

## 論文内容の要旨

報告番号		氏名	中村 篤宏
<p><b>Oral Administration of a Novel Long-acting Prostacyclin Agonist with Thromboxane Synthase Inhibitory Activity for Pulmonary Arterial Hypertension</b></p> <p>(和訳) 肺高血圧症に対するトロンボキサン合成阻害作用をもった新規長期作用型プロスタサイクリンアゴニストの経口投与</p>			

### 論文内容の要旨

既存の肺高血圧症治療薬であるプロスタサイクリンはその作用維持のために頻回投与や持続投与が必要であり、代謝時間の短さおよび投与経路の煩雑さが課題となっている。我々は分解酵素の標的となるプロスタノイド骨格を持たず、トロンボキサン A2 (TxA2) 合成酵素阻害作用をも有する従来とは異なったプロスタサイクリンアゴニスト (ONO-1301) を開発し、経口投与による肺高血圧症への治療効果を検討した。モノクロタリン (MCT) を用いてラット肺高血圧症モデルを作成し、Sham 群、MCT 投与後より溶媒を経口投与した Control 群、MCT 投与直後より ONO-1301 を経口投与した Prevented 群、MCT 投与後 8 日目より ONO-1301 を投与した Treated8 群の 4 群にわけ比較検討を行った。ONO-1301 は連日 1 日 2 回経口投与を行い、MCT 投与後 25 日目に血行動態、病理学的評価を行った。肺動脈圧の指標となる右室収縮期圧、右室肥大の指標となる右心重量/体重比は Control 群と比較し有意に改善し、病理学的にも中膜の肥厚は有意に改善していた。ONO-1301 の治療メカニズムについて検討したところ、ONO-1301 の投与により血中の cAMP は有意に上昇し TxA2 の代謝物である尿中トロンボキサン B2 濃度は Control 群に比し有意に減少していた。また ONO-1301 投与群では血中 HGF level が Control 群に比し有意に上昇していた。生存率の検討では Prevented 群は Control 群に比し有意に生存率の上昇をみとめたが、この効果は抗 HGF 抗体を投与することで消失した。このことより ONO-1301 の治療メカニズムには cAMP の増加、TxA2 の減少に加えて HGF の増加が関与していることが考えられた。この肺高血圧症モデルにおいて現在肺高血圧症の治療薬として臨床応用されている薬剤 (エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5 阻害薬) と比較検討したところ、ONO-1301 投与群はこれらの薬剤を上回る良好な生存率を示した。このことは ONO-1301 は臨床現場でも十分に期待にこたえられる薬剤である可能性を示唆している。