

論文審査の結果の要旨

The effect of cilostazol and aspirin pre-treatment
against subsequent transient focal cerebral ischemia in rat.

ラット一過性脳虚血モデルに対する
シロスタゾール、アスピリン併用前投与の効果

日本医科大学大学院医学研究科 神経内科学分野
大学院生 戸田 諭補
Neurological Research (2014) 掲載予定

脳梗塞の再発予防には様々な抗血小板薬が使用されているが、脳梗塞を完全に予防することは困難である。脳梗塞再発予防で使われる Cilostazol は、抗血小板作用以外にも様々な作用を持つことが示唆されていたので、申請者は一過性脳虚血ラットモデルにおいて Aspirin に Cilostazol を併用することで神経保護作用が増強するかについて検討した。

実験方法としては、雄 SD ラットを用い、抗血小板薬を 7 日間連続で経口投与した後、90 分間の一過性中大脳動脈閉塞・再灌流モデルを作成した。虚血中の脳血流を MRI で評価し、24 時間後の神経徴候、梗塞体積を評価した。薬物投与量は Aspirin (30mg/kg/day), Cilostazol (50mg/kg/day), Vehicle: 0.5% CMC(carboxymethylcellulose)とした。また Bcl-2, Bax, TUNEL, 8-OHdG, 4-HNE, COX-2 を免疫染色し神経保護作用について検討した。

その結果、Cilostazol 群、Aspirin・Cilostazol 併用群は vehicle 群、Aspirin 群に比較して有意な梗塞体積の縮小を認めた。また併用群は Aspirin 群と比較しても有意な梗塞体積の縮小を認めた。また MRI にて cilostazol 群、併用群は虚血中の脳血流の有意な増加を認めた。免疫染色では Cilostazol 群、併用群は Bax, TUNEL, 8-OHdG, 4-HNE の有意な発現低下、COX-2 の有意な発現上昇を認めた。

併用群は Cilostazol 群と比較すると梗塞体積、脳血流、抗アポトーシス作用、抗酸化作用に関してより神経保護作用が強い傾向は見られたが、有意差は認めなかった。虚血中の脳血流上昇効果は Cilostazol 単独群でほとんど最大限達成されており、Aspirin を加えてもさらなる神経保護作用をもたらすことができなかつたのではないかと考えられた。

Cilostazol は phosphorylated cyclic AMP response element-binding protein(p-CREB)を発現させ COX-2 の発現を増加させ、慢性脳虚血患者の認知機能を改善し保護的に働く可能性も示唆されているので、併用群による COX-2 の発現増加は主に Cilostazol によるものと考えられるが、Aspirin を Cilostazol に併用しても COX-2 発現は阻害されず Cilostazol の持つ神経保護作用に悪影響をも与えなかつたと考えられる。

本実験では Cilostazol は単独でも有意な神経保護効果を持ち、Aspirin 単独群に比較した場合、Cilostazol を併用することで、より有効な神経保護効果を得ることが示された。

第二次審査では、研究デザイン、実験結果の解釈、詳細な分子機構、臨床応用の可能性、今後の研究方向等、多方面から全般に亘り質疑がなされた。それぞれの試問に対して的確な回答がえられ、申請者が本研究に関する知識を十分日本医科大学有していることが示された。

本研究は、一過性脳虚血ラットモデルにおいて Aspirin に Cilostazol を併用することの有効性を検討したもので、臨床応用における基礎研究として価値ある論文と判断された。以上より、本論文は学位（博士）論文として十分に価値あるものと認定した。