

論文審査の結果の要旨

| | | | |
|------|----------------------------------|-----|-------|
| 報告番号 | 甲 保 第 57 号 乙 保 | 氏 名 | 曾根 淳美 |
| 審査委員 | 主 査 片岡佳子 副 査 近藤和也 副 査 遠藤逸朗 | | |

題 目 Inhibitory Effects of Aspirin and Cilostazol on Intracellular Ca^{2+} Mobilization and Aggregation in Thrombin-activated Human Platelets

(トロンビン活性化ヒト血小板における細胞内 Ca^{2+} 動員と凝集に対するアスピリンおよびシロスタゾールの抑制効果)

著 者 Atsumi Sone, Kensaku Aki, Toshiyuki Yasui, and Eiji Hosoi

令和 5 年 2 月発行 The Journal of Medical Investigation 第 70 巻(No.1,2) 掲載予定

要 旨 血小板は生理的な止血機構において重要な役割を担っている。一方で、活性化された血小板は、動脈硬化、血管新生、炎症などの病態に関与しており、脳梗塞や心筋梗塞などの動脈性血栓症では、抗血小板療法による治療や再発防止が行われている。そのため、血小板機能評価は重要であり、特に抗血小板薬効果を評価することが必要である。また、血小板活性化においてトロンビンは病態上重要と考えられており、進行した動脈閉塞性疾患患者の血液中にはトロンビン活性化血小板の存在が報告されている。血小板の活性化には、 Ca^{2+} がセカンドメッセンジャーとして作用し、細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) の調節が血小板機能制御に重要である。しかし、抗血小板薬による $[Ca^{2+}]_i$ の変化については、未だ不明な点が多く残されている。

著者らは、トロンビン刺激後の $[Ca^{2+}]_i$ 変化と血小板凝集との関係、抗血小板薬(アスピリンとシロスタゾール)による血小板凝集抑制反応における $[Ca^{2+}]_i$ と血小板凝集強度との関係、さらに動脈閉塞性疾患の代替血小板モデルとして調製したトロンビン活性化ヒト血小板に対する抗血小板薬の効果を検討した。結果として、トロンビン刺激後の $[Ca^{2+}]_i$ 変化と血小板凝集との関係を明らかにし、抗血小板薬における $[Ca^{2+}]_i$ と血小板凝集強度との関係からシロスタゾールがアスピリンより強い抗血小板作用があり、これらの薬剤効果がトロンビン活性化血小板では減弱される可能性があることを明らかにした。また、トロンビン活性化ヒト血小板は、動脈閉塞性疾患の代替血小板モデルとして有用であることを示唆した。

以上の内容は、血小板機能に関する基礎的なデータであるが、今後の抗血小板療法の薬剤開発を考えるうえで、その社会的意義は大きく博士の学位授与に値すると判定した。