



Antithrombotic effects in a rat model of aspirin-insensitive arterial thrombosis of desethyl KBT-3022, the main active metabolite of a new antiplatelet agent, KBT-3022

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 嶋澤, 雅光 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1585

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 308号	学位授与年月日	平成11年 9月 3日
氏 名	嶋 澤 雅 光		
論文題目	<p>Antithrombotic effects in a rat model of aspirin-insensitive arterial thrombosis of desethyl KBT-3022, the main active metabolite of a new antiplatelet agent, KBT-3022 (アスピリン非感受性ラット動脈血栓モデルに対する新規抗血小板剤 KBT-3022 の主要活性代謝物 desethyl KBT-3022 の抗血栓作用)</p>		

博士(医学) 嶋 澤 雅 光

論文題目

Antithrombotic effects in a rat model of aspirin-insensitive arterial thrombosis of desethyl KBT-3022, the main active metabolite of a new antiplatelet agent KBT-3022

(アスピリン非感受性ラット動脈血栓モデルに対する新規抗血小板剤KBT-3022の主要活性代謝物 desethyl KBT-3022の抗血栓作用)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

血小板の活性化は動脈血栓症などの病態において重要な役割を演じている。それゆえに、種々の抗血小板薬が開発され血栓症の治療に広く使用されている。また、それらの抗血小板薬を開発する上でその抗血栓作用を評価するために種々の血栓モデルが開発され、その評価に用いられてきた。しかし、動物種により血小板の反応性が異なる場合があることから動物モデルの結果からヒトの抗血栓作用を予測するには十分注意する必要がある。したがって、抗血小板薬の評価には種差およびその抗血小板薬の作用機序を考慮し総合的に判断しなければならない。近年、我々はラットおよびモルモットにおいて光増感反応による動脈血栓(PIT)モデルを開発した。本モデルは、内皮傷害によって惹起される血栓形成を再現性良く誘発させ、抗血小板薬による抑制効果を簡便に評価することを可能にした。

KBT-3022(バミコグレル)は慢性動脈閉塞症(閉塞性動脈硬化症およびBuerger病)の治療を目的とした抗血小板薬であり、非常に強いシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害作用を有しその作用は内皮細胞よりも血小板に非常に選択的であることが報告されている。

本研究において、我々はバミコグレルの抗血栓作用をモルモットPITモデルおよびアスピリンが抗血栓作用を示さないラットPITモデルを用いて他の抗血小板薬(アスピリン、チクロピジン、BM-13505)と比較し、バミコグレルの抗血栓作用の機序を検討した。

〔材料ならびに方法〕

1. PITモデル

ペントバルビタール麻酔下にモルモット伏在動脈またはラット大腿動脈を慎重に露出し、超音波ドップラープローベを血流のモニター用に動脈に装着し、緑色光照射下にローズベンガル5または10mg/kgを静脈内投与することにより内皮傷害を誘発した。血流はローズベンガルの投与開始から30分以上モニターした。閉塞性血栓の形成は血流の完全停止をもって判断し、完全閉塞までの時間を記録した。

2. 血小板凝集能

モルモットおよびラットの全血凝集能(コラーゲン凝集)は計数法にて、またラット洗浄血小板凝集能(トロンビン凝集)は比濁法にて測定した。

〔結果〕

モルモット伏在動脈血栓モデルにおいてバミコグレル(0.3、1および3 mg/kg, p.o.)は血栓形成までの時間を用量依存的に延長し、同様にex vivoにおける全血を用いたコラーゲン誘発血小板凝集を抑制した。アスピリン(100mg/kg, p.o.)およびチクロピジン(300mg/kg, p.o.)も同様に閉塞までの時間を延長

し、ex vivo における全血を用いたコラーゲン誘発血小板凝集を抑制した。バミコグレルおよびアスピリンの抗血栓作用および抗血小板作用の間には非常に良い相関が認められたが、チクロピジンにはそのような相関は認められなかった。ラット大腿動脈血栓モデルにおいてバミコグレルの主要活性代謝物である desethyl KBT-3022 (0.1、0.3 および 1 mg/kg, i.v.) は用量依存的に血栓形成までの時間を延長した。トロンボキサン A₂ (TXA₂) 受容体拮抗作用を有する BM-13505 (1、3 および 10 mg/kg, i.v.) も用量依存的な抗血栓作用を示した。一方、アスピリン (10 および 30 mg/kg, i.v.) は明らかな抗血栓作用を示さなかった。ラット洗浄血小板トロンビン凝集能に対して、アスピリンおよび BM-13505 は 500 μ M の濃度においても明らかな作用を示さなかったが、desethyl KBT-3022 (1–40 μ M) は濃度依存的な抑制作用を示した。

〔考察〕

バミコグレルは動脈血栓モデルにおいて非常に強力な抗血栓作用を示すことが明らかになった。このバミコグレルの抗血栓作用はアスピリン非感受性モデルにおいても認められた。バミコグレルは内皮細胞よりも血小板中の COX-1 活性をより選択的に阻害することが報告されていることから、この結果はバミコグレルの COX-1 阻害作用の血小板選択性を示唆している可能性が考えられる。さらに、バミコグレルの主要活性代謝物である desethyl KBT-3022 の抗血栓作用はラット血栓モデルにおいて TXA₂ 受容体拮抗薬である BM-13505 の抗血栓作用よりも非常に強力であったことから COX-1 阻害作用の血小板選択性のみでは説明できない。興味深いことに desethyl KBT-3022 はラット洗浄血小板におけるトロンビン凝集を抑制した。したがって COX-1 阻害作用に加えてこのようなトロンビン凝集阻害作用がバミコグレルの強力な抗血栓作用に寄与している可能性が示唆された。

〔結論〕

バミコグレルは動脈血栓モデルにおいて非常に強力な抗血栓作用を示した。その強力な抗血栓作用にはバミコグレルの COX-1 阻害作用の血小板選択性に加えトロンビン凝集抑制作用が寄与していると考えられる。

論文審査の結果の要旨

血小板は動脈血栓症などの病態において重要な役割を演じ、抗血小板薬がその治療に広く使用されている。抗血小板薬を開発する上で種々の血栓モデルが、その評価に用いられてきた。しかし、動物種により血小板の反応性が異なる場合があり、ヒトの抗血栓作用を予測するには十分注意する必要がある。

KBT-3022 (バミコグレル) は現在開発中の抗血小板薬であり、非常に強いシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害作用を有し、その作用は内皮細胞よりも血小板に選択的であることが報告されている。バミコグレルは生体内で速やかにエステル化され、活性代謝物である desethyl KBT-3022 になる。このためバミコグレルの作用は主として活性代謝物によるものである。

申請者はローズベンガルと 540nm の緑色光の照射によっておこる内皮傷害に起因する動脈血栓 (PIT) モデルを応用し、抗血栓作用の評価に用いた。この PIT モデルは、内皮傷害によって惹起される血栓形成を再現性良く誘発させ、抗血小板薬による抑制効果を簡便に評価することができる。バミコグレルの抗血栓作用をモルモットおよびアスピリンが抗血栓作用を示さないラットの大腿動脈における PIT モデルを用

いて検討した。また、アスピリン、チクロピジン、及びトロンボキサンの TXA_2 受容体拮抗薬BM-13505の抗血小板薬と比較することにより、バミコグレルの抗血栓作用の機序も検討した。さらに申請者はモルモットおよびラットの血小板凝集能に対する効果をも併せて検討した。

バミコグレルはモルモットPITモデルにおいてアスピリンおよびチクロピジンに比較し強力な抗血栓作用を有することが認められた。またアスピリンが抗血栓作用を示さないラットPITモデルにおいてもBM-13505よりも強力な抗血栓作用を認めている。一方ラット洗浄血小板トロンビン凝集能に対して、アスピリンおよびBM-13505は明らかな作用を示さなかったが、バミコグレルの活性代謝物は濃度依存的な抑制作用を示した。これらの結果より申請者はバミコグレルの強力な抗血栓作用にはCOX阻害作用に加えてトロンビン凝集阻害作用が寄与していることを明らかにした。

血小板選択的なCOX阻害作用、 TXA_2 受容体拮抗作用などを有する血小板凝集抑制薬が抗血栓治療薬として開発されているが、トロンビン凝集阻害作用を併せ持つ新しい血小板凝集抑制薬がみいだされた。今後の発展性が期待できる研究であると思われる。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

- 1) シクロオキシゲナーゼのサブタイプについて
- 2) 血液凝固における血小板の関与について
- 3) 抗血小板薬の臨床適応について
- 4) サイクリックフローリダクションの臨床的重要性とは
- 5) トロンビン受容体について
- 6) アスピリンジレンマとはなにか
- 7) チクロピジンの抗血栓作用の機序について
- 8) 抗血小板薬の臨床への予測性を検討する方法について
- 9) 動脈硬化における血小板の関与について

これらの質問に対し申請者の解答は概ね適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位の授与にふさわしい学識を有するものと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 大 橋 京 一

副査 大 野 龍 三 副査 浦 野 哲 盟