Osaka University Knowledge Archive

Title	Platelet Activating Factorの特異的拮抗薬に関する薬理学的研究
Author(s)	寺下, 善一
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34929
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【3】

氏名・（本籍）	寺下善一（てらした ぜんいち）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 6894 号
学位授与の日付	昭和60年3月26日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**Platelet Activating Factorの特異的拮抗薬に関する薬理学的研究**
論文審査委員	（主査） 教授 岩田平太郎 （副査） 教授 近藤 雅臣　教授 鎌田 皎　教授 青沼 繁

論文内容の要旨

第1章　CV－3988のPAF拮抗作用

1．PAFの血小板凝集作用に対するCV－3988の抑制作用

PAF（$3\times10^{-9}-10^{-7}$M）はウサギ血小板を濃度依存的に凝集させ，CV－3988（$10^{-6}-3\times10^{-5}$M）はPAF（3×10^{-8}M）凝集を濃度依存的に抑制した。一方，アラキドン酸，ADP，コラーゲン，A－23187による凝集は，CV－3988により抑制されなかった。対照薬のPGE_1は上記凝集物質による凝集をすべて抑制した。

2．PAFの降圧作用に対するCV－3988の抑制作用

麻酔ラットにおいて，PAF（0.1－1 μg／kg，i．v．）は用量依存的に血圧を下降させるが，CV－3988（1，10 mg／kg，i．v．）の前処置によりこの作用は持続的に抑制された。一方，CV－3988はアラキドン酸，アセチルコリン，ブラジキニン，イソプロテレノールおよびヒスタミンによる血圧下降を全く抑制しなかった。

以上の成績は，CV－3988がPAFの特異的な拮抗薬であることを示す。

第2章　〔^{3}H〕－PAFの血小板への結合に対するCV－3988の阻害作用

CV－3988は〔^{3}H〕－PAFのウサギ洗浄血小板への特異的結合（以下単に結合と略）を濃度依存的に阻害（IC_{50}；7.9×10^{-8}M）し，そのKi値は1.2×10^{-7}Mであった。また，CV－3988はPAF結合のKd値を軽度増加（2.2±0.2→2.5±0.8 nM）させ，その結合数を減少（93.7±8.3→54.3±16.3 fmol／10^8platelets）させた。なお，（^{3}H〕－PAF血小板への結合に対する非標識PAFのIC_{50}値は1.2×10^{-9}Mであった。〔^{3}H〕－PAFの血小板への結合は可逆的であり，非標識PAF（10^{-7}

M）またはCV－3988（10^{-6} M）の添加により，血小板に結合した〔^{3}H〕－PAFは解離した。CV－3988はヒトおよびモルモットの血小板への〔^{3}H〕－PAF結合も抑制し，そのIC$_{50}$値はそれぞれ1.6×10^{-7}および1.8×10^{-7}Mであった。CV－3988は，ヒト，ウサギおよびモルモット血小板でPAF凝集を抑制した。ラットおよびマウス血小板では〔^{3}H〕－PAFの結合は認められなかった。

以上の成績よりCV－3988はPAFのレセプターへの結合を阻害することによりPAF拮抗作用を示すと考えられる。

第3章　各種ショックにおけるPAFの病態生理学的役割の検討

1．マウスにおけるPAFショックに対するCV－3988の抑制作用

PAF（50μg／kg）のi.v.投与によりマウスは約80％死亡する。CV－3988（0.1－3mg／kg，i.v.）の前処置により，このPAF致死効果は用量依存的に抑制された。ステロイドホルモンであるコーチゾン（100mg／kg／day，s.c.，4days）はPAF致死を完全に抑制したが，シクロオキシゲナーゼおよびリポキシゲナーゼ阻害剤，セロトニン，アセチルコリン，アドレナリンαおよびβレセプターの阻害剤，蛋白分解酵素の阻害剤などの前処置ではPAFの致死作用はほとんど抑えられなかった。

PAF（25μg／kg，i.v.）は，血管透過性の亢進に起因するとみられるヘマトクリット値の上昇作用（45％から67％へ著増）を示すが，CV－3988（1－10mg／kg，i.v.）は部分的（14－55％）ではあるが有意にこの上昇を抑制した。

2．エンドトキシンショックに対するCV－3988の抑制作用）

麻酔ラットにエンドトキシン（15mg／kg，i.v.）を投与すると著明かつ持続的な血圧下降を生じるが，血圧下降が最大に達した7－10分後にCV－3988（0.05－1mg／kg，i.v.）を投与すると下降した血圧は用量依存的に急激に回復した。

無麻酔ラットにエンドトキシン（5mg／kg，i.v.）を投与すると，20時間後には生存率は約25％となるが，CV－3988（10mg／kg，i.v.）を同時投与すると，20時間後の生存率は67％であり明らかに生存率の改善が認められた。

麻酔ラットで，PAF（1μg／kg，i.v.）による血圧下降が最大に達した3分後にCV－3988（0.05－1mg／kg，i.v.）を投与すると下降した血圧は用量依存的に急激に回復した。

エンドトキシンおよびPAF降圧のCV－3988による回復パターンは極めて類似していた。

3．アナフィラキシーショックに対するCV－3988の保護作用

ウシ血清アルブミン（BSA）と百日咳死菌で感作したマウスに2週間後，BSA（1mg／kg，i.v.）を投与するとアナフィラキシーショックにより死亡し，生存率は約10％となる。CV－3988（1－10mg／kg，i.v.）前処置により，アナフィラキシーショック死は有意に抑制された。

以上より，PAFはエンドトキシンおよびアナフィラキシーショック時に遊離されるメディエーターの1つとみられ，両ショック時の血圧下降，致死に重要な役割を演じていると考えられる。

論文の審査結果の要旨

本論文は，種々の生理活性を示す生体内物質であるplatelet activating factor（PAF）の特異的拮抗薬CV－3988について，その性質を明らかにし，同時に本物質を用いてPAFの病態生理学的役割を検討したもので，薬学博士の称号を授与するに値するものである。