

氏名	吉田 英雄
学位の種類	博士（環境学）
学位記番号	博 甲 第 10472 号
学位授与年月日	令和 4 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査学術院	理工情報生命学術院
学位論文題目	血流環境改善による動脈血栓症治療に向けたホスホジエステラーゼ3阻害剤の薬理学的研究

主査	筑波大学教授	博士（農学）	礒田博子
副査	筑波大学准教授	博士（農学）	Myra O. Villareal
副査	筑波大学助教	博士（理学）	高橋真哉
副査	筑波大学助教	博士（医学）	Ferdousi Farhana

論 文 の 要 旨

血流環境は血管壁、血球成分、及び、血漿成分から構成される閉鎖循環系であり、血液が外部環境から独立して体内を円滑に流動し物質を輸送することにより生体の恒常性が維持されている。一方、血流環境の異常により引き起こされる脳梗塞、心筋梗塞などの動脈血栓症は現在、世界で主要な死因であり、その治療には抗血小板療法の適応がある。しかしながら、従来の抗血小板薬は出血性合併症のリスクを伴うため、出血リスクを高めずに動脈血栓症を治療しうる血流環境改善剤の開発が求められている。著者は、血小板凝集促進的に働く、血小板内のCyclic adenosine monophosphate (cAMP) の主要な分解酵素であるホスホジエステラーゼ3 (Phosphodiesterase 3; PDE3) が、動脈血栓症の創薬標的となり得ると考え、血流環境改善による動脈血栓症治療に向けたPDE3阻害剤の薬理学的評価を、本博士論文作成研究の目的とした。

博士論文の第1章は序論とし、著者は、上記の血流環境障害によって引き起こされる動脈疾患と抗血小板療法の現状を整理した。さらに、上記課題に取り組むべく新規PDE3阻害剤として見いだされた低分子化合物K-134に着目し、「K-134は血流環境下にて高ずり応力依存的な抗血栓形成作用を示すことにより、出血リスクを高めず動脈血栓症を予防する安全性と有用性に優れた血流環境改善剤である。」との仮説を設定し、以下の章において検証することとした。

第2章では、著者は、K-134の抗血小板血栓作用を既存のPDE3阻害剤であるシロスタゾールと比較した。その結果、K-134はヒトやげっ歯類においてシロスタゾールより強い作用を有することを、アゴニスト惹起血小板凝集実験、血小板放出反応、GPIIb/IIIaインテグリン活性化実験、及び、血流環境下のラット動静脈シャント血栓形成実験にて明らかにした。さらに、K-134はリストセチン惹起血小板凝集も強く阻害したことから、vWF-GPIIbシグナリングに対する抑制作用が示唆された。一方、K-134はマウス尾静脈出血モデルにおいては出血時間を延長させなかったことから、K-134は出血の副作用が少なく、既存のPDE3阻害剤に比し強力な血小板血栓抑制作用を特徴とする血流環境改善剤として期待された。

第3章では、著者は、K-134について動脈血栓症の治療のための血流環境改善剤としての有用性を各種の動物モデルを用いて検討した。まず、光増感反応による血管内皮障害を介し中大脳動脈の血流環境障害を惹

起させたラット脳梗塞モデルにおいて、K-134の経口投与により中大脳動脈の血流が持続し、脳梗塞巣が縮小することを確認した。シロスタゾールでも同様の傾向を認めたが有意ではなかった。著者は次に、脳卒中易発症高血圧自然発症ラット（Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat; SHRSP）を用いて検討した。K-134をSHRSPの脳卒中初発日から投与することにより生存期間は有意に延長し、その効果は神経症状の軽減、脳出血と脳軟化の脳血管病変の発症抑制、脳病変面積の縮小などの薬理作用によって裏付けられた。一方、シロスタゾールでも同様な効果を認めたが平均生存日数はK-134に比較して約10日間短縮した。また、P2Y₁₂阻害剤であるクロピドグレルは脳血管病変の発症率においては差が認められず、逆に大出血塊が散見された。これらの結果から、著者は、K-134は既存の抗血小板剤に比べより高い脳梗塞治療効果を有し、脳内出血の予防効果も期待される血流環境改善剤であることを示唆した。さらに、ラウリン酸惹起後肢血流環境障害ラットモデルにおいてK-134は後肢の壊死を予防した。一方、シロスタゾールは高用量においても有意な作用は認められなかった。以上の結果から、著者は、K-134は各種動脈血栓症を治療しうる安全性と有用性に優れた血流環境改善剤であることを示唆した。

第4章では、著者は、血流環境下での血小板血栓形成過程を経時的に観察できる全血灌流装置を用いてK-134の抗血栓作用メカニズムを検証した。その結果、K-134は高ずり応力の血流環境下の固相化vWFやコラーゲン上での安定的な血小板血栓形成を強力に阻害した。動脈血栓症の動脈狭窄部位では高ずり応力によりvWFが活性化され血小板膜タンパクGPIIb/IIIaや血管内皮下コラーゲンとの相互作用が促進され血栓が形成されることから、K-134は動脈血栓症における血栓形成に対し特に強い抑制作用を有することが示唆された。

第5章においては、著者は、以上の研究結果を総括し、「K-134は血流環境下にて高ずり応力依存的な抗血栓形成作用を示すことにより、出血リスクを高めず動脈血栓症を予防する安全性と有用性に優れた血流環境改善剤である。」との仮説を支持するものと結論した。

審 査 の 要 旨

本研究は、血流環境の異常により引き起こされる、世界で主要な死因である脳梗塞、心筋梗塞などの動脈血栓症を改善することを目的とし、出血リスクを高めずに動脈血栓症を治療しうる血流環境改善剤の開発に取り組んだ研究である。著者は、低分子化合物K-134を対象として、血小板血栓や、血流環境障害惹起、脳卒中易発症高血圧自然発症動物モデル等を用いた多角的な取り組みにより、血流環境改善剤としての優位性と安全性を検証した。病態モデル実験系や血小板血栓形成システム等の構築に創意工夫を重ね、従来の既存薬シロスタゾールとの比較において、K-134がより高い脳梗塞治療効果を有すること、高ずり応力依存的な抗血栓形成作用により出血リスクを高めないこと、を世界に先駆けて見出し、動脈血栓症予防効果が大きく期待される血流環境改善剤であることを証明しており、独創性、新規性が高く、非常に優れた研究である。

令和4年1月21日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（環境学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。