The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Aspirin-isopropylantipyrine (AIA) 関連物質の研究
Author(s)	藤本, 成子
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33367
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【9】

氏名・(本籍)	藤本成子（ふじもとしげこ）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 6027 号
学位授与の日付	昭和58年3月25日
学位授与の要件	薬学研究科 応用薬学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**Aspirin-isopropylantipyrine (AIA)関連物質の研究**
論文審査委員	(主査) 教授 青沼 繁 (副査) 教授 近藤 雅臣 教授 鎌田 皎 教授 岩田平太郎

論文内容の要旨

緒　論

近年，脳梗塞や虚血性心疾患の一因として動脈血栓の形成に血小板が重要な役割を演じているとの認識が高まり，その治療とくに再発予防に抗血小板剤の使用が行なわれるようになってきた。しかし予防効果が主となるため，長期連用することが多く，経口投与が可能で安全性の高い物質であることが条件とされ，実用化されているものはわずかしかない。Aspirinは比較的安全な解熱鎮痛薬であり，抗血小板剤としても利用されているが，一方胃障害をおこすことが知られており，長期投与の途中で胃障害のため，投与中止されることが多くみられる。そこでaspirinの副作用を軽減し，強い抗血栓作用を有する物質を得る目的でaspirin のcarboxyl基をblockした数種の新しいaspirin誘導体を合成し，その抗血小板作用を検討したところaspirin-isopropylantipyrine (AIA) に特に強い作用を見いだした。そこで抗血栓作用を中心にAIAの生物活性を検討するとともに，その作用機構について検討し，AIAが強い抗血栓作用を示し，aspirinの抗血栓薬としての欠点である血管壁のprostaglandin I_2 (PGI_2) 生合成阻害作用を持たず抗血栓薬として期待されることを認めた。さらにAIAはaspirinに見られる胃刺激作用を示さず，他の毒性も弱く極めて安全性の高い物質であった。

本　論

第一章　Aspirin-isopropylantipyrine (AIA) および関連物質の合成とその血小板凝集阻害作用

血小板凝集阻害作用の強化を目的とし，aspirin-isopropylantipyrine (AIA)，aspirin-

β-picoline (AP), aspirin-ε-aminocaproic acid ethyl ester (AECA (OEt)) および aspirin-glutamic acid ethyl ester (AG $(OEt)_2$) を合成した。血栓形成は通常，血管内皮の損傷により内皮下組織，特にcollagenの露出部位に血小板が粘着凝集することにより始まる。そこで，まず家兎platelet rich plasma (PRP) の in vitroでのcollagenによる血小板凝集に対する抑制作用を調べたところaspirinより強い凝集抑制を示すものがAIAのみであり，AIAのEC_{50}値が40μMとaspirinのIA150μMおよびIAの90μMと比べ極めて抑制作用が強いことを認めた。次に検体を投与したラットより調整したPRPのcollagenによるex vivoでの血小板凝集について検討したが，AIA (50mg/kg) は投与後4hrでaspirin (50mg/kg) とほぼ等しい血小板の反応性の低下を示し，その作用に持続性があることを認めた。24hr目にAIA投与ラットの血小板の反応性の回復がみられたが，凝集速度に対する抑制作用はAIAのほうが強く両者の作用に差がみられた。家兎PRPのin vitroでのADPによる1次凝集に対してはAIA, aspirinともに抑制作用を示さなかった。Arachidonic acidに対してはaspirinのほうが強い抑制作用を示し，Ca^{2+} ionophoreに対してはAIAのほうが強い抑制作用を示した。

第二章　AIAの抗血栓作用

四種の血栓症modelに対する作用を検討した。ラットを用いたextracorporeal shunt model に対してはAIA (50mg/kg) はaspirin (50mg/kg) とほぼ等しい抑制作用を示した。ラットのADP肺血栓modelに対してはAIA (50mg/kg) は有意な抑制作用を示したが，aspirin (50mg/kg) には有意な作用は認められなかった。Lauric acid血栓には，aspirin, AIAともに10mg/kg/day10日間の投与で抑制作用を示さなかった。Arachidonic acidによるマウスに対する致死率に対してはAIA (50mg/kg) はaspirin (50mg/kg) より弱い抑制作用しか示さなかった。強い抗血栓作用を有するPGI_2生合成に対するAIA (200μM) の阻害作用は弱く抗血栓薬として期待できることを認めた。Arachidonic acidに対する致死率，arachidonic acidによる血小板凝集，PGI_2生合成に対する作用よりAIAのprostaglandin生合成阻害作用が弱いことが示唆された。血管平滑筋に対する収縮抑制作用よりAIAの血小板凝集阻害機序は収縮蛋白の収縮抑制であることが強く示唆された。

第三意　その他の生物活性および毒性

AIAはD'Amour Smith法および酢酸法による鎮痛作用試験，E. coliによる体温上昇，carrageenin浮腫およびadjuvant関節炎に対しaspirinと同様抑制作用を示すことを認めた。AIAはaspirinおよびIAと比べ胃刺激作用が極めて弱く急性毒性も低かった。

第四章　AIAのラットにおける代謝

^{3}H-AIAはラットに対する経口投与後1hrで最高血中濃度を示し，6hrで51%が吸収された。尿糞中へは5日間で尿中に8.8%，糞中に63.7%が排泄された。血清中の蛋白結合率は57.8%であった。また24hr尿の分析により，尿中代謝物中57.5%がsalicylic acid-isopropylantipyrine (SIA) の硫酸抱合体，30.5%がglucuronic acid抱合体であることを認めた。さらにAIAが生体内でaspirinと$IANH_2$に分解されないことを認めた。

結　論

1）副作用が少なく強い抗血栓作用を有する物質を得る目的で新しいaspirin誘導体を合成し，その中でaspirin-isopropylantipyrine（AIA）がcollagenによる血小板凝集に対し特に強い持続性の阻害作用を示すことを認めた。AIAはCa^{2+}ionophoreおよびarachidonic acid による血小板凝集に対しても抑制作用を示した。

2）AIAは実験的血栓症modelに対し，抑制作用を示しPGI_2生合成を阻害しないことより抗血栓薬として有用であることを認めた。その血小板凝集阻害機序は収縮蛋白の収縮抑制であることを認めた。

3）AIAはaspirinと同様に解熱，鎮痛，抗炎症作用を示した。AIAはaspirinおよびIAと比べ胃刺激作用が極めて弱く，急性毒性も低かった。

4）^{3}H-AIAをラットに経口投与し，吸収，分布，排泄，代謝および蛋白結合について検討した。尿中代謝物中57.5%がSIA硫酸抱合体，30.5%がSIA glucuronic acid抱合体であった。さらにAIAが生体内でaspirinと$IANH_2$に分解されないことを認めた。

論文の審査結果の要旨

副作用が少なく強い抗血栓作用を有する物質を得る目的でaspirinのcarboxyl基をブロックした数種の新しいaspirin誘導体を合成し，その中でaspirin-isopropylantipyrine（AIA）がcollagenによる血小板凝集その他の作用に対して特に強い持続性の阻害作用を示すことを認めた。またAIAはCa^{2+} inophoreおよびarachidonic acidによる血小板凝集に対しても抑制作用を示した。

さらにAIAは実験的血栓症model（extra corpreal shunt model, ADP血栓， arachidonic acid血栓）に対して抑制作用を示し，血管壁prostaglandin I_2の生合成を阻害しないことにより抗血栓薬として有用であることを認め，その血小板凝集阻害機序は血小板prostaglandin生合成阻害および収縮蛋白の収縮作用であることを証明した。

よって薬学博士たる論文であることを認める。