

S-1

血栓溶解反応における血管内皮細胞の役割

○鈴木優子、佐野秀人、田中宏樹、浦野哲盟

浜松医科大学医生理学講座

生体における重要な防御反応の一つに止血機構がある。血管壁の破綻時には即座に止血血栓が形成され出血は止まり、一方で血管内の不要血栓は速やかに溶解され血液の流動性は維持される。後者には、血管の内層を被覆する一層の血管内皮細胞の有する抗血栓作用が重要な役割を果たす。動脈硬化症や炎症、外傷など様々な病態で内皮の抗血栓機能が減弱すると、病的血栓（本来生じてはならない場所での血栓）が形成され心血管病・脳血管障害などの血栓症の発症につながる。逆に過剰な抗血栓機能は止血血栓形成不全、止血血栓の早期溶解など、出血を助長してしまう。必要な時に必要な場所で生じる血栓形成溶解反応の制御に対する理解は、近年の光技術の進歩によるリアルタイムイメージング解析により大きく進んできた。本講演では血管内皮細胞に由来する血栓溶解機構について次の2点に焦点をあて概説する。

(1) 血栓溶解反応開始因子の分泌様式:血管内皮細胞が発現・分泌する組織型プラスミノゲンアクチベータ (t-PA) はプラスミノゲンをプラスミンに活性化し、生じたプラスミンがフィブリン血栓を溶解する。緑色蛍光タンパク (GFP) 融合t-PA (tPA-GFP) 遺伝子を血管内皮細胞に導入し、その分泌顆粒からの開口放出動態を全反射蛍光顕微鏡にて可視化した。分泌後のt-PAは細胞表面に滞留するという血管内皮細胞特有の分泌動態が明らかとなった。

(2) 細胞表面PA活性解析:t-PAは、他のセリン酵素と異なり一本鎖でも活性化を有し、またフィブリンや細胞膜などの固相に結合することにより酵素活性が増強することが知られている。分泌後の細胞表面滞留t-PAのPA活性発現を可視化解析しその調節機構を明らかにするとともに、線溶活性修飾薬剤等の影響についても論ずる。

S-2

線溶促進薬TAFIa阻害剤の臨床開発に向けたアプローチ

野口 研吾、三吉 直樹

第一三共株式会社 研究開発本部 臓器保護ラボラトリー

線溶反応は高度に制御された生体反応であり、血管内の不要なフィブリンの除去に不可欠である。線溶反応は、プラスミノゲンアクチベーター (PA) の作用を介してプラスミノゲンがプラスミンに活性化されることで始まり、プラスミンがフィブリンを分解する。さらに、フィブリンの分解により表出したフィブリンC末端Lys残基にプラスミノゲンと組織型PA (tPA) が結合し、さらなるプラスミンの産生が促進されて線溶反応が加速化される。Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) は血中に存在するカルボキシペプチダーゼの前駆体であり、凝固反応あるいは線溶反応に伴い活性化されてactivated TAFI (TAFIa) となる。TAFIaはフィブリンC末端Lys残基を切断することにより線溶反応を抑制することから、TAFIaの阻害は線溶促進効果が期待される。

低分子TAFIa阻害剤DS-1040は、*in vitro*でnmol/Lオーダーの濃度にてTAFIa阻害活性を示した。ラット静脈血栓塞栓症モデルにて、DS-1040は静脈内投与あるいは経口投与のいずれによっても同様の線溶促進作用が認められ、本剤は静注剤あるいは経口剤のいずれにもなりうることが示された。血栓塞栓性ラット脳梗塞モデルにて、DS-1040は脳血流に対する改善作用を示し、虚血性脳梗塞の急性期治療に対する本剤の有用性が示唆された。他方で、DS-1040はラット尾出血モデル及びラット脳出血モデルにて出血を増悪せず、出血リスクの低い線溶促進薬としての特性が示唆された。

第I相臨床試験にて、DS-1040の静脈内投与は健常成人で忍容性が高いことが確認された。さらに、同じく健常成人にてアスピリンとの併用投与の忍容性も確認された。現在、血栓症患者を対象とした臨床試験が進行中である。

S-3

PAI-1阻害薬:線溶系制御の新展開と臨床への応用

段 孝

東北大学大学院医学系研究科分子病態治療学分野

PAI-1は、最も研究が進んでいる線溶系の抑制因子である。演者らは PAI-1の生理作用の解明とPAI-1阻害薬の開発に取り組んでいる。t-PA-PAI-1複合体に着目したin silicoスクリーニングから始めて、PAI-1阻害薬のリード化合物TM5275が、抗血栓薬クロピドグレルと遜色のない抗血栓作用を示すが、出血性副作用はないことを示した。さらに500以上の新規化合物から最適化したTM5509の医師主導治験を進めている。

TM5509の当初の開発目標は抗血栓薬であった。しかし、マウスにおける放射線照射後の骨髄移植において、造血幹細胞因子を遊離して骨髄ニッチから造血幹細胞を離脱させ、造血再生を著明に促進する画期的発見をした。それを契機に「造血幹細胞移植後の造血促進薬」として臨床試験を進めている。

さらに、慢性骨髄性白血病（CML）治療への応用を検討している。CMLは、原因遺伝子BCR-ABLを標的とするチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）の登場で不治の病ではなくなったが、投与を中止すると半数以上の患者で再発する。造血幹細胞に由来するCML幹細胞は骨髄ニッチに存在し、TKIに抵抗性を示す。そこで、PAI-1阻害薬でCML幹細胞を骨髄ニッチから離脱させ、分化したCML細胞をTKIで殺す「CML根治療法」の発想を得た。BCR-ABLを導入した細胞株をマウスに移植したCMLモデルにおいて、TKI投与で延命効果が見られたものの投与中止により全例が死亡したが、新規PAI-1阻害剤TM5614を併用すると、生存期間は延長し生存率は60%に達した。TM5614併用群は、骨髄中のCML細胞株数は明らかな低値を示した。さらに、その作用機序として細胞内PAI-1が関わっている新知見を得ている。

本論では、最新の話題であるPAI-1による骨髄の線溶系制御機構とPAI-1阻害薬の臨床応用について述べる。

S-4

発達障害と複雑性PTSDへの薬物療法

杉山登志郎

浜松医科大学児童青年期精神医学講座

精神科領域の多剤大量処方、我が国において今や社会的問題になっている。発達障害では、パニックや、暴力的噴出、癩癩などに対して、抗精神病薬を処方し、改善がないので徐々に増量し、比較的大量の薬物療法が続いているという例をよく見る。ここで鍵となるのはトラウマとの複雑な絡み合いである。トラウマが多彩で多様な精神症状を呈することについては、ようやく広く知られるようになった。特に診断が遅れた時は、発達障害はトラウマを招きやすく、また問題行動を頻発させる発達障害は、実は背後に迫害体験を抱えることが多い。この議論が複雑になるのは、子ども虐待によって生じる愛着障害が発達障害類似の臨床像を呈するからであり、カテゴリー診断に頼る限り、この両者の要因を鑑別することは不可能と言って良い。

つまり、子ども虐待（およびトラウマ体験）は発達障害の最大の増悪因子になる。その一方で、子ども虐待の後遺症として生じる愛着障害の臨床像は発達障害に類似した臨床像を示すので、相互にニワトリにもタマゴにもなり得る。世代間連鎖が生じ、何代かにわたったとき、どちらが一義的であったのか分からない状況が生じる。この様な症例において、親の側も子の側も共に、社会性や共感性の障害、多動性行動障害、および複雑性PTSDの臨床像を呈する。

実は今日、児童精神科外来において難治性と言われているのはこの様な組み合わせの親子であり、われわれは親子併行治療を行ってきた。この様な症例に対して、通常の薬物療法は無効であるが、向精神薬の極少量処方、漢方薬の活用、さらに工夫されたトラウマ処理という3者の組み合わせによって安全に治療ができることをわれわれは見いだした。

本講演ではこれらの知見を紹介し、発達障害への薬物療法について、臨床的な視点からまとめらる。

S-5

オキシトシン経鼻剤による社会的コミュニケーションの障害の治療法開発

山末英典

浜松医科大学精神医学講座

代表的な発達障害である自閉スペクトラム症の中核的な症状として認められる社会的コミュニケーションの障害は、表情や声色あるいは言語を介した意思疎通の障害を主徴とする。この障害は一般人口の100人に1人以上で認められ、幼児期から一生涯にわたって続くが、有効な治療薬が無い。そのため、多くの当事者と家族が困窮する巨大なunmet medical needsとなり、社会経済的にも大きな損失を生じさせている。

一方で、遺伝要因の有意な関与が報告されているこの社会的コミュニケーションの障害の中間表現型 (Endophenotype) と位置付けられる脳基盤については、前頭側頭頭頂領域の様々な脳部位が関与していることについて数多くの論文が発表されている。報告間で結果のバラツキも認められるが、メタ解析も複数発表されて共通する所見も確定しつつある。また、下垂体後葉ホルモンであるオキシトシンは、従来から広く知られている子宮平滑筋収縮や乳汁分泌促進に加えて、向社会性を促進することが知られる様になった。1990年代に実験動物で明らかにされていったこの社会性への作用は、2005年ごろから、ヒトでも表情の読み取りを行う能力の改善や仲間集団内での信頼関係増強などの作用として明らかにされて来た。そして近年では、自閉スペクトラム症の社会的コミュニケーションの障害の治療薬候補として注目されている。本演題では、演者がオキシトシン経鼻剤を用いて取り組んで来た、症状評価に加えて、脳機能や代謝を測定するマルチモデリティMRIなどの脳画像解析をSurrogate endpointとして用いて薬効を評価した自主臨床試験の成果や医師主導多施設治験の計画を紹介し、新規中枢神経系治療薬開発においてMRIをEndophenotype-associated surrogate endpoint (EASE) として活用する戦略を提案したい。