

[総説]

## 接着分子 CD 44の構造と機能

張ヶ谷 健 一

(1998年8月3日受理)

**Key words :** CD44, CD44バリエント, 接着分子, ヒアルロン酸, 癌の浸潤転移.

### はじめに

多細胞生物において、細胞間、細胞-基質間相互の情報伝達には、(1) 増殖因子などの分泌性の分子を介する方法、(2) 細胞間の直接の接着を介するリガンドレセプターの結合、(3) ギャップ結合を介する伝達経路がある。(2)の機構においては、細胞表面に存在する様々な接着分子が重要な役割を演じ、細胞機能の発現に重要な役割を演じている。これら接着分子は各組織、細胞機能状態、分化状態の差によって発現パターンが変化し、それぞれ固有の調節を行っている。そして、これら分子の修復不能な遺伝子変化やその異常発現が起これると、生体のバランスは崩れ、種々の病的異常を惹起する。腫瘍は生体の調節を逸脱し自律性に増殖するようになった細胞群であり、一部の形質において母細胞のものと異なる。このあるものは周囲へ浸潤し、組織を破壊する能力を獲得し、またあるものはリンパ管内や血管壁を破ってリンパ節や遠隔の臓器に到達し、その脈管内皮に着床、壁を破壊し、増殖して転移巣を形成する。CD44は複数の同位体をもつ1群のファミリーであり、正常生体内の広範な組織、細胞に発現している膜貫通型の糖蛋白である。この分子は細胞外基質と結合して、細胞の運動や凝集に関わることが知られている。最近ではこの分子の発現異常が、腫瘍の浸潤や転移に重要な役割を果たすものとし

て、注目を集めている。本稿では、CD44について概説し、腫瘍における最近の知見をまとめてみたい。

### (1) CD44の名称[1]

CD44はマウスではHughesらにより、ヒトではDalchauらによって初めて報告されて以来、マウスではPgp-1 (phagocytic glycoprotein)、ヒトではHermes抗原、ECMR III, H-CAM, IN (Lu)-related antigenらの名称で呼ばれてきた。現在では複数の同位体をもつ1群のファミリーとして、CD44と呼ばれている。

### (2) CD44の構造

ヒトCD44の遺伝子座は第11染色体p13領域に位置し、その遺伝子構造は少なくとも20のエクソンから構成される(図1)。一部のエクソンが選択的スプライシング (alternative splicing) を受けることにより多数の同位体 (isoform) を生じる[2, 3]。現在までに20種類以上の組み合わせからなる同位体が報告されている。CD44遺伝子の上流域には、典型的なTATA box配列は認められず、AP-1結合部位、TRE (TPA responsive element)、ERE (EGF responsive element)があり、細胞内シグナルにより活性化される[4]。この遺伝子産物は糖鎖の他にコンドロチン硫酸やヘパラン硫酸が付加され、最終的に細胞膜に局在する(図2a, 2b)。これらの分子は2つのmajor formとバリエントに分類されている。major

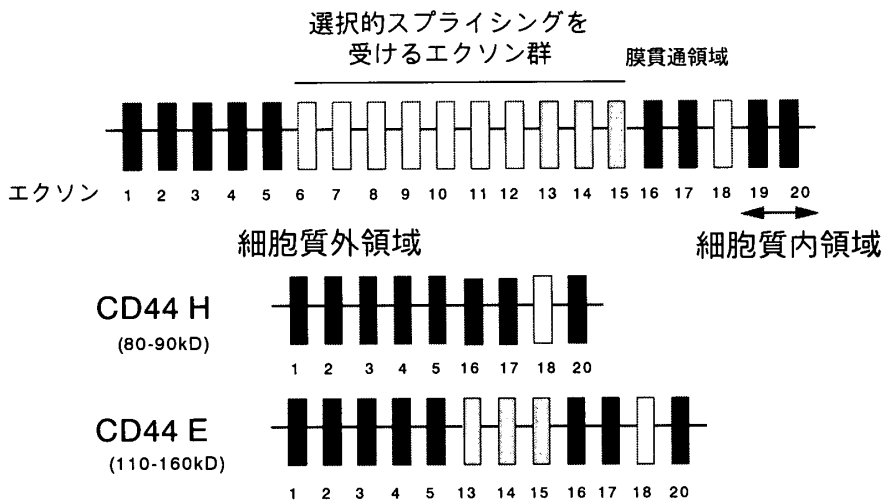


図1 CD44の遺伝子構造

formの1つは分子量80~90kDで、standard form (CD44s) または最初に血液系細胞で見つかったことから hematopoietic form (CD44H) と呼ばれる。この型は最もよく研究されており、特にヒアルロン酸との結合とこれによる細胞内ドメインでのアンキリンとの会合による細胞運動への役割が重要視されている。

第2の major form は分子量110~160kDで、最初に上皮系細胞で見つかったことから epithelial form (CD44E) と呼ばれている。現在では上皮に限らず他の多くの細胞系列でも発現していることが知られている。またこの2者以外の同位体を一括して、variant form (CD44v) と呼んでいる。5つのよく保存された N-glycosylation site が N 端120アミノ酸領域に存在している。

CD44分子の細胞内領域は通常エクソン20が選択され long form と呼ばれる (CD44-L)。Exon 19は選択されることはまれで、選択された場合の分子は short form CD44 (CD44-S) とよばれ、この同位体も100~200分の1程度の割合で存在することがわかっているが[5]、その機能的役割は今だ不明である。細胞質内領域には ezrin, radixin, moesin (ERM family) 結合部位、アンキリン結合部位、GTP コンセンサス領域、2つの磷酸化部位 (Ser<sup>325</sup>, Ser<sup>327</sup>) がある。

### (3) CD44の正常組織における分布

CD44は、血液系細胞、線維芽細胞、上皮細胞、

血管内皮細胞、筋細胞、神経膠細胞など多種類の細胞系で発現している。またそれぞれの細胞系列でも分化、増殖の過程で発現したり、消失したりする。大腸粘膜や胃粘膜、また扁平上皮粘膜では、基底部の増殖の強い部分ではCD44の発現が増強しているが、表層部分では発現が弱い。T細胞は抗原刺激により活性化を受けると、休止期には見られないv6を含む同位体の発現を認めるようになり。それがT

細胞の組織への遊走に関わっているのではないかと考えられている[7]。

### (4) CD44のリガンド

ヒアルロン酸は2糖の繰り返しからなる長鎖のグリコサミノグリカンであり[8]、形態形成、創傷治癒、あるいは腫瘍進展において、細胞の移動に細胞外基質として関わる。細胞表面分子であるCD44やRHAMMが、ヒアルロン酸と相互作用することにより細胞運動を媒介すると考えられている。CD44のヒアルロン酸への結合は、CD44の発現量のみならず、その分布密度、活性化状態によっても左右される。また、N端120アミノ酸領域に存在する5つのよく保存されたN-glycosylation siteがヒアルロン酸の結合に重要な役割をしていることが示唆されている。とくに、ヒアルロン酸結合能はこのN-glycosylationや、シアール酸付加により、減弱することが報告されており、組織細胞種の違いにおけるCD44機能の多様性を説明する根拠にもなっている。さらに、ヒアルロン酸との結合には7つの非酸性アミノ酸が挿入された2つの塩基性アミノ酸からなる motif (B(7X)B)の存在が重要で、wild type CD44ではこのmotifが軟骨結合領域に1つ、細胞外ドメイン中央に2つ繰り返して存在する。細胞質内ドメインの磷酸化はヒアルロン酸との結合に影響しないとする報告が大勢を占めている。

最近、反町らがCD44の新しいリガンドを発見

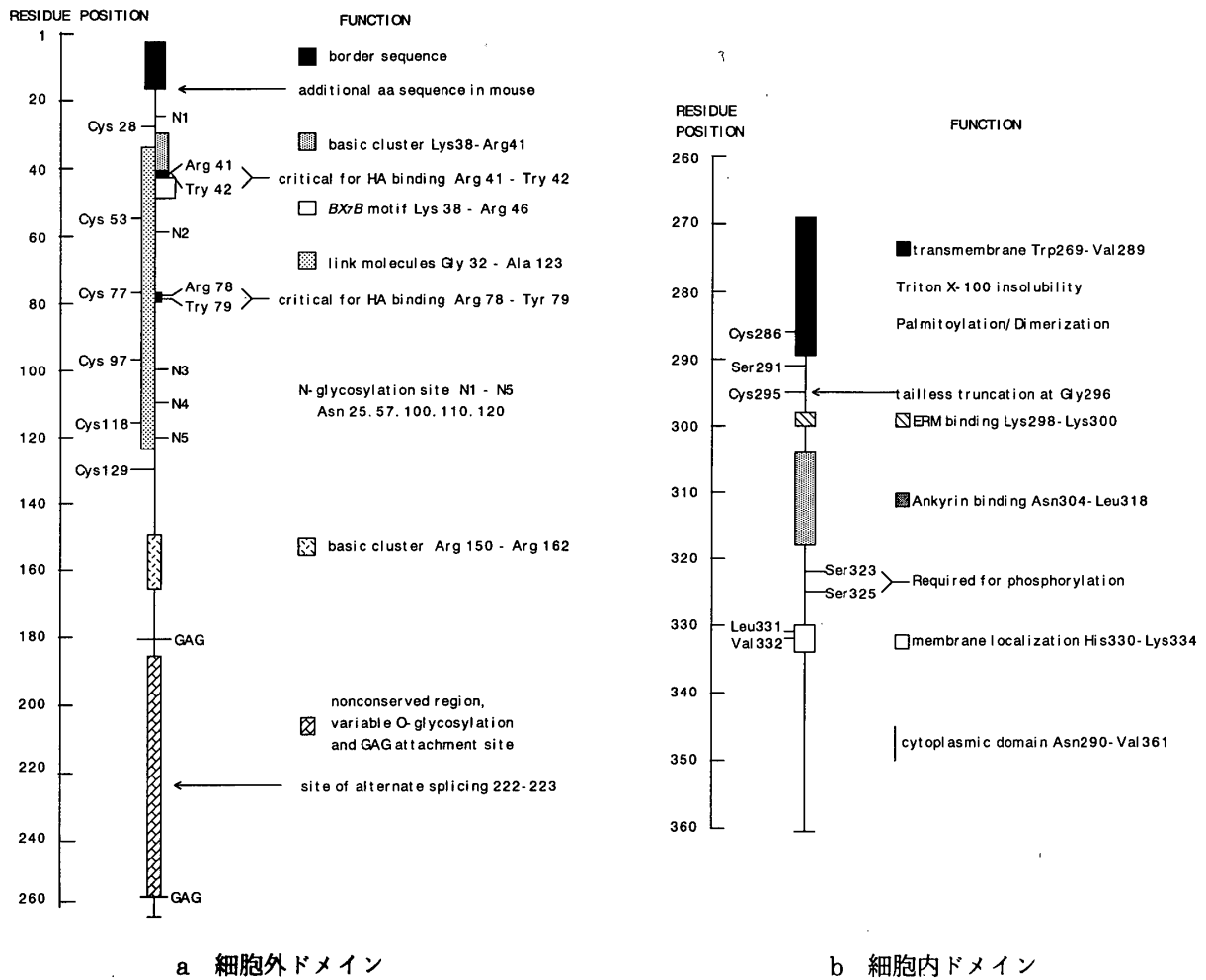


図2 CD44の蛋白構造[38]

し、それはセルグリシン (Serglycin) であった [9]。セルグリシンは免疫造血系細胞より分泌されるプロテオグリカンで、免疫系細胞の活性化に参与すると考えられている。

このヒアルロン酸とセルグリシンは CD44H と結合するが、CD44E についてはヒアルロン酸とは結合しないという報告 [10, 11] と、結合するという報告 [12, 13, 37] とに分かれている。バリエーションのリガンドに関する報告は少ない。

オステオポンチンは、細胞外リン酸化蛋白質で、活性化 T 細胞、骨芽細胞、組織球などから分泌される。今までインテグリンと相互作用することが知られていたが、最近、CD44 にも結合することが確かめられた [14]。この実験で使われた CD 44 は v7~v10 を含む同位体である。相互作用によって引き起こされる病態は、運動性 (motility) よりもむしろ走化性 (chemotaxis) であると述べ

られている。

その他に、フィブロネクチン、ラミニン、コラーゲン type I, IV 等と結合することが以前より報告されているが [15-18]、最近、この相互作用に関わる報告はあまり見受けられない。

(5) CD44の機能

CD44の機能は多様であり、解明されていない部分も多い。以下、現在までに報告された主な機能を挙げてみる。

1. 粘膜リンパ組織の高毛細管静脈内皮へのリンパ球のホーミングレセプター [19]

この機能は in vitro assay で行われてきており、in vivo における CD44 陰性細胞をマウスに注入した実験ではこのリンパ球のホーミングは正常と何ら変わらなかった。

2. 骨髄における造血幹細胞及び B 細胞の分化、増殖 [20, 21]

3. リンパ球の活性化[22]
4. リンパ球エフェクター機能の誘導[23]
5. 腫瘍の転移

詳細については各文献を参照されたい。

#### IV. CD44と腫瘍

1991年 Gunthert ら[24]が、ラット膀胱癌由来細胞株において、v4~7を含む同位体 (pMeta1) を発現している細胞株は高率に転移を起こし、また発現していない細胞株に遺伝子導入すると転移能を獲得すると報告して以来、ヒトの腫瘍においてもCD44との関係が数多く報告されてきた。しかしその検索方法は細胞株を用いた実験から、手術材料を直接検討したもので様々である。手術材料を用いた検索では、大きく分けて2つの方法が一般に用いられている。

- ① RT-PCR/Southern blot 法
- ② 免疫組織化学的方法

①の方法はmRNAの発現をみるもので、Northern blot法と比較すると少ない検体でも検索することが可能であり、各同位体の発現パターンをみることができ、PCRの条件をうまく設定することにより半定量的な解析も可能である。しかしRNAと蛋白の発現が必ずしもパラレルであるとは限らず、また線維芽細胞やリンパ球、血管内皮といった腫瘍以外の細胞がどの程度結果に影響するかという問題点も存在する。②の方法は蛋白の発現をみるという点で、より直接的な方法であり組織内分布を知ることが可能であるが、CD44は多数の同位体が存在するために、それに対応した抗体も多数作成されている。そのため各抗体が認識する部位、親和性、検索する組織側の条件(凍結標本またはパラフィン固定標本)等によって結果が大きく変わってくる可能性がある。

それらを踏まえた上で、これまでにヒト腫瘍において報告された主な知見について、その検索方法を明らかにしつつまとめてみた。

##### 1) 細胞株を用いた実験

Guo ら[25]は同一患者から2つのメラノーマ細胞株を樹立し、CD44Hを強発現しているものと、全く発現していないものを得た。強発現しているものでは、SCIDマウスへ皮下接種すると、

局所における腫瘍の増殖と多臓器への転移を認めた。また抗CD44抗体投与によりこの増殖、転移が完全に抑制された。このことからメラノーマでは、CD44Hが腫瘍の増殖、転移に重要な役割を果たしているだろうと述べている。

Sy ら[22, 26]はバーキットリンパ腫由来細胞株に、CD44H, CD44Eをそれぞれ遺伝子導入し、マウスの皮下及び尾静脈へ接種した。CD44H遺伝子を導入したものでは、親株に比べ局所における増殖速度が増し、転移を認めるようになった。しかしCD44E遺伝子を導入したものでは腫瘍の増殖はみられなかった。更にCD44H遺伝子を導入した細胞株のマウスへの静注に引き続いて、可溶性CD44H-Ig融合蛋白を静脈内投与すると腫瘍の増殖が抑制された。このことから、CD44Hが悪性リンパ腫における腫瘍の増殖と転移に重要な役割を果たしており、CD44HとCD44Eは異なった機能を担っていると考えられた。更に、可溶性CD44H-Ig融合蛋白が、*in vivo*における腫瘍増殖の研究に役立つだけでなく、CD44Hを高発現しているリンパ球系悪性腫瘍の転移を抑制し、治療へも応用しうる可能性が示唆された。

##### 2) 手術材料による検索

Matsumura ら[27]は大腸癌及び乳癌手術材料におけるCD44の発現を、RT-PCR/Southern blot法を用いて、同位体の発現を検討した。これによると転移性腫瘍では、転移の無いものに比べbandの数、強さともに増強していた。このようなbandの発現の差が大腸癌、乳癌における転移能の評価に有用であると述べている。

Yokota ら[28]も、急性骨髄性白血病(AML)におけるCD44の発現を、RT-PCR/Southern blot法を用いて検索し、V6発現AMLが予後不良因子として重要であることを示した。

Koopman, Wielenga ら[29, 30]はそれぞれ悪性リンパ種、大腸癌におけるCD44の発現を、各variant exonに対する抗体を用いて、免疫組織化学的に検討した。悪性リンパ種では、中等度から高悪性度群ではv6の発現が認められたのに対し、低悪性度群では見られなかった。大腸組織では、v5の発現は非癌部では全くみられなかったが、腫瘍では早期の大腸腺腫から癌に至るまで高率に発現を認めた。v6の発現は、非癌部では全

くみられず、腺腫では一部において局所に認められるのみであったが、癌では Dukes 分類における stage の進行に従って発現率が高くなったと述べている (図 3)。

Heider ら [31] は同じ抗体を用いて胃癌における CD44 の発現を検討している。胃癌は 2 つの主要な組織型 (腸型とびまん型) に分けられ、腸型では v5, v6 共に強く発現していたのに対し、びまん型では v5 のみ発現していた。このことは各々が異なった発生母地から生じているという理論を支持するものであり、それ故腫瘍の性格も異なるのであろうと推論している。

このように CD44 は腫瘍の progression に重要な役割を果たしているという証拠が蓄積されているが、その反面これらとはむしろ反対の結果を示しているデータもある。

Givehchian ら [32] もまた肺癌において、同様の抗体で検索しているが、扁平上皮癌では v5, v6 が高発現し、v7, v10 が低発現していたが、腺癌及び小細胞癌では varinat exon の発現は見られなかった。このことから CD44v の発現は上皮の特定の分化を反映し、腺癌や小細胞癌ではむしろ CD44 の downregulation が転移に貢献しているのではないかと考察している。

Salami ら [33] は皮膚の扁平上皮癌において、v6 に対する抗体を用いて免疫組織化学的検索を行い、腫瘍では非腫瘍部に比べ v6 の発現が down regulate されており、更に分化度の高いもので発現が高い傾向にあったと述べている。

### 3) 可溶性 CD44 (sCD44)

CD44 は細胞内外のシグナルに反応して素早く downregulate されうるが、それは主に細胞外領域の shedding (解離) によると考えられている。こうして放出された CD44 は血清中に見出すことができるが、最近、悪性腫瘍患者の血清中でこの可溶性 CD44 が上昇していることがわかった。

Ristamaki ら [34] は悪性リンパ腫患者の血清 CD44 と CD44v6 を測定し、いずれも健康人に比べ増加しており、治療に反応してその値が減少したことから、治療効果のモニターとして使える可能性を示唆した。Guo ら [35] は胃癌、大腸癌患者において血清 CD44 を測定し、同様の結果を得ている。

## おわりに

CD44 分子群は多細胞生物の広範な組織細胞に発現し、また、細胞系の発生・分化の過程でダイナミックに発現消長を示す。ここでは我々の検索も含めて、CD44 の腫瘍進展における役割と意義に関して紹介した。多くの細胞系で CD44 バリエーションの発現パターンの検索は腫瘍のプログレッションの程度を知る上で有用と思われる。しかし、すべての腫瘍における CD44 の役割が統一的に説明できるものとは考えにくく、同位体の機能とその細胞種による役割の違い、更に、腫瘍のプログレッションの程度によってもその意義が異なるとも思われる。現在のところ CD44 の各同位体の正確な役割は殆ど不明のままである。バリエーション v6 の付加が CD44 の機能にどう影響し、どのようなバリエーションの組み合わせが真に腫瘍の進展に関わっているか、より詳細な検索が必要とされる。そして、この接着分子の発現制御機構と機能の検索は、単に腫瘍のプログレッションの程度と腫瘍における役割を理解することにとどまらず、生体の維持に重要な細胞間相互作用のきわめて基本的な分子機構の解析に連なり、今後、種々の病態の理解と、その治療にむけて大きく発展することが期待される。

## 文 献

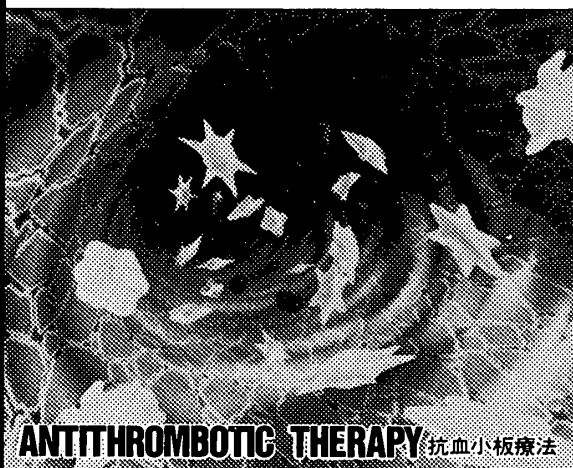
- 1) 中村祐之, 張ヶ谷健一: CD44 と癌の浸潤。現代化学増刊号 29: 150-152, 1996.
- 2) Screaton GR, Bell MV, Jackson DG, Cornelis FB, Gerth U and Bell JI: Genomic structure of DNA coding the lymphocyte homing receptor CD44 reveals at least 12 alternatively spliced exons. Proc Natl Acad Sci USA 89: 12160-12164, 1992.
- 3) Screaton GR, Bell MV and Jackson DG: The identification of a new alternative exon with highly restricted tissue expression in transcripts encoding the mouse Pgp-1 (CD 44) homing receptor. J Biol Chem 268: 12235-12238, 1993.
- 4) Lesley J, Hyman R and Kincade PW: CD44 and its interaction with extracellular matrix. Adv Immunol 54: 271-335, 1993.
- 5) Goldstein LA and Butcher EC: Identification of mRNA that encodes an alternative form of H-CAM (CD44) in lymphoid and nonlymphoid tissues. Immunogenetics 32:

- 389-397, 1990.
- 6) Fox SB, Fawcett J, Jackson DG, Collins I, Gatter KC, Harris AL, Gearing A and Simmons DL: Normal human tissues, in addition to some tumors, express multiple different CD44 isoforms. *Cancer Res* **54**: 4539-4546, 1994.
  - 7) Arch R, Wirth K, Hofmann M, Ponta H, Matzku S, Herrlich P and Zoller M: Participation in normal immune responses of a metastasis-inducing splice variant of CD 44. *Science* **257**: 682-685, 1992.
  - 8) Laurent TC and Fraser JRE: Hyaluronan. *FASEB J* **6**: 2397-2404, 1992.
  - 9) Toyama-Sorimachi N, Sorimachi H, Tobita Y, Kitamura F, Yagita H, Suzuki K and Miyasaka M: A novel ligand for CD44 is serglycin, a hematopoietic cell lineage-specific proteoglycan. *J Biol Chem* **270**: 7437-7444, 1995.
  - 10) Sy MS, Guo Y-J and Stamenkovic I: Distinct effects of two CD44 isoforms on tumor growth in vivo. *J Exp Med* **174**: 859-866, 1991.
  - 11) Thomas L, Byers HR, Vink J and Stamenkovic I: CD44H regulates tumor cell migration on hyaluronate-coated substrate. *J Cell Biol* **118**: 971-977, 1992.
  - 12) Kundson W, Eckart B and Kundson CB: Assembly of pericellular matrices by COS-7 cells transfected with CD44 lymphocyte-homing receptor genes. *Proc Natl Acad Sci USA* **90**: 4003-4007, 1993.
  - 13) He Q, Lesley J, Hyman R, Ishihara K and Kincade PW: Molecular isoforms of murine CD44 and evidence that the membrane proximal domain is not critical for hyaluronate recognition. *J Cell Biol* **119**: 1711-1719, 1992.
  - 14) Weber GF, Ashkar S, Limcher MJ and Cantor H: Receptor-ligand interaction between CD44 and osteopontin (Eta-1). *Science* **271**: 509-512, 1996.
  - 15) Wayner EA and Carter WG: Identification of multiple cell adhesion receptors for collagen and fibronectin in human fibrosarcoma cells possessing unique  $\alpha$  and common  $\beta$  subunits. *J Cell Biol* **105**: 1873-1884, 1987.
  - 16) Carter WG and Wayner EA: Characterization of the class III collagen receptor, a phosphorylated, transmembrane glycoprotein expressed in nucleated human cells. *J Biol Chem* **263**: 4193-4201, 1988.
  - 17) Jalkanen S and Jalkanen M: Lymphocyte CD44 binds the COOH-terminal heparin-binding domain of fibronectin. *J Cell Biol* **116**: 817-825, 1992.
  - 18) Faassen AE, Schrage JA, Klein DJ, Oegema TR, Couchman JR and McCarthy JB: A cell surface chondroitin sulfate proteoglycan, immunologically related to CD44, is involved in type I collagen-mediated melanoma cell motility and invasion. *J Cell Biol* **116**: 521-531, 1992.
  - 19) Jalkanen S, Bargatze RF, de los Toyos J and Butcher EC: Lymphocyte recognition of high endothelium. *J Cell Biol* **105**: 983-990, 1987.
  - 20) Kansas GS, Muirhead MJ and Dailey MO: Expression of the CD11/CD18, leukocyte adhesion molecule 1, and CD44 adhesion molecules during normal myeloid and erythroid differentiation in humans. *Blood* **76**: 2483-2492, 1990.
  - 21) Miyake K, Medina KL, Hayashi S, Ono S, Hamaoka T and Kincade PW: Mono-clonal antibodies to Pgp-1/CD44 block lymphohemopoiesis in long-term bone marrow cultures. *J Exp Med* **171**: 477-488, 1990.
  - 22) Shimizu Y, Van Seventer GA, Siraganian R, Wahl L and Shaw S: Dual role of the CD44 molecule in T cell adhesion and activation. *J Immunol* **143**: 2457-2463, 1989.
  - 23) Galandrini R, Albi N, Tripodi G, Zarcone D, Terenzi A, Moretta A, Grossi CE and Velardi A: Antibodies to CD44 trigger effector functions of human T cell clones. *J Immunol* **150**: 4225-4235, 1993.
  - 24) Gunthert U, Hofmann M, Rudy W, Reber S, Zoller M, Haussmann I, Matzku S, Wenzel A, Ponta H and Herrlich P: A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell* **65**: 13-24, 1991.
  - 25) Guo Y, Ma J, Wang J, Che X, Narula J, Bigby M, Wu M and Sy M: Inhibition of human melanoma growth and metastasis in vivo by anti-CD44 monoclonal antibody. *Cancer Res* **54**: 1561-1565, 1994.
  - 26) Sy MS, Guo Y-J and Stamenkovic I: Inhibition of tumor growth in vivo with a soluble CD44-immunoglobulin fusion protein. *J Exp Med* **176**: 623-627, 1992.
  - 27) Matsumura Y and Tarin D: Significance of CD44 gene products for cancer diagnosis and disease evaluation. *Lancet* **340**: 1053-1058, 1992.
  - 28) Yokota A, Harigaya K, Mikata A, Ishii G and Nishimura M: Expression of exon v6 containing CD44 isoforms is related with poor prognosis of acute myelocytic leukemia. (Submitted for publication)
  - 29) Koopman G, Heider K-H, Horst E, Adlof GR, van den Berg FM, Ponta H, Herrlich P and Pals ST: Activated human lymphocytes and aggressive non-Hodgkin's lymphomas express a homologue of the rat metastasis-associated variant of CD44. *J Exp Med* **177**: 897-904, 1993.

- 30) Wielenga VJM, Heider K-H, Offerhaus GJ, Adlof GR, van den Berg FM, Ponta H, Herrlich P and Pals ST: Expression of CD 44 variant proteins in human colorectal cancer is related to tumor progression. *Cancer Res* 53: 4754-4756, 1993.
- 31) Heider K-H, Dammrich J, Skroch-Angel P, Muller-Hermelink HK, Vollmers HP, Herrlich P and Ponta H: Differential expression of CD44 splice variants in intestinal- and diffuse-type human gastric carcinomas and normal gastric mucosa. *Cancer Res* 53: 4197-4203, 1993.
- 32) Givehchian M, Woerner SM, Lacroix J, Zoller H, Drings P, Becker H, Kayser K, Ridder R and von Knebel Doeberitz M: Expression of CD44 splice variants in normal respiratory epithelium and bronchial carcinomas: no evidence for altered CD44 splicing in metastasis. *Oncogene* 12: 1137-1144, 1996.
- 33) Salmi M, Gron-Virta K, Sointu P, Grenman R, Kalimo H and Jalkanen S: Regulated expression of exon v6 containing isoforms of CD44 in man: downregulation during malignant transformation of tumors of squamocellular origin. *J Cell Biol* 122: 431-442, 1993.
- 34) Ristamaki R, Joensuu H, Salmi M and Jalkanen S: Serum CD44 in malignant lymphoma: an association with treatment response. *Blood* 84: 238-243, 1994.
- 35) Guo Y-J, Liu G, Wang X, Jin D, Wu M, Ma J and Sy M-: Potential use of soluble CD44 in serum as indicator of tumor burden and metastasis in patients with gastric cancer. *Cancer Res* 54: 422-426, 1994.
- 36) 反町典子: CD44. *臨床病理 特*102: 40-48, 1996.
- 37) Liao H-X, Levesque MC, Patton K, Bergamo B, Jones D, Moody MA, Telen MJ and Haynes BF: Regulation of human CD44H and CD44E isoform binding to hyaluronan by phorbol myristate acetate and anti-CD44 monoclonal and polyclonal antibodies. *J Immunol* 151: 6490-6499, 1993.
- 38) Lesley J and Hyman R: CD44 and function. *Reont Biosci* 3: 616-630, 1998.

# 血液と血管に——プレタール

いま、抗血小板剤は、血管拡張作用を併せもった。



**ANTITHROMBOTIC THERAPY** 抗血小板療法

使用上の注意 — 抜すい—

- 次の患者には投与しないこと
  - (1) 出血している患者(血友病、毛細血管脆弱症、上部消化管出血、尿路出血、喀血、硝子体出血等)
  - (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
- 次の患者には慎重に投与すること
  - (1) 抗凝血薬(ワルファリン等)あるいは抗血小板剤(アスピリン、チクロピジン等)を投与中の患者(血液凝固能検査等を十分に行いながら使用する。)
  - (2) 月経期間中の患者
  - (3) 出血傾向並びにその素因のある患者
  - (4) 重篤な肝障害あるいは腎障害のある患者

## 特性

- 血小板凝集を抑制し、優れた抗血栓効果を示します。
- 下肢血流を増加させ、末梢の血行動態を改善します。
- 慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛、冷感等の虚血性諸症状を改善します。
- 1日2回投与により、優れた臨床効果が得られます。

## 効能・効果

慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善

※用法・用量、その他の使用上の注意等は、製品添付文書をご参照下さい。

抗血小板剤

**プレタール錠50**  
**プレタール錠100**

シロスタゾール製剤 Pletaal®

自社開発

薬価基準収載



製造発売元  
**大塚製薬株式会社**  
東京都千代田区神田司町2-9

資料請求先  
**大塚製薬株式会社 学術部**  
東京都千代田区神田司町2-2  
大塚製薬神田第2ビル

(91.3作成)