

京都大学	博士（医学）	氏 名	藤田 祐之
論文題目	Cilostazol alleviates cerebral small-vessel pathology and white-matter lesions in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (シロスタゾールは脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット脳における小血管病変と白質病変を抑制する)		
(論文内容の要旨)			
<緒言> 虚血性大脳白質病変は皮質下血管性認知症の中核病変であり，小血管病（small-vessel disease）がその主因と考えられている。動脈硬化性病変においては血管リモデリングと呼ばれる血管構築の変化がみられ，血管平滑筋細胞では正常な収縮能をもつ「収縮型」から収縮能に乏しく細胞外マトリックスを多く分泌する「合成型」へと形質変換する。しかし，白質病変形成における小血管病変での形質変換については未だ不明である。近年，in vitro において血管平滑筋細胞内 cAMP 増加により合成型から収縮型へ変換されることが報告された。シロスタゾールは cAMP 分解抑制により細胞内 cAMP を増加させ抗血小板・血管拡張作用をもつ薬剤として臨床で使用されている。本研究では脳卒中易発症高血圧自然発症ラット（SHRSP）を用いて，白質病変形成における小血管の形態学的変化と血管平滑筋の形質変換，さらにシロスタゾールがこれらの変化に及ぼす効果について検討した。			
<方法> 8 週齢の雄性 SHRSP をシロスタゾール投与群（SHRSP/シロスタゾール群）と非投与群（SHRSP/非投与群）の 2 群に分け，正常血圧対照として同齢の WKY 群を用いた（各群 n=9）。1 週ごとに血圧測定し 28 週齢で灌流固定し，elastica van Gieson 染色，Kluver-Barrera 染色にて組織学的評価，および血管平滑筋，合成型血管平滑筋，活性化ミクログリアに対するマーカーで免疫組織学的に評価した。小血管の変化は，線状体，視床下部（Bregma +0.5～-0.5mm）で，外径 30-75 μm の細動脈レベルの血管について評価した。			
<結果> SHRSP/シロスタゾール群と SHRSP/非投与群間に血圧の有意差はなかった。SHRSP/非投与群では SHRSP/シロスタゾール群と WKY 群に比べて血管線維化の指標である小血管周囲コラーゲン面積が増大した。血管壁肥厚の指標である血管壁/血管腔比も SHRSP/シロスタゾール群では SHRSP/非投与群より抑制されたが，WKY 群に比べると増加がみられた。合成型血管平滑筋陽性血管は SHRSP/非投与群で陽性率が 15.0±5.3%に増加したが，SHRSP/シロスタゾール群ではこれが有意に抑制され，WKY 群では合成型平滑筋の陽性血管は 2.0±0.8%であった。白質病変に関しては SHRSP/シロスタゾール群は SHRSP/非投与群と比較し活性化ミクログリアが抑制され，白質粗鬆化も有意に軽減した。			
<考察> SHRSP の大脳白質病変に伴い小血管の壁肥厚とその血管周囲線維化，合成型血管平滑筋の増加が観察されたが，シロスタゾール投与により有意な血圧低下を伴うことなくこれらの変化を抑制した。これらの結果は，シロスタゾールが血管平滑筋の合成型への形質変換を抑制することによって血管の線維化を含めた血管リモデリングの進行を抑制し，その結果，白質病変の進展抑制効果をもつという仮説を支持する結果であった。血管リモデリングは負荷に対する一種の適応現象として生じると考えられるが，長期間の負荷による過度の構造的・機能的変化が白質病変形成に寄与すると考えられた。			

（論文審査の結果の要旨） 本研究は脳卒中易発症高血圧自然発症ラット（SHRSP）を用いて、大脳白質病変にともなう小血管の壁肥厚とその血管周囲線維化、合成型血管平滑筋の増加を示し、さらにシロスタゾールがこれらの変化を抑制し白質保護作用をもつことを明らかにした。 雄性SHRSPをシロスタゾール投与群（SHRSP/シロスタゾール群）と非投与群（SHRSP/非投与群）の2群に分け、生後8週齢から28週齢まで観察した。正常血圧対照として同齢のウィスターラットを用いた。SHRSP/シロスタゾール群とSHRSP/非投与群間に血圧の有意差はなかった。SHRSP/非投与群では対照群に比べて血管壁の肥厚と血管周囲の線維化が有意に増大したが、SHRSP/シロスタゾール群ではこれらが有意に抑制された。また、合成型血管平滑筋陽性血管はSHRSP/非投与群で陽性率が有意に増加し、SHRSP/シロスタゾール群ではこれが有意に抑制された。一方白質病変に関してはSHRSP/シロスタゾール群ではミクログリアの活性化、白質粗鬆化がSHRSP/非投与群と比較し有意に抑制された。 以上から、SHRSP脳の小血管では合成型血管平滑筋が増加し、小血管病変と白質病変が形成されることを示し、さらにシロスタゾールがこれらを有意に抑制することを明らかにした。本研究は虚血性白質病変の病態の解明に貢献し、新たな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21年1月26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			