

学位論文題名

シクロオキシゲナーゼ - 1 選択的阻害薬

SC-560 の動脈管収縮作用

学位論文内容の要旨

背景

胎児循環において動脈管は主肺動脈から下行大動脈への血流を保つ役割をもち、動脈管の開存は胎児の生命維持に必要である。動脈管は胎生期に胎盤や胎児動脈管壁より生成されるプロスタグランジンEによって拡張し、その合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) の阻害により収縮する。1991年にCOXアイソザイムの存在が発見され、COX-1は構成型、COX-2は誘導型酵素であることが明らかとなった。近年開発されたCOX-2選択的阻害薬はCOX-1阻害による消化管、血小板への副作用が少ない抗炎症薬として臨床応用が進んでいる。周産期領域では未熟児動脈管開存症への臨床応用の可能性が期待されるが、胎生期動脈管におけるCOX-1、COX-2の役割は明らかでない。COX-2選択的阻害薬NS-398により満期近くのラット胎仔の動脈管が投与量依存性の動脈管収縮を示したことが報告されているが、COX-1選択的阻害薬による胎生期動脈管収縮作用については報告がない。今回、胎生期動脈管におけるCOX-1の役割を明らかにする目的でCOX-1選択的阻害薬SC-560 (Searle社)を用いた胎生期動脈管収縮作用について検討した。

対象および方法

妊娠満期以前 (妊娠 19 日) および満期近く (妊娠 21 日) の Wistar 種ラットに対し、COX-1 選択的阻害薬 SC-560 を用いて、以下の実験を施行した。SC-560 投与後の胎仔動脈管最大収縮時間を決める目的で、満期以前および満期近くの親ラットに SC-560 (満期以前に 1mg/kg、満期近くに 1、10mg/kg) を胃内に注入し、一定時間後に帝王切開により胎仔を娩出、ドライアイス-アセトン溶液に投入し全身急速凍結法で固定した。固定した胎仔の胸部前額断面をマイクロームで切り、顕微鏡下に主肺動脈 (P) と動脈管の内径 (D) の比 (D/P 比) を求めた。同様の方法で満期以前で SC-560 3 投与量、満期近くで 4 投与量を投与、4 時間後の D/P 比を

求めた。比較として、満期以前で COX 非選択的阻害薬インドメサシン 4 投与量での D/P 比、満期近くではインドメサシン 4 投与量および COX-2 選択的阻害薬 NS-398 3 投与量での D/P 比を求めた。SC-560 と他剤間との D/P 比の比較は最大収縮時の D/P 比で unpaired-t 検定を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結果

満期以前では SC-560 1mg/kg 投与後 4 時間後に動脈管最大収縮を認めた。満期近くでは 10mg/kg 投与により 4 時間後に動脈管最大収縮を認めた。満期以前では投与量依存性の動脈管収縮を認め、最大収縮時の比較でインドメサシン投与群と同等であった。満期近くでも SC-560 で投与量依存性の動脈管収縮を認めたが、インドメサシン、NS-398 投与群に比して動脈管の収縮は弱く、最大収縮時の比較で有意差を認めた。

考察

COX-1 阻害薬は満期近くよりも満期以前の動脈管に対して強い収縮作用を有した。COX 非選択的阻害薬であるインドメサシンが満期以前より満期近くで強い収縮作用を示すことと、COX-2 選択的阻害薬 NS-398 が満期近くで強い収縮作用を示すことを考慮すると、満期近くでは COX-1 より COX-2 由来のプロスタグランジン産生が有意となるものと思われる。すなわち、胎生期動脈管に対する COX-1 の役割は満期近くになると弱くなり、COX-2 優位となることが判明した。COX アイソザイムの動脈管における役割を検討することで、より副作用の少ない未熟児動脈管開存症の薬物治療へ発展できるものと期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 林 邦 彦
副 査 教 授 安 田 慶 秀
副 査 教 授 北 畠 顕

学 位 論 文 題 名

シクロオキシゲナーゼ - 1 選択的阻害薬

SC-560 の動脈管収縮作用

胎児循環において動脈管は主肺動脈から下行大動脈への血流を保つ役割をもち、動脈管の開存は胎児の生命維持に必要である。動脈管は胎生期に胎盤や胎児動脈管壁より生成されるプロスタグランジンEによって拡張し、その合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ (COX) の阻害により収縮する。1991 年に COX アイソザイムの存在が発見され、COX-1 は構成型、COX-2 は誘導型酵素であることが明らかとなった。近年開発された COX-2 選択的阻害薬は COX-1 阻害による消化管、血小板への副作用が少ない抗炎症薬として臨床応用が進んでいる。周産期領域では未熟児動脈管開存症への臨床応用への可能性が期待されるが、胎生期動脈管における COX-1, COX-2 の役割は明らかでない。COX-2 選択的阻害薬 NS-398 により満期近くのラット胎仔の動脈管が投与量依存性の動脈管収縮を示したことが報告されているが、COX-1 選択的阻害薬による胎生期動脈管収縮作用については報告がない。申請者は、胎生期動脈管における COX-1 の役割を明らかにする目的で COX-1 選択的阻害薬 SC-560 (Searle 社) を用いて検討した。

妊娠満期以前 (妊娠 19 日) および満期近く (妊娠 21 日) の Wistar 種ラットに対し、COX-1 選択的阻害薬 SC-560 を用いて、以下の実験を施行した。SC-560 投与後の胎仔動脈管最大収縮時間を決める目的で、満期以前および満期近くの親ラットに SC-560 (満期以前に 1mg/kg、満期近くに 1、10mg/kg) を胃内に注入し、一定時間後に帝王切開により胎仔を娩出、ドライアイスアセトン溶液に投入し全身急速凍結法で固定した。固定した胎仔の胸部前額断面をマイクロームで切り、顕微鏡下に主肺動脈 (P) と動脈管の内径 (D) の比 (D/P 比) を求めた。同様の方法で満期以前で SC-560 3 投与量、満期近くで 4 投与量を投与、4 時間後の

D/P比を求めた。比較として、COX 非選択的阻害薬インドメサシンおよび COX-2 選択的阻害薬 NS-398 を用いて同様の検討をした。SC-560 と他剤間との D/P 比の比較は最大収縮時の D/P 比で unpaired-t 検定を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

満期以前では SC-560 1mg/kg 投与後 4 時間に動脈管最大収縮を認めた。満期近くでは 10mg/kg 投与後 4 時間に動脈管最大収縮を認めた。満期以前では投与量依存性の動脈管収縮を認め、最大収縮時の比較ではインドメサシン投与群と同等であった。満期近くでも SC-560 で投与量依存性の動脈管収縮を認めたが、インドメサシン、NS-398 投与群に比して動脈管の収縮は弱く、最大収縮時の比較で有意差を認めた。以上、COX-1 阻害薬は満期近くよりも満期以前の動脈管に対して強い収縮作用を有したこと、COX 非選択的阻害薬であるインドメサシンが満期以前より満期近くで強い収縮作用を示すことと、また、COX-2 選択的阻害薬 NS-398 が同様に満期近くで強い収縮作用を示すことから、満期近くでは COX-1 より COX-2 由来のプロスタグランジン産生が有意となっていることが示唆された。すなわち、胎生期動脈管に対する COX-1 の役割は満期近くになると弱くなり、COX-2 優位となることが判明した。COX アイソザイムの動脈管における役割を検討することで、より副作用の少ない未熟児動脈管開存症の薬物治療へ発展できるものと期待される。

公開発表に際し、副査の安田慶秀教授から組織学的変化について、血管における COX の発現部位について、薬剤投与と収縮発現の時間的關係についてなど、また副査の北畠頭教授から、COX アイソザイムの発現に違いの出るメカニズム、分娩後の動脈管閉鎖のメカニズム、他の動物モデルでの研究についての質問があった。主査の小林邦彦教授から、未熟児における動脈管開存が多いことと本研究での結果との関係、治療薬として何れの阻害薬が有効かなどの質問があったが、申請者は、何れの質問に対してもほぼ妥当な回答を行った。

本研究は、ラットの胎児動脈管における COX アイソザイム発現の時間的变化を種々の COX 阻害剤を用いて明らかにし、今後の未熟児動脈管開存症の治療薬物としての COX 阻害剤の選択と応用に利用されることが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。