抗血栓療法部会

¹ 国立病院機構九州医療センター脳血管センター脳血管・神経内科,² 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科代謝病態解析学分野矢坂正弘¹, 橋口照人²

学術推進委員会（SPC）の抗血栓療法部会は矢坂正弘（前部会長，国立病院機構九州医療センター脳血管・神経内科），橋口照人（現部会長，鹿児島大学大学院医歯学総合研究科代謝病態解析学分野／鹿児島大学病院），山田典一（副部会長，桑名市総合医療センター循環器内科），堀内久徳（東北大学加齢医学研究所基礎加齢研究分野），山崎昌子（東京女子医科大学脳神経内科），および坂田飛鳥（奈良県立医科大学血栓止血医薬生物学共同研究講座）の6名で構成され，第43回日本血栓止血学会学術集会において「次世代抗血栓療法への始動～新しいコンセプトを求めて—Developing the next strategy of anti-thrombotic therapy with novel concept—」と題するシンポジウムを企画し開催した。

シンポジウムの座長は部会員の堀内久徳と坂田飛鳥が務め，2021年5月28日（金曜日）15:15から17:00にオンラインで開催された。プログラムは表1に記すとおりである。

止血血栓は必要な場所に「速やかに・しっかりと・最小限のサイズ」に形成される。このプロセスは血

小板，凝固系，凝固制御系，線溶系，線溶阻止系が血液の流れの中で見事な調和をもって達成される。「病的血栓」をこれらのプロセスの破綻として考えるときの重要な視点として，血管はshear stressを含む血行力学的要因の影響のもとに，健常人においても常に傷つき修復される必要のあることから，上記のプロセスは（出血時のみでなく）血管内において常時アイドリングしていると理解することである。もう一つ，血管内皮細胞の役割の理解が必要である。次世代の抗血栓療法を考え描くとき，既存の概念に捉われない大胆な発想が必要である。本シンポジウムでは，現在の抗血栓療法を一層発展させるために考慮されるべきテーマを挙げた。

「Advancement and issues brought by direct oral anticoagulants」（山下武志）では，直接抗凝固薬（DOAC）が導入されて以来，心房細動に伴う脳梗塞予防における抗凝固療法分野で進歩した点と解決されていない課題が取り上げられた。進歩した点として，DOACがワルファリンと比較して，モニタリングは不要であること，食物の影響を受けないこ

表1 学術推進委員会（SPC）シンポジウム3 抗血栓療法部会のプログラム

1. Advancement and issues brought by direct oral anticoagulants	The Cardiovascular Institute, Tokyo, Japan 公益財団法人心臓血管研究所	Takeshi Yamashita 山下 武志
2. Functional food factors as regulators of coagulation and fibrinolytic systems—A new concept for the prevention of thrombotic diseases—	Department of Chemistry and Life Science, College of Bioresource Science, Nihon University, Kanagawa, Japan 日本大学生物資源科学部生命化学科栄養生理化学研究室	Taiichiro Seki 関 泰一郎
3. Procoagulant platelets: generation and function	First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University, Osaka, Japan 関西医科大学内科学第一講座	Shosaku Nomura 野村 昌作
4. New frontiers in exosomal regulation of inflammation and thrombosis	Department of Molecular Pathobiology, Mie University Graduate School of Medicine, Mie, Japan 三重大学大学院医学系研究科分子病態学	Motomu Shimaoka 島岡 要

と、薬剤の影響が少ないこと、導入が容易であること、半減期が短いことなどの特色を有し、使い易いことから欧米でも本邦でも、抗凝固療法施行率が上昇し脳梗塞発症率が減少してきたことが指摘された。しかしながら超高齢社会が進展する中で、超高齢者における大出血事象の発症が残る課題として指摘された。超高齢者心房細動では通常の低用量 DOAC (Edoxaban 30 mg) の半量 (15 mg) でワルファリンと同等の抗凝固作用を呈したとの研究結果が報告されていることから (Okumura K et al.: Low-Dose Edoxaban in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020; 383: 1735–1745), 低用量 DOAC の用量をさらに減じた使い方など、超高齢者における抗凝固療法の個別対応の必要性が示唆された。

次の演者は食品という乗り物を介して摂取される栄養素が健康に大きく影響し、ある栄養素は凝固線溶系に深く関わっていることを「Functional food factors as regulators of coagulation and fibrinolytic systems—A new concept for the prevention of thrombotic diseases—」(関 泰一郎) という主題で講演された。ニンニク (*Allium sativum* L.) とニンニク由来の化合物の diallyl trisulfide (DATS) の能力に言及し、これまでの研究から、DATS はシステイン残基の修飾を介して Akt のシグナリングを抑制することで血小板凝集を抑制すること、外因系凝固反応や血管内皮由来の TNF α による組織因子の発現を抑制すること、マウスの生体内で血栓形成を抑制することを明らかにし、DATS の栄養素としての将来の活用を展望した。

三つ目の講演では Procoagulant platelet (活性型血小板) に焦点が当てられた。血小板は血管内皮の損傷などに反応して、粘着や凝集反応を呈する。この際、様々なシグナル伝達に伴う血小板表面の様々な分子構造の変化が生じ、血栓形成に大きく関与する状態に血小板が変化する。この状態の血小板を活性型血小板と呼ぶ。「Procoagulant platelets: generation and function」(野村昌作) と題する本講演では活性型血小板の定義、産生、機能の詳細が紹介された。活性型血小板に関する研究は広く行われており、多くの研究成果が発表されてきた。その一つとして、

活性型血小板の占める割合が 20% 未満では、出血事象を、一方、50% を超えると血栓性事象をそれぞれ悪化させることが紹介された。また、脳梗塞などの臨床上の虚血イベントが生じた時、活性型血小板の割合が、それらのイベントの転帰と関連しているという。今後のさらなる活性型血小板の研究を通して出血や血栓症の病態における活性型血小板の重要な役割が解明されることを期待したいとの言葉で講演が結ばれた。

結びの講演は「New frontiers in exosomal regulation of inflammation and thrombosis」(島岡 要) である。エクソソームはマイクロベシクルやアポトーシス小体と並ぶ、細胞外小胞 (Extracellular vesicle) の一種で、細胞から分泌される直径 40 ~ 150 nm の顆粒である。エクソソームは隣接する細胞と離れた細胞の間の細胞間コミュニケーションにおいて重要な役割を果たす。凝固線溶や炎症病態において、それらを促進するものや、抑制するものなど、様々なエクソソームが存在する。例えば、細胞表面に発現するインテグリンは細胞接着に関与し、白血球と血管内皮の反応を制御し、リンパ球のホーミング現象においてもエクソソームが重要な役割を呈していることが明らかにされた。

DOAC の導入で抗凝固療法は新たな時代を迎え、改善された点も多いが、超高齢者における大出血発現などの抗凝固療法に関する様々な unmet medical needs も明らかにされている。それらに対して、食品を介して摂取する栄養素、活性型血小板、エクソソームなど新たな視点に立った凝固線溶系に関する研究の進展や新たな抗凝固薬や抗血小板薬の開発を期待したい。

著者全員の利益相反 (COI) の開示：

矢坂正弘：講演料・原稿料など (日本ベーリンガーインゲルハイム (株)、バイエル薬品 (株)、第一三共 (株)、ブリストル・マイヤーズ スクイブ (株)、CSL ベーリング (株))

橋口照人：本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利益相反なし