

An anti-platelet agent, OPC-29030, inhibits translocation of 12-lipoxygenase and 12-hydroxyeicosatetraenoic acid production in human platelets

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/15597">http://hdl.handle.net/2297/15597</a>

学位授与番号	医博乙第1520号		
学位授与年月日	平成12年 5月17日		
氏名	小 関 靖		
学位論文題目	An anti-platelet agent, OPC-29030, inhibits translocation of 12-lipoxygenase and 12-hydroxyeicosatetraenoic acid production in human platelets (血小板活性化による12-リポキシゲナーゼのトランスロケーションと新規抗血小板薬 OPC-29030 の 12 (S)-HETE 産生抑制機序)		
論文審査委員	主 査	教 授	中 尾 眞 二
	副 査	教 授	山 本 博
		教 授	馬 淵 宏

## 内容の要旨及び審査の結果の要旨

12-リポキシゲナーゼはアラキドン酸から12 (S) -ヒドロキシ酸 (HETE) を産生する酵素である。この酵素は多くの細胞・組織に発現しており、特に血小板では凝集に係る Gp IIb/IIIaや、白血球との接着に関与する P-selectin の発現等、その活性化への関与が示唆されている。新規開発中の抗血小板薬 OPC-29030 は血小板粘着抑制作用を持ち、血栓形成や内膜肥厚を抑制する化合物である。この化合物は、以前の検討により血小板の 12 (S)-HETE 産生を抑制することが判明していたことから、今回細胞及び酵素レベルでの 12 (S)-HETE 産生抑制機序を詳細に検討した。

ヒト血小板や赤白血病 (HEL) 細胞の実験において、OPC-29030 は用量依存的に 12 (S)-HETE の産生を抑制したが、12-リポキシゲナーゼに対する直接の酵素阻害作用は示されなかった。同様に OPC-29030 は、ラット好塩基性白血球 (RBL) 細胞において 5 (S)-HETE の産生を抑制したが、5-リポキシゲナーゼは直接阻害しなかった。白血球における 5-リポキシゲナーゼの細胞内活性化には、5-リポキシゲナーゼ活性化蛋白 (FLAP) が関与する細胞 (核) 膜への移動 (トランスロケーション) が重要である。血小板の12-リポキシゲナーゼでも同様のトランスロケーションが報告されており、その阻害が OPC-29030 の 12 (S)-HETE 産生抑制機序である可能性が考えられた。そこで、血小板の細胞質と膜画分の12-リポキシゲナーゼをウエスタンブロット法で調べたところ、トロンビン刺激により膜画分の12-リポキシゲナーゼ量は増加し、OPC-29030 はこの増加を抑制した。また、FLAP 阻害剤の L-655, 238 は12-リポキシゲナーゼを阻害せずに12 (S)-HETE の産生を抑制した。以上のことから、OPC-29030 は血小板の12-リポキシゲナーゼを直接阻害せず、酵素のトランスロケーションの阻害により 12 (S)-HETE の産生を抑制することが示されると共に、血小板12-リポキシゲナーゼのトランスロケーションにおいても FLAP 様タンパクの存在が示唆された。

これらの実験結果は、新規に開発された抗血小板薬の作用機構の解明を通して、血小板の12-リポキシゲナーゼの活性化機構を明らかにした貴重なものと評価された。