



Title	新規抗血小板薬Ethyl 2- [4,5-bis (4-methoxyphenyl) thiazol-2-yl] pyrrol-1-ylacetate (KBT-3022) の薬理学的性質に関する研究
Author(s)	横田, 耕一
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39646">https://hdl.handle.net/11094/39646</a>
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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>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

氏 名	横 田 耕 一
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 薬 学 )
学 位 記 番 号	第 1 2 2 5 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 8 年 2 月 2 2 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	新規抗血小板薬 Ethyl 2-[4, 5-bis (4-methoxyphenyl) thiazol-2-yl] pyrrol-1-ylacetate (KBT-3022) の薬理学的性質に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 三 村 務 (副査) 教 授 前 田 正 知    教 授 溝 口 正    教 授 田 中 慶 一

### 論 文 内 容 の 要 旨

化学的に新規に合成された抗血小板薬である KBT-3022, Ethyl 2-[4, 5-bis (4-methoxyphenyl) -2-yl] pyrrol-1-ylacetate の薬理学的性質について検討し, 既存の抗血小板薬である acetylsalicylic acid (ASA) および ticlopidine・hydrochloride (ticlopidine) の作用と比較した。KBT-3022 はラットあるいはヒトに経口投与した場合, すみやかに desethyl MBT-3022 に代謝され, 血漿中にほとんど検出できないため, *in viro* の試験においては desethyl KBT-3022 の作用についても同時に検討した。

KBT-3022 はヒトを含む数種の血小板の arachidonic acid (AA) および collagen 誘発凝集を抑制した。ヒト血小板において, KBT-3022 および desethyl KBT-3022 は ASA よりも約 100 倍強力に *in vitro* の collagen 誘発凝集を抑制し, その  $IC_{50}$  値はそれぞれ 0.22 および  $0.20 \mu M$  であった。Desethyl KBT-3022 は thrombin 誘発凝集およびモルモット血小板からの serotonin 放出を抑制したが, KBT-3022 および ASA は明かな作用を示さなかった。KBT-3022 はモルモットへの経口投与で, AA および collagen 誘発血小板凝集を抑制し, その作用は ASA の約 100 倍強かった。また, KBT-3022 は経口投与により, ガラスビーズカラムへの血小板停滞率を有意に減少させた。KBT-3022 のマウスの胃粘膜の傷害作用は ASA よりも弱かった。以上の結果, KBT-3022 は副作用の少ない, 強力で, 持続性のある血小板機能の抑制薬であることが示唆された。

KBT-3022 の実験的血栓症モデルに対する作用について検討し, ASA および ticlopidine の作用と比較した。KBT-3022 はマウスおよびウサギの AA 誘発肺塞栓致死を抑制し, それぞれの  $ED_{50}$  値は 0.29 および  $0.12 \text{ mg/kg, p.o.}$  であった。モルモットの動静脈シャントモデルにおいて, KBT-3022 はシャント内血栓形成を抑制し, その作用は ASA よりも約 100 倍強かった。硝酸銀溶液の血管周囲への塗布により誘発される動脈の血栓症モデルにおいて, KBT-3022 は  $1 \text{ mg/kg, p.o.}$  で血栓形成を有意に抑制し, ASA は  $100 \text{ mg/kg, p.o.}$  で抑制傾向を示したが, ticlopidine は明かな作用を示さなかった。しかしながら, モルモットの静脈血栓症モデルにおいて, ticlopidine は血栓形成を有意に抑制したが, KBT-3022 および ASA は効果を示さなかった。以上の結果, KBT-3022 はシャント内血栓形成および動脈の血栓症の予防および治療に有用な薬物であることが示唆された。

モルモットを用い、KBT-3022の血液流動性に対する作用を検討した。KBT-3022は1および10 mg/kg, p.o.で、有意に血液通過能を上昇させ、また、10 mg/kg, p.o.で血液粘度を有意に低下させた。また、KBT-3022は10 mg/kg, p.o.で赤血球変形能を増加させた。同用量のKBT-3022は赤血球内のATPおよび2, 3-diphosphoglycerate (2, 3-DPG) 含量を有意に増加させた。以上の結果、KBT-3022は赤血球に直接作用することにより、赤血球変形能を高め、その結果、血液粘度を低下させることが示唆された。さらに、KBT-3022による赤血球内のATPおよび2, 3-DPG含量の増加が、この血液流動性の改善に寄与していると考えられた。

KBT-3022およびdesethyl KBT-3022のウサギ好中球機能に対する作用を検討した。KBT-3022およびdesethyl KBT-3022はformyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (fMLP) による好中球の粘着および遊走を抑制した。KBT-3022およびdesethyl KBT-3022はfMLPによる好中球の $[Ca^{++}]_i$ の上昇を抑制し、その強さはfMLPによる粘着および遊走の抑制と相関があった。さらに、KBT-3022 (1  $\mu$ M) およびdesethyl KBT-3022 (1-10  $\mu$ M) はleukotriene B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) による遊走および $[Ca^{++}]_i$ の上昇の両者を有意に抑制した。KBT-3022 (1  $\mu$ M) およびdesethyl KBT-3022 (1  $\mu$ M) はC5aによる $[Ca^{++}]_i$ の上昇を抑制したが、PAFによる上昇は抑制しなかった。KBT-3022およびdesethyl KBT-3022は $[^3H]$  LTB<sub>4</sub>および $[^{125}I]$  C5aの特異的結合を抑制しなかったが、desethyl KBT-3022は $[^3H]$  fMLPの好中球への特異的結合を拮抗的に抑制した (IC<sub>50</sub>: 1.8  $\mu$ M)。KBT-3022 (1  $\mu$ M) およびdesethyl KBT-3022 (1-10  $\mu$ M) はphorbol 12-pyristate 13-acetate (PMA) による好中球の粘着およびO<sub>2</sub>の産生を部分的に抑制した。さらに、KBT-3022は1 mg/kg, p.o.でLTB<sub>4</sub>による、0.3 mg/kg, p.o.でfMLPによるマウス好中球の血管外への浸潤を抑制した。以上の結果、KBT-3022およびdesethyl KBT-3022は強力で、複数の刺激物質に対して阻害作用を有する好中球活性化の抑制薬であり、その抑制には受容体を介するものと介さないものの両者の抑制が関与していることが示唆された。

以上、KBT-3022は血小板活性化による血栓形成を抑制し、赤血球変形能亢進あるいは白血球活性化抑制による虚血部への循環を改善することにより虚血部の組織傷害の悪化を抑制する可能性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は消化管傷害などの副作用の少ない強力な新規抗血小板凝集薬を開発する目的でジフェニルアゾール誘導体を中心にスクリーニングし、強い抗コラーゲン誘発血小板凝集活性を有し、副作用の弱い化合物 KBT-3022を見出しその作用点を検討したもので以下の知見をえている。

- 1) KBT-3022はアラキドン酸およびコラーゲン誘発血小板凝集を抑制し、その作用はアスピリン (ASA) と比べて約100倍強力である。また、ASAと異なり血小板凝集を抑制する用量で、胃粘膜に対する傷害作用を有さない。
- 2) KBT-3022 静脈血栓およびシャント内血栓の形成を抑制し、鬱血による静脈内の血栓形成には明らかな影響を及ぼさない。
- 3) KBT-3022は赤血球中のATPおよび2, 3-ジフォスフォグリセレート濃度を上昇させることにより、赤血球の変形能を亢進させ、血液粘度を低下させる。
- 4) KBT-3022あるいはその代謝産物の desethyl KBT-3022はfMLP, LTB<sub>4</sub>, C5aおよびPMAによる好中球の活性化を抑制する。その作用点として、刺激から細胞内カルシウムの上昇までの段階と、protein kinase Cの活性化後のシグナル伝達の抑制という少なくとも2つが考えられる。

以上、KBT-3022は血小板活性化による血栓形成を抑制し、赤血球変形能亢進あるいは白血球活性化抑制による虚血部への循環を改善することにより虚血部の組織傷害の悪化を防ぐ新しいタイプの抗血小板薬であることを明らかにしたもので博士論文として価値あるものと認める。