

博士論文要旨

動脈血栓症に対する新規選択的シクロオキシゲナーゼ-1 阻害薬 ASP6537 の薬理学的研究

坂田 千夏

血小板の接着及び凝集は、血栓症の発症に非常に重要な役割を果たしており、ACS患者における心血管イベント抑制を目的として、アスピリンなどの抗血小板薬が広く使用されている。

シクロオキシゲナーゼ (COX) は、膜リン脂質由来のアラキドン酸を種々の生理活性物質に変換する酵素である。COX-1はユビキタスに発現する常在型酵素で、生体の恒常性維持に関与しており、COX-2は様々な刺激によって発現誘導される誘導型酵素で、炎症性疾患などへの関与が示唆されている。

アスピリンは抗血小板療法の標準治療薬と位置付けられており、血小板に発現しているCOX-1を阻害することで血小板凝集促進因子であるThromboxane A₂の産生を抑制し、抗血小板作用を発現する。しかしながら、アスピリンは高用量にてCOX-1だけでなくCOX-2も阻害するため、血小板の接着及び凝集を阻害する因子であるProstaglandin I₂の産生も抑制してしまい、結果として、COX-1阻害に基づく抗血小板作用が相殺されてし

もう現象（アスピリンジレンマ）が起こると考えられている。

本研究では、COX-1選択的阻害薬ASP6537の動脈血栓予防薬としての有用性を検討することを目的として、ASP6537の抗血栓作用、アスピリンジレンマの有無及び抗血小板薬としての利便性（血管再狭窄への作用、NSAIDsとの相互作用、抗血小板作用の可逆性）を検討した。

本研究により、ASP6537が高いCOX-1選択性を有していること並びに定常状態及びCOX-2誘導下のいずれにおいてもTXA₂及びPGI₂産生をよりTXA₂選択的に抑制することが明らかとなり、ASP6537はアスピリンジレンマに基づく高用量での薬効減弱の可能性は低いことが示唆された。

ASP6537は諸種の血栓モデルにおいて抗血栓作用を示したことから、臨床においても様々な病態生理学的状態において血栓形成を阻害すること並びにACS患者の血栓性イベント予防に有用であることが期待される。また、クロピドグレルに対して相加的な抗血栓作用を示したことから、P2Y₁₂阻害薬との併用療法の可能性も示唆された。

ASP6537は新生内膜形成阻害作用を示したことから、臨床においてもPCI後の急性閉塞性血栓のみならず、再狭窄予防に有用である可能性が考えられる。

ASP6537はNSAIDとの相互作用がなく、可逆的に血小板凝集を阻害することから、抗血小板薬としての利便性は、アスピリンに勝ることが期待される。また、ASP6537は抗血栓作用を示す用量より33倍高い用量においても、モルモットにおいて胃粘膜障害を誘発しなかったことから、臨床でも胃粘膜障害発症するリスクは低いと考えられる。

以上より、ASP6537はアスピリンに代わりうる動脈血栓症に対する抗血小板薬として有用であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

氏名（本籍）	坂田 千夏 (大阪府)
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	乙 第 3 7 8 号
学位授与年月日	平成 3 0 年 9 月 2 5 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当者
学位論文の題名	動脈血栓症に対する新規選択的シクロオキシゲナーゼ-1 阻害薬 ASP6537 の薬理学的研究
論文審査委員	(主査) 稲垣 直樹
	(副査) 塚本 桂
	(副査) 松永 俊之

本論文は、新規選択的シクロオキシゲナーゼ (COX)-1 阻害薬 ASP6537 について、アスピリンジレンマの有無、抗血栓作用、及び抗血小板薬としての利便性に関し、アスピリンと比較検討した成績をまとめたものである。

In vitro 酵素アッセイにて ASP6537 が高い COX-1 選択性を有していること、並びに、*in vitro/in vivo* プロスタノイド産生試験において、ASP6537 は定常状態及び COX-2 誘導下のいずれにおいても Thromboxane (TX) A₂ 及び Prostaglandin I₂ 産生をより TXA₂ 選択的に抑制することを明らかにした。次に諸種の血栓モデルにおいて ASP6537 は強力な抗血栓作用を示し、P2Y₁₂ 阻害薬との併用下においても相加的な作用を示した。ASP6537 は血管再狭窄モデルで新生内膜形成阻害作用を示した。抗血小板薬としての利便性検討において、ASP6537 は NSAID との相互作用がなく、可逆的に血小板凝集を阻害すること、及び、胃粘膜障害を誘発しないことを明らかにした。

以上、本研究では ASP6537 がアスピリンジレンマを起こすことなく、様々な病態生理学的状態において血栓形成を阻害し、抗血小板薬としての利便性に優れていることが示されており、アスピリンよりも優れた動脈血栓症に対する新規抗血小板薬となりうることを示唆する、博士(薬学)論文として価値あるものと認める。