

審査の結果の要旨

氏名 大原文裕

虚血性心疾患は日本人死因の15%と癌について2番目に多く、中でも急性心筋梗塞の症例数は年々増加している。一方で冠動脈の閉塞を再開通させる早期再灌流療法は著しく向上し普及してきている。しかし、再還流は虚血心筋の壊死を救済する反面、細胞障害性に作用することが、再灌流障害として問題視されている。したがって、虚血後再灌流障害を防止する心筋保護薬が開発されれば、再灌流療法の治療効果は更に増大することが期待される。

近年、心筋虚血再灌流障害において Na/H exchanger を介する Ca^{2+} 過負荷が重要な要因と考えられるようになってきている。すなわち、心筋虚血時に乳酸蓄積によりアシドーシスが生じ、細胞膜の Na/H exchanger が亢進し、 H^+ がくみ出されて Na^+ が流入する。次に、Na/Ca exchanger による Na^+ と Ca^{2+} の交換により Ca^{2+} 過負荷が引き起こされ、心機能低下、心筋壊死、不整脈の発生が誘発されることが考えられている。これまでに再灌流障害の薬剤療法は未だ確立されていない。そこで大原は虚血性心疾患に対する新規治療薬の開発を目指して、新規 Na/H exchanger 阻害薬を創出し、臨床病態を反映した各種モデル構築及び治療効果の評価を行った。

1. 新規 Na/H exchanger 阻害薬 FR168888 及び FR183998 の創出

ラットリンパ球をもちいたスクリーニング系で新規骨格を有するバイアリアル誘導体 FR168888、及びそれより強力で水溶性も向上させた FR183998 を創出した。Na/H exchanger に対する K_i 値はそれぞれ 6.4, 0.68 nM であり、既存の代表的阻害薬のヘキサメチレンアミロライド (K_i 値 82nM) に比べ、遙かに強力で、かつ特異性も高いものであった。これら薬物は、ラット虚血再還流モデルにおける心室細動及び不整脈死の発生を有意に抑制し、またラット心筋梗塞モデルにおいても梗塞サイズ縮小作用を示した。またこれらの効果は、既存薬物であるリドカイン、ジルチアゼム、プロプラノロールに比べて優れており、Na/H exchanger 阻害薬の有用性を示唆するものであった。

2. 臨床における有用性を推察するためのモデル実験

前項で Na/H exchanger 阻害薬の虚血再灌流障害に対する有効性が示唆されたことをうけて、まず、再開通療法施行時の投与形態を反映したモデルを作成し、FR183998 の有効性を検証した。30分虚血、60分再灌流のラット心筋梗塞モデ

ルにたいし FR183998 は虚血前投与の場合ばかりか、虚血直後投与においても心筋梗塞サイズと不整脈の発生を有意に抑制した。虚血直後投与においても有効な心臓保護薬は殆ど報告されておらず、本薬物の有用性は際だっていた。

次に、心臓外科手術を反映したモデルにおける心筋保護効果を検討した。心臓外科手術においては心筋細胞のエネルギー消費を抑制するため、低温虚血及び心筋保護液が使用されている。より高い救命率を求めて、FR183998 の使用可能性を検討した。ラット摘出灌流心において、17℃という低温下においても、また心筋保護液においても心筋保護効果が見られ、本薬物のこの面における応用性が示唆された。

3. Na/H exchange 阻害薬の心筋梗塞抑制機序の新側面

心筋虚血再灌流障害は、再灌流後の白血球や好中球の浸潤により心筋障害が進展することが知られている。白血球の遊走因子として IL-8 があるが、大原は IL-8 を介する炎症反応誘導と Na/H exchanger の関連に注目した。ラット心筋梗塞モデルにおいて、再灌流 3 時間後の心筋内で IL-8 が増加していたが、この増加は FR183998 により有意に低下し、再灌流 2-4 時間後の梗塞サイズも抑制されていた。このことから、Na/H exchanger 抑制が IL-8 の低下を介して炎症反応の進展を抑制するという、新しい作用機所の可能性を提出した。

以上申請者大原は、新規バイアリアル型 Na/H exchanger 阻害薬を創出し、これが心筋虚血再灌流障害に対してすぐれた保護効果を有すること、臨床病態を反映したモデルにおいても十分効果を発揮することを明らかとし、臨床開発への道筋をつけた。本研究は虚血性心疾患領域における創薬科学と新規治療法の開発に対して高い貢献をなしたものであり、博士（薬学）に値すると判断した。