

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	杉 浦 八 十 生
論文審査担当者 主 査 医化学 末 松 誠 病理学 坂 元 亨 宇 内科学 鈴 木 則 宏 臨床薬剤学 谷川原 祐 介 学力確認担当者：河上 裕 審査委員長：坂元 亨宇 試問日：平成27年12月29日				
(論 文 審 査 の 要 旨) 論文題名：Cilostazol strengthens the endothelial barrier of postcapillary venules from the rat mesentery <i>in situ</i> (シロスタゾールによるラット腸間膜後毛細管静脈内皮バリアの強化) シロスタゾール (CZ) はホスホジエステラーゼ (PDE)3阻害剤であり、血小板のcyclic AMPを増加させることによって血小板凝集を抑制し、脳梗塞後の再発抑制効果をもたらすとされている。近年CZは間欠性跛行や認知症の症状改善に寄与することが報告されており、抗血小板作用以外の機序が示唆されている。本研究ではCZが血管内皮細胞に作用するとの仮説を立て、ラット腸間膜の後毛細血管静脈単一灌流系を用い、血管内皮バリアの水透過度、有効膠質浸透圧を指標として検討した。その結果、ヒスタミンの表面灌流により血管透過性を上昇させた細静脈においては、CZの前処置により水透過度の上昇と有効膠質浸透圧の低下が抑制されることが明らかになった。またデータの詳細解析により、健常細静脈の基底状態における水透過度がCZ前処置により減少し、有効膠質浸透圧も上昇することも明らかになったことから、本剤は微小血管内皮バリア機能を強靱化することが示された。 審査ではまず、CZの投与量の根拠について質問がなされた。既報によればラットにおいて血小板機能抑制効果を発揮するCZの投与量が100 mg/kgであり、ヒトに比べて高用量が必要であり、本研究ではそれ以下の用量を用いた旨回答された。また薬物血中濃度について質問がなされ、経口投与での血中濃度の経時的变化は用量依存性に上昇すると回答された。 研究対象として細静脈を用いた理由について質問がなされ、細静脈は炎症反応の主座となり浮腫などの病態形成に関与するためと回答された。また多発性硬化症など静脈側の病変により脱髄が生じることが示唆される病態を例に、CZの脳疾患に対する作用について質問がなされた。実験に用いた腸間膜細静脈と脳血液関門を構成する微小血管系で単純な比較はできないものの、初代培養アストロサイトではCZ処理によってcyclic AMPが増加し血管拡張性ガスメディエータである硫化水素生成酵素であるシスタチオニン合成酵素の発現増加が見られることなどから、血小板以外の作用点で薬理作用が発揮される可能性がある旨説明がなされた。また委員から、PDE5阻害薬としてcyclic GMPを増加させるシルデナフィル内服患者で静脈洞血栓症を来すことがあり、本実験系を用いて細静脈内皮細胞に同阻害剤が如何なる効果を発揮するかをさらに検討すべきであると指摘された。 Cyclic AMPの上昇が実際に超微形態学的に内皮細胞のjunctional strandの密度を増強させるか、その場合の情報伝達経路に関して質問があった。同一の方法を用いた既報により、血管内皮細胞間のtight junctionの接点数の増加が水透過度の低下に繋がること、cyclic AMPの上昇がExchange protein activated by cyclic AMP (Epac)-Ras-related protein 1 (Rap1)-RAS-related C3 botulinus toxin substrate 1 (Rac1) 経路を通して最終的に細胞間接着部位のoccludinの安定化に寄与し水透過度を低下させる旨回答された。また他の病態モデルでの意義を問われ、急性呼吸促進症候群の動物実験モデルにおいてcyclic AMP濃度の上昇により水透過度が下がり肺胞間質の浮腫が改善したとする報告がある旨回答された。 以上、本研究は、CZの作用機序について解明すべき点が残っているものの、本剤の新しい機序として血管内皮バリア機能の強靱化が示され、機能と構造の関係を <i>in vivo</i> で明らかにした点において有意義な研究であると評価された。				