

第15回 日本臨床薬理学会 1994年12月1日 アクトシティ浜松
シンポジウムⅠ：動物の成績からヒトへの予測

1. 薬効の予測性—基礎より—

梅 村 和 夫*

医薬品の開発は化学合成、抽出、遺伝子組換えなどにより化学物質を作ることから始まる。しかし、医薬品として認められるのはそのうちごくわずかである。医薬品は患者に効果がなければ意味がない。しかし、医薬品候補物質をすぐさま患者に投与することは許されない。まずは動物での薬理作用、メカニズムや安全性の確認が必要である。そのためには、よりヒトの病態に近い動物モデルの開発が必要となる。また、薬理作用やメカニズムの解明には分子、遺伝子レベルの研究とともに *in vivo* での研究が欠かせない。さらに、ヒトでの薬効評価の結果を前臨床試験の結果へフィードバックする必要がある。つまり、ヒトでの病態が動物モデルでよく反映されているか検討することで、次の新規の薬物のヒトでの薬効の予測性を向上することとなる。

近年、高齢化社会とともに脳疾患が増加し、その治療薬、予防薬の開発は緊急の課題であり、現代まで数多くの病態モデルが作られたが、まだまだ臨床での薬効の予測性を満足するものは少ない。そこで我々は、ローズベンガルと緑色光による光増感反応を利用し、血栓を作製し、抗血栓薬や血栓溶解薬の薬理作用やメカニズムの検討を加え、動物からヒトへの予測性について検討した。

1. 血栓作製方法

色素であるローズベンガルに 540 nm の緑色光を照射するとローズベンガルが励起状態となる。

そのエネルギーを酸素に渡すことで活性酸素種が産生される。この活性酸素種が血管内皮を傷害し、内皮下組織の露出が引き金となり、血小板の粘着凝集が引き起こされ血小板豊富な血栓が形成される。この方法をラットおよびモルモット大腿動脈とラット中大脳動脈に応用した。

1) 大腿動脈血栓モデル

Wistar 系ラット (250~280 g) あるいは白色モルモット (300~350 g) を使用し、ペントバルビタール麻酔下に大腿動脈を露出し、超音波ドップラー血流計のプロローベを大腿動脈にかけ、血流を測定した。反対側の大腿静脈にローズベンガル (10 mg/kg) 投与用のカニューレを留置した。大腿動脈にかけた血流計のプロローベの中枢側に直径 3 mm の緑色光を照射した。緑色光は浜松ホトニックス社製 (血栓モデル作製用光源, L4887) のキセノン光源に、540 nm にピークのあるフィルターと熱吸収フィルターを装着し、直径 3 mm のファイバーにて誘導した。血流が安定したところで、ローズベンガルを投与した。ローズベンガル投与後、血栓にて血流が完全に停止するまでの時間を観察した。

2) 中大脳動脈血栓モデル

ペントバルビタール麻酔下に左側頭窩下よりアプローチし、手術用顕微鏡下に頭蓋底の骨を硬膜を傷つけないようにドリルで削り、中大脳動脈本幹を確認した。中大脳動脈が嗅索と交差する部位から末梢へ 4 mm の長径の楕円形の窓を開けた。緑色光を直径 3 mm のファイバーで中大脳動脈と嗅索が交差する部位を含めた範囲で照射した。その末梢に中大脳動脈の血流を測定するために、

* 浜松医科大学薬理
〒431-31 浜松市半田町 3600

Tab. 1 大腿動脈における抗血小板薬の薬効の種差

	ラット	モルモット
Aspirin	—	+
Thromboxane A ₂ antagonist	+	+
Thromboxane A ₂ synthetase inhibitor	—	+
Ticlopidine	+	+
Argatroban	+	—
GPIIb/IIIa inhibitor	+	—
PAF antagonist	—	+
Serotonin antagonist	+	—

＋は血栓形成抑制効果あり，－は血栓形成抑制効果なし。

Tab. 2 大腿動脈と中大脳動脈との血栓形成に関与する因子の差

	大腿動脈血栓	中大脳動脈血栓
Thromboxane A ₂ antagonist	抑制効果顕著	抑制効果顕著
Clopidogrel	抑制効果あり	抑制効果顕著
Serotonin antagonist	抑制効果あり	抑制効果顕著

レーザードップラーのプロベ（直径 1 mm）を置いた。

2. 結 果

1) 大腿動脈血栓モデル

血栓形成に関わる因子として考えられるトロンボキサン，ADP，トロンビン，血小板活性化因子（PAF），GPIIb/IIIa，セロトニンの拮抗薬や酵素阻害薬を使用して検討した結果を Tab. 1 に示す。ラットとモルモットで効果にかなりの差があり種差が考えられる。

2) 中大脳動脈血栓モデル

血栓形成におけるトロンボキサン，ADP，セロトニンの関与を大腿動脈と中大脳動脈と比較した結果を Tab. 2 に示す。中大脳動脈では血栓形成の抑制は血小板凝集抑制効果とほぼ平行にみられたが，大腿動脈では他に因子の関与が考えられた。

3. 考 察

前臨床での動物病態モデルからヒトでの薬効を予測する場合，種差や部位差が問題となる。たと

えば我々の教室の研究から，抗血小板薬の評価のときに大切なのは，ヒトの血小板での血小板凝集抑制作用であることはいうまでもないが，*in vivo* における血栓形成時には血小板の因子だけでなく凝固系，他の血球成分や血管が重要な役割をする。そのために，よりヒトでの血栓形成に近い *in vivo* の動物モデルが必要となってくる。我々はラットとモルモットの大腿動脈の血栓モデルにおいて各種抗血小板薬を評価してきたが，薬効に種差がかなりみられた。また，大腿動脈と中大脳動脈における血栓形成に関わる因子に違いがみられた。薬効の予測性には種差および部位差を考慮することが重要となる。

また今までは，急性期の脳保護作用を評価するモデルとして頭部打撲障害モデル，シアン化カリウム誘発酸素欠乏虚血モデル，断頭虚血モデルや全脳虚血モデルがあり，これらのモデルにおける薬効評価を中心にヒトでの薬効の予測を行ってきたが，実際急性期脳梗塞時に有効な薬物は少ない。現在はより臨床の病態に近いと思われる中大脳動脈閉塞による局所脳虚血モデルにおける脳梗塞面積の縮小効果などで薬効を予測している。我々の

教室でも光増感反応を利用しラット中大脳動脈を血栓にて閉塞し、各種の薬物の脳虚血への効果を検討してきた。最近、中大脳動脈閉塞後に薬物を投与しても脳梗塞面積を縮小することのできる薬物が開発され、将来、これらの薬物の薬効が動物モデルと同様にヒトでみられれば、このモデルがヒトにおける薬効予測のモデルの一つとなりうる。

結 語

動物からヒトへの薬効の予測は、前臨床試験と

ヒトでの臨床試験の結果に大きなギャップがありなかなか困難である。我々は、ヒトでの臨床試験の結果をフィードバックして、動物で得た結果に照らし合わせ、その結果がどういう意味を持っているかを再検討することが重要と考えている。さらに、ヒトでの臨床試験で効果がなかったとか、ある特定の対象しか効果がなく開発が中止になった薬物の結果、このような結果はなかなか入手が難しいが、このようなデータこそ動物での結果に照らし合わせ、再検討することがたいへん重要なことだと考えている。