP PDE はほぼ生理的濃度に近い Ca^{2+} によって活性化が認められ、その活性化は基質である c-AMP 濃度の上昇とともに一層顕著となった。また Ca^{2+} による活性化は 27,000 の分子量を有する activator の存在下ではじめて発現することを認めた。これらの成績から血小板中の c-AMP PDE におよぼす薬剤の検討に際しては、 Ca^{2+} 濃度に充分な考慮を払う必要があると考えられた。

3. RA233 と Bencyclane の血小板機能におよぼす効果とその作用機序の比較検討：

in vitro における血小板凝集能とセロトニン放出能に対する影響をみると、いずれの薬剤も血小板凝集とセロトニン放出の明らかな抑制が認められた。ついで血小板のセロトニン摂取におよぼす影響をみる

と、Bencyclane で抑制を認めたが RA233 はほとんど影響を示さなかった。さらに adenosine 摂取に及ぼす影響をみると、RA233 が顕著な抑制を示したのに対し、Bencyclane では全く影響が認められなかった。次にこれらの薬剤の血小板中の c-AMP 代謝におよぼす影響の検討を行なった。血小板中の c-AMP 量に対してはいずれの薬剤でも影響を認めなかった。RA233 については、PGE₁ との併用により、血小板中の c-AMP 量の相乗的な増加を認めたが、theophylline との併用による血小板中の c-AMP 濃度の変化は認めなかった。そして c-AMP PDE 活性に対する効果をみると、顕著な抑制が認められた。このことは RA-233 と PGE₁ との併用によって、血小板凝集を相乗的に阻害することによっても確認された。これらの成績から、RA233 の血小板機能阻害の機序は、血小板中の c-AMP 代謝を介して血小板機能を抑制するものと推定された。一方 Bencyclane については、PGE₁ との併用、theophylline との併用のいずれによっても血小板中の c-AMP 量の相乗的な増加を認めず、c-AMP PDE 活性に対してもほとんど影響が認められなかった。これらの成績から、Bencyclane の血小板機能阻害の機序には血小板中の c-AMP は関与しないものと推測され、血管拡張作用を有して血小板機能を阻害する薬剤は、c-AMP を介してその効果を発現するという Vigdahl (1971年) らの見解に合致しない作用機序を示すもののあることが実証された。

論文審査の結果の要旨

本論文は動脈血栓発生と血小板機能との関連を明らかにして、その治療法の確立のための抗血小板剤の作用機序を追究したものである。

著者はまず血小板機能としての ADP, Epinephrin 凝集および Serotonin 放出において血小板中 c-AMP が共通の伝達子であることを明らかにし、更に c-AMP 代謝での分解酵素 (Phosphodiesterase, PDE) の役割とそれに及ぼす Ca²⁺ および activator の必要性を確立したうえで、vasodilator である RA233 と Bencyclane が血小板の凝集、放出反応を抑制することを認めた。しかし血小板の adenosine 摂取は、RA233 によって抑制されるのに対して Bencyclane では抑制を認めないこと、また一方 Serotonin 摂取は Bencyclane によって抑制されるが、RA233 では抑制を認めないことなどから、両者の薬剤の血小板機能に及ぼす阻害効果が同一でないことを明らかにした。ついで著者は、これら薬剤の c-AMP 代謝に及ぼす影響を PDE 活性の面から検討して RA233 が PDE 活性を抑制するのに反して Bencyclane は c-AMP 代謝に全く影響しないことを見出した。すなわち vasodilator 作用を有して血小板機能を阻害する薬剤の中にも、c-AMP 代謝を介さないで、その阻害効果を発揮する薬剤のあることを明らかにした。

以上の研究は、血小板機能の解明に貢献し、動脈血栓の予防治療の確立に寄与する所が多い。

よって、本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認める。