

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 保 第 号 乙 保	氏 名	多田 智紀
審査委員	主 査 片岡佳子 副 査 香川典子 副 査 安井敏之		

題 目 Evaluation of effects of various drugs on platelet functions using phorbol 12-myristate 13-acetate-induced megakaryocytic human erythroid leukemia cells (ホルボール 12-ミリストート 13-アセタート分化誘導による巨核球系細胞を用いた血小板機能に対する各種薬剤効果の評価)

著 者

Tomoki Tada, Kensaku Aki, Wataru Oboshi, Kazuyoshi Kawazoe, Toshiyuki Yasui, Eiji Hosoi
2016年 9月発行 Drug Design, Development and Therapy, 2016, 10:3099-3107 に掲載

要 旨

血小板の「機能亢進」や「活性化」は、動脈閉塞性疾患の発症や再発に深く関与しており、各種抗血小板薬が疾患の治療や再発予防に用いられている。また、新規治療薬の開発によって血小板に対する各種薬剤の効果や作用の評価が重要となってきた。一方、血小板の粘着・凝集能は止血作用において必要不可欠であり、血小板の活性化にはCa²⁺が重要な役割を果たしている。近年著者らは、ヒト血小板の細胞内Ca²⁺濃度([Ca²⁺]_i)と血小板凝集との間に正の相関を認め、血小板の[Ca²⁺]_i変動から「血小板の活性化・凝集機能」や「血小板機能に及ぼす各種薬剤の効果・作用」を評価することが可能であることを報告した。

本研究では、血小板の「凝集機能」や「活性化」に及ぼす各種薬剤の効果や作用をヒトの血小板を使用せず、血小板の代替細胞として最適な「血小板モデル細胞」を選択・確定し、各種薬剤の薬剤評価解析法を確立することを目的とした。具体的には、血小板機能に及ぼす各種薬剤の効果や作用を分化誘導剤(ホルボール 12-ミリストート 13-アセタート:PMA)によって巨核球系に分化誘導した赤白血病患者由来の細胞(HEL)を「血小板モデル細胞」と選定し、抗血小板薬であるアスピリン(ASA)とシロスタゾールの薬剤効果、さらに血小板凝集機能低下などの副作用が報告されている非ステロイド系消炎鎮痛剤であるイブプロフェン(IBU)や抗てんかん薬であるバルプロ酸Na(VPA)の血小板機能に及ぼす作用を[Ca²⁺]_i変動から評価した。さらに本解析では、ASAとIBUおよびASAとVPAの薬剤同時併用における効果・作用について評価した。本論文では、確立した本解析法が血小板に対する各種薬剤効果の評価測定法として有用で、この分野での活用が期待でき、臨床への貢献度も高いことを報告した。

以上のことより、本研究成果は、博士の学位授与に値すると判定した。