

京都大学	博士（ 医 学）	氏 名	長 谷 佳 樹
論文題目	Cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, prevents no-reflow and hemorrhage in mice with focal cerebral ischemia (ホスホジエステラーゼ阻害薬シロスタゾールは、局所脳虚血モデルマウスにおけるno-reflow 現象と出血を抑制する)		
（論文内容の要旨） 【背景と目的】脳梗塞患者の脳卒中再発予防における抗血小板薬シロスタゾールの有効性と安全性を、アスピリンと比較検討した大規模臨床試験 CSPS II では、一次エンドポイントの脳卒中発症率でシロスタゾールのアスピリンに対する非劣性が証明され、さらに重要な点として、出血性イベントの発症が、シロスタゾール投与群で 54%有意に低下した。本研究では、CSPS II の結果を受け、シロスタゾールはどのように脳血流を改善し、また遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン活性化因子（rtPA）による出血を抑制できるかを、局所脳虚血モデルマウスを用いて検討した。 【方法】合計 79 匹の 10～12 週齢の雄 C57BL/6J マウスを 0.3%シロスタゾール含有飼料を投与する群（n=39）とコントロール飼料投与群（n=40）に分け、7 日間飼料を投与後、45 分間もしくは 90 分間の一過性中大脳動脈閉塞一再灌流侵襲を加えた。再灌流直前に、rtPA を投与する群を設定し、脳虚血巣における浮腫と出血量を定量的に評価した（シロスタゾール投与群 n=12、コントロール投与群 n=12）。再灌流後 24 時間まで、脳血流を測定し、手術後 24 時間で運動機能評価を行った後、脳の組織学的解析を行った。また、シロスタゾールの脳虚血に対する長期的効果を検討するために、C57BL/6J マウスを 7 日間 0.3%シロスタゾール含有飼料を投与する群（n=12）とコントロール飼料投与群（n=13）に分け、45 分間の一過性中大脳動脈閉塞一再灌流負荷をかけた後、7 日目に運動機能の評価を行い、28 日目まで、死亡率を追跡した。 【結果】45 分間の一過性中大脳動脈閉塞一再灌流モデルでは、シロスタゾール投与群で虚血再灌流後の血流が有意に改善し、虚血巣における血管内皮細胞の P-セレクチンと細胞間接着分子-1 の発現が抑制され、微小血管内の微小血栓の形成と、白血球の内皮細胞への接着が減少した。また、24 時間後の運動機能が有意に改善し、脳梗塞巣が縮小した。シロスタゾールの脳虚血に対する長期的効果に関しては、コントロール群で、手術後 7 日目までの死亡率は 69%、28 日目までの死亡率は 85%であったのに対して、シロスタゾール投与群の死亡率は、それぞれ 25%と 33%であり、虚血再灌流後の死亡率はシロスタゾール投与群で有意に減少した。また、手術後 7 日目の運動機能が有意に改善した。rtPA を投与した群では、シロスタゾールの前投与により、虚血再灌流後の血流が早期から回復し、虚血巣における脳浮腫と出血が有意に抑制された。また、小型膠細胞に発現するマトリックスメタロプロテアーゼ-9 が、大脳皮質と線条体の両部位で有意に減少していた。この結果、rtPA を使用した群では、シロスタゾール投与群において、24 時間後の運動機能が有意に改善し、脳梗塞巣が縮小した。 【考察】シロスタゾールは、局所脳虚血モデルマウスにおいて、虚血巣における微小血栓の形成と白血球の内皮細胞への接着を抑制して微小循環を改善することにより、虚血再灌流後の血流を有意に改善した。また、rtPA による脳浮腫			

と出血を抑制したことから、従来から知られていた抗血小板作用のみならず、虚血巣における血液脳関門の恒常性を保つことにも寄与していると考えられた。 【結論】シロスタゾールは、脳虚血に対する多面的な神経保護的作用を有し、血栓溶解療法の効果を高める、安全で有用な薬剤であると考えられた。 （論文審査の結果の要旨） 本研究では、虚血再灌流後の no-reflow 現象や、遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン活性化因子（rtPA）による脳浮腫や脳出血に対するホスホジエステラーゼ 3 阻害薬であるシロスタゾールの効果を、局所脳虚血モデルマウスを用いて検討した。 右中大脳動脈の一過性閉塞による局所脳虚血モデルマウスにおいて、45 分間の虚血再灌流後の no-reflow 現象がシロスタゾール投与群で有意に改善した。これは、1. 虚血巣の血管内皮細胞における接着分子の発現抑制、2. 白血球の内皮細胞への接着阻止、3. 微小血管内の血栓形成阻害の 3 つの機序を介して、微小循環が改善したことによることが明らかとなった。また、シロスタゾール投与により虚血再灌流後 7 日目の運動機能と 28 日目までの死亡率が有意に改善し、シロスタゾールの脳虚血に対する長期的効果も示された。rtPA を投与した群では、シロスタゾールの前投与により、45 分間または 90 分間の虚血再灌流後の血流が早期から回復し、虚血巣における脳浮腫と脳出血が有意に減少した。この結果、24 時間後の脳梗塞巣が縮小し、運動機能が有意に改善した。 このように、シロスタゾールは虚血再灌流後の no-reflow 現象を改善し、rtPA 投与後の脳浮腫や脳出血を抑制したことから、抗血小板作用のみならず、脳虚血巣における微小循環の改善と血液脳関門の恒常性維持の作用も有する有用な薬剤と考えられた。
以上の研究は虚血性脳卒中の病態の解明に貢献し、その治療法の確立に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものとみとめる。 なお、本学位授与申請者は、平成 24 年 2 月 28 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 年 月 日 以降