

氏 名	蘆 田 伸 一 郎 あし だ しんいちろう
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 206 号
学位授与の日付	昭 和 53 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	血小板凝集阻害薬, チクロピジンの作用機作に関する研究

論文調査委員 (主 査)
教 授 瀬 崎 仁 教 授 高 木 博 司 教 授 山 科 郁 男

論 文 内 容 の 要 旨

近年, 人口の老令化に伴う血栓塞栓症の増加傾向が指摘され, また, 病態解析の進歩とともに, さまざまな疾患において, 修飾因子もしくは合併症としての血栓形成の重要性が明らかにされつつある。血栓形成は傷害血管壁への血小板の粘着凝集と凝固因子酵素の活性化につづく fibrin 形成によって起こり, これは, さらに血管壁線溶活性の低下や血管内腔の狭窄による血流の乱れなどによって促進修飾を受けるとされているが, その重要な初期過程は血小板の粘着凝集であり, これを抑制することにより抗血栓薬としての効果が最も期待される。既に, acetylsalicylic acid や dipyridamole のごとく, いくつかの血小板凝集阻害薬が血栓症の治療を目的として試験的に臨床で用いられているが, 必ずしも満足すべき成果は得られていない。ticlopidine [5-(2-chlorobenzyl-4, 5, 6, 7-tetrahydrothieno-[3, 2-C] pyridine hydrochloride)] は新しく合成された強力な血小板凝集阻害薬であり, 臨床への導入が期待されているが, その作用の詳細はまだ明らかでない。著者は, 動物実験により, この薬物の作用ならびに作用機作を明らかにすることを目的として本研究を行った。

著者は, まず, ticlopidine の血小板凝集阻害作用をラットで検討し, この薬物が in vitro では無効であるが, 経口投与で prostaglandin endoperoxides または thromboxane A_2 様物質を含む種々の凝集誘導物質で惹起した広範な血小板凝集を強力に阻害することを明らかにした。また, このような作用が血小板寿命と同程度持続し, 血小板の洗浄によっても消失しないことから, ticlopidine は in vivo で血小板になんらかの非可逆的变化を惹起し, 血小板機能を持続的に阻害するものと考えられた。

そこで, さらに, ticlopidine の抗血栓作用を実験的血栓症モデル動物を用いて検討し, この薬物が, collagen の静注によるラットの急性血小板減少症, ADP または collagen の静注によるマウスの肺血栓塞栓死, ならびに, 乳酸血症誘導によるラットの肺血栓症を抑制し, その作用は acetylsalicylic acid や dipyridamole のそれより強力であることを明らかにした。

次いで, ticlopidine のラット血小板凝集阻害の作用機作について, adenosine 3':5'-cyclic monophosphate (cAMP) 代謝および prostaglandin 合成の面から検討を加えた。cAMP 代謝に関しては, まず,

血小板 lysate の cAMP : phosphodiesterase に対する作用をしらべて、ticlopidine の投与がこの酵素活性に影響を与えないことを明らかにし、次いで、血小板 adenylylase cyclase に対する作用をしらべて、ticlopidine 投与は血小板膜面分 cyclase の正常状態での活性をわずかに増強し、prostaglandin E_1 (PGE_1) 刺激状態での活性を著しく増強するが、adenosine または sodium fluoride で刺激した際の活性には影響を与えないことを明らかにした。このような ticlopidine 投与による cyclase 活性の増強は、intact 血小板でも同様に観察され、 PGE_1 刺激状態の cyclase 活性の強さと血小板凝集阻害の強さの間にはよい相関関係が見られ、さらに、 PGE_1 による cyclase 活性化反応の動力学的解析から、ticlopidine 投与は cyclase の PGE_1 に対する親和性を増大させるものと考えられた。また、ticlopidine 投与は PGE_2 の血小板 adenylylase cyclase 阻害作用を抑制することによって、 PGE_2 による血小板凝集の促進を阻害することを明らかにした。一方、血小板内 prostaglandin 合成に関しては、ticlopidine の投与は、thrombin 誘導による内因性基質からの prostaglandin 合成を阻害するが、arachidonic acid 添加による外因性基質からの prostaglandin 合成は阻害しないことを見出し、双方の prostaglandin 合成を阻害する acetylsalicylic acid との差異を明らかにすることができた。

これらの成績から、ticlopidine は血小板 adenylylase cyclase の正常状態での活性を増強するとともに、cyclase の PGE_1 に対する親和性を増大させることによって PEE_1 刺激状態での活性を著しく増強し、血小板内 cAMP 濃度を増加させて、血小板凝集を阻害し、一方、cAMP 濃度の上昇を介して内因性基質からの prostaglandin 合成を間接的に阻害するものと考えられる。または、ticlopidine 血小板凝集の初期相において、血小板で合成され、放出される PGE_2 の cyclase 阻害作用を抑制し、血小板凝集の進行を初期段階で阻止し得るものと推定され、これは、特に血小板凝集発現時に作動する機構として極めて特徴的なものである。

最後に、血管壁の prostaglandin I_2 (PGI_2) 様物質生成に及ぼす ticlopidine 投与の影響を、ラットの頸動脈切片について検討し、ticlopidine は、 PGI_2 様物質の生成に影響を与えない点で、これを持続的に阻害する acetylsalicylic acid と異なることを明らかにした。 PGI_2 は血小板凝集ならびに血管収縮を抑制し、正常な血液循環を維持するための重要な局所 hormone であって、 PGI_2 生成の抑制は血栓形成傾向を増大させるものと考えられており、この点で、 PGI_2 様物質の生成を阻害しない ticlopidine は抗血栓薬として重要な特性を有していると思われる。

以上、著者は、新しく合成された血小板凝集阻害薬、ticlopidine の作用ならびに作用機作に関する研究を行い、この薬物の抗血栓薬としての可能性とその特異な作用機作を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本論文は血小板凝集阻害薬チクロピジンの作用およびその機作に関するものである。

チクロピジンは、血小板凝集阻害薬として新しく合成された物質であるが、その作用の詳細は不明であった。著者は、ラットを用いてその血小板阻害作用を検討し、この薬物が、in vitro では作用を示さないが、経口投与で PGG_2 , thromboxane A_2 様物質を含む各種誘導物質による血小板凝集を非可逆的に強く阻害し、血栓症モデル動物における作用が acetylsalicylic acid および dipyridamole などよりも強いこ

とを見出した。ついで作用機作について検討を加えた結果、ラット血小板の adenylylate cyclase の正常状態および PGE_1 刺激状態での活性を増強し、血小板内 cAMP 濃度を増加させ血小板凝集を阻害する一方、内因性基質からの prostaglandin 合成を間接的に阻害することを明らかにした。また、 PGE_2 の cyclase 阻害作用を抑制し、血小板凝集の進行を初期段階で阻止する、動脈壁における PGI_2 様物質の生成を阻害しないなど、抗血栓薬としての重要な特性を明らかにした。

以上の成果は、抗血栓薬の研究に寄与するところが大きいと考えられる。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。