

梶原 一郎 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

安定労作性狭心症患者に対するアスピリンとセロトニン受容体拮抗薬併用療法の血栓抑制効果
(Effects of Additional Treatment of 5-HT_{2A} Receptor Blocker to Aspirin Therapy on Inhibition of Thrombus Formation in Patients With Stable Effort Angina)

抗血小板薬のアスピリンは、虚血性心疾患の中心的な治療薬である。しかし、アスピリン内服中にもかかわらず急性冠症候群を発症する患者は存在し、アスピリンの血小板凝集抑制効果については不十分であることが過去の研究で示されている。セロトニンは血管内皮障害部位に凝集した血小板から分泌され、血栓形成を促進する。血小板膜上および血管平滑筋の細胞膜上の 5-HT₂ 受容体を介して、障害部位における血小板の凝集を増強し、また血管平滑筋を収縮させ障害部位の血管が収縮し、さらに向血栓性にはたらく。セロトニンは単独では微弱な血小板凝集作用しか持たないが、ADP やコラーゲン等との相乗作用で強い凝集能を発揮する。さらに血漿セロトニン濃度と心血管イベント間に関連性があることが報告されている。申請者は、安定労作性狭心症患者に対するアスピリンとセロトニン受容体拮抗薬併用療法の血栓抑制効果について検討した。

安定労作性狭心症患者 33 名 (11 名の多枝病変、22 名の 1 枝病変) 及び胸痛症候群患者 25 名においてレーザー散乱光を用いた血小板凝集能測定装置を用いて血小板凝集能を測定し、また血漿中のセロトニン濃度を測定した。さらに、22 名の労作性狭心症患者に対してアスピリン治療に加えて選択的セロトニン受容体拮抗薬であるサルポグレラート塩酸塩を併用し、併用前と 1 週間後の血小板凝集能と血漿セロトニン濃度、血漿 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 活性を測定した。多枝病変を有する安定労作性狭心症患者は 1 枝病変患者や胸痛症候群患者よりも血漿セロトニン濃度が有意に高値であった。血小板凝集反応は一次凝集により小凝集塊の形成、続いて中凝集塊が形成され、2 次凝集が生じると、大凝集塊が形成され、小、中凝集塊は減少すると考えられている。労作性狭心症患者においてセロトニン高値群は低値群と比較して血小板小凝集塊生成が有意に亢進していた。またサルポグレラート塩酸塩投与群において投与 1 週間後の血小板大凝集塊生成が有意に減少した。サルポグレラート塩酸塩はより血栓形成に強く関与する 2 次凝集を抑制する事が示唆された。さらにサルポグレラート塩酸塩投与群において投与 1 週間後のセロトニン濃度には有意な差は認めなかったが、PAI-1 活性は有意に減少した。以上から、冠動脈疾患患者の病変枝数の増加に伴い血小板凝集を惹起させる血漿セロトニン濃度が増加し、従来からの抗血小板薬であるアスピリンに加えて選択的セロトニン受容体拮抗薬を併用することは、冠動脈疾患患者の心血管イベントの抑制に寄与する可能性がある。

審査の過程で、サルポグレラートの血小板 2 次凝集抑制機序、血漿セロトニンと冠動脈疾患の関連、血漿セロトニン濃度の日内変動、冠動脈ステント留置後の抗血小板薬としてのサルポグレラートの位置づけ、サルポグレラートのセロトニン抑制機序、糖尿病とセロトニンの関係、セロトニンの測定法、冠動脈以外の部位の動脈硬化におけるセロトニンの意義、冠動脈疾患の重症度と血漿セロトニン濃度の関係、サルポグレラートの抗狭心症効果、サルポグレラートの作用持続性と副作用について質問がなされ、申請者からほぼ適切な回答がなされた。

本研究は、労作性狭心症患者の治療にアスピリンとサルポグレラート塩酸塩の併用療法が有用であることを示唆した点で、学位に値する研究と評価した。

審査委員長 生体機能薬理学 担当教授

光山 勝慶

審査結果

学位申請者名：梶原 一郎

分野名またはコース名：循環器病態学

学位論文題：

安定労作性狭心症患者に対するアスピリンとセロトニン受容体拮抗薬併用療法の血栓抑制効果

(Effects of Additional Treatment of 5-HT_{2A} Receptor Blocker to Aspirin Therapy on Inhibition of Thrombus Formation in Patients With Stable Effort Angina)

指導：小川 久雄 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成23年12月20日

審査委員長 生体機能薬理学 担当教授

光山勝慶

審査委員 分子遺伝学 担当教授

尾池 一

審査委員 代謝内科学 担当教授

荒木 栄一

審査委員 心臓血管外科学 担当教授

川筋道雄