

氏名 (本籍)	海田 健宏 (愛知県)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	甲第 385 号
学位授与日付	平成 10 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Antiplatelet effect of FK633, a platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, on thrombus formation and vascular patency after thrombolysis in the injured hamster carotid artery
審査委員	(主査) 教授 宮田 英雄 (副査) 教授 植松 俊彦 教授 坂井 昇

論文内容の要旨

血管病変に基づいて発症する虚血性臓器障害の罹患率は近年増加してきており、その発症機序を解明し、的確な対応を行うことが、臨床的にも社会的にも大きな課題となっている。最近、血管に対する細胞生物学的なアプローチには著しい進展がみられ、特に病態形成の基となる細胞の増殖や形質変換のメカニズムが、サイトカイン、増殖因子さらには接着因子を介した血管を構成する細胞相互間あるいは血球細胞との相互作用から検討が加えられるようになった。

一方、臨床においては閉塞性の血管病変に対して、血管再開通術が行われるようになり効果をあげているが、術後の再狭窄が重要な問題となっている。この障害血管の内腔面には多数の血小板の粘着を認め、このように活性化された血小板は血栓性の再開塞、ならびに血小板由来増殖因子(PDGF)を遊離することで血管平滑筋の増殖・遊走に重要な役割を演ずると考えられている。

また、血小板活性化の最終的な経路は血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) 受容体のフィブリノーゲンへの結合による凝集が考えられ、近年この抑制薬が開発されることにより強固な血小板凝集抑制を示している。今回、新規 GP IIb/IIIa 受容体拮抗薬である FK633 の抗血栓効果、血栓溶解剤である tissue-type plasminogen activator (tPA) との併用効果、血管障害後の急性期と慢性期における再狭窄抑制効果をハムスターの頸動脈を用い検討した。

研究材料と方法

- 1) 抗血栓効果：8週齢 (体重100~120g) の雄ハムスター (Gold, SLC, Japan) の頸動脈内膜を2FGカテーテルにて障害させ血栓を形成した。血流はDoppler血流計を用い計測し、障害後血流停止に至る時間を計測した。左頸動脈での血栓形成を対照 (15匹) としFK633 (0, 0.1, 0.3, 1.0mg/Kg/h. 各群6匹) を血管障害前30分に投与開始して右頸動脈における血栓抑制効果を検討した。
- 2) 血栓溶解療法への併用効果：血管障害後30分間の血流停止を確認した後、tPA (0.52mg/Kg) の10%をbolus投与、残りを30分間持続的に静注し、FK633 (0, 0.3, 1.0mg/Kg/h. 各群6匹) を同時に持続投与した。さらにその後、3, 7, 14日間 (各群6匹) 埋込み型ミニポンプを用いて持続投与し、14日目に再狭窄を評価した。また、tPA注入直後及び90分後に出血時間を計測した。
- 3) 平滑筋増殖への抑制効果：血管障害後2) と同様にtPAを投与、FK633 (0.3mg/Kg/h) を同時に持続投与した。さらにその後、24時間持続投与し5-bromo-2-deoxy-Uridine (BrdU) によるラベリングにて対照 (4匹)、tPA単独 (4匹)、tPAにFK633併用 (4匹) の各々を検討した。

研究結果と考察

- (1) 血栓形成による血流停止までの時間をFK633の血管障害前投与では用量依存性に延長させた。

(2) 血栓溶解時, FK633の併用はtPA単独に比べ血管開存度を著明に改善した。出血時間は高用量投与群 (1.0mg/Kg/h) では著明に延長したが, 低用量群 (0.3mg/Kg/h) ではtPA単独と比べ有意な変化はなかったにもかかわらず血管開存度を改善した。更に再開通後7, 14日間の持続投与により再狭窄を有意に抑制した。

(3) 平滑筋の増殖はtPA単独と比べFK633 (0.3mg/Kg/h) の併用では抑制された。

今回のモデルにおいてtPA投与による血栓溶解では障害直後の血管開存度は改善されるが, 後に再狭窄が生じ, GP II b/III a受容体拮抗薬であるFK633をtPAに併用することで急性期の抗血栓効果, 慢性期の血管肥厚の抑制効果を認めた。これは, 血管内腔の障害が残存する状態では血小板が粘着・凝集し血小板が活性化され, 急性期の血栓再形成さらに慢性期の血管肥厚が形成され, FK633を併用し血小板の活性を抑制することでこれらの血管再狭窄が改善されたと考えられた。また, 慢性期への効果は血小板の活性を抑制することでPDGF等の遊離を抑制しさらに二次的に平滑筋の増殖を抑制したものと考えられた。

以上よりFK633は著明な抗血栓効果を有し, またtPAとの併用により急性期, ならびに慢性期の平滑筋の増殖による再狭窄を改善する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者海田健宏は, GP II b/III a受容体拮抗薬FK633の抗血栓効果, ならびに血栓溶解後の急性期・慢性期における再狭窄抑制効果をハムスターの頸動脈を用い検討した。FK633は著明な抗血栓効果を有し, またtPAとの併用により急性期, ならびに慢性期の再狭窄の抑制をすることを明らかにし, この慢性期の再狭窄の抑制は平滑筋の増殖の抑制により改善する可能性が示唆された。この知見は, 循環薬理学を通じて神経耳科学の治療の進歩に少なからず寄与するものと認める。

[主論文公表誌]

Antiplatelet effect of FK633, a platelet glycoprotein II b/III a antagonist, on thrombus formation and vascular patency after thrombolysis in the injured hamster carotid artery

1997年3月発行 Thrombosis and Haemostasis 77 (3) : 562~567