

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏 名	杉 浦 八 十 生
主 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)				
(内 容 の 要 旨)				
<p>シロスタゾール (CLZ) はホスホジエステラーゼ3を阻害し、細胞内cyclic AMP濃度を上昇させる。脳梗塞患者の大規模臨床試験において、CLZ投与群はアスピリン投与群に対して脳梗塞再発予防効果の非劣勢が示された。一方、脳出血・クモ膜下出血といった有害事象が低いことが報告されている。cyclic AMPは微小血管壁の分子透過性を制御すると言われているが、その機序は未解明である。本研究では、CLZが微小血管壁の構造を修飾し内皮バリアを強化するという仮説を検証するため、<i>in situ</i>のラット腸間膜後毛細管静脈 ($\phi = 10-30 \mu\text{m}$) を用い、血管壁微細構造の指標である水透過度 (L_p) 及び、有効膠質浸透圧 ($\sigma\Delta\pi$) を測定した。</p> <p>生後6-7週のSprague-Dawley系雄性ラットにvehicle (0.5% carboxymethylcellulose 10 mL/kg) またはCLZ (30, 60, 100 mg/kg)を経口投与し、4時間後麻醉下に開腹した。微小血管壁を通過する水濾過量を測定するため、後毛細管静脈にフローマーカーとアルブミン (60 mg/mL) を充填したマイクロピペットを挿入し、下流をマイクロブロッカーで遮断した。血流遮断中に、フローマーカーの速度を計測し、血管の断面積との積から水濾過量を算出した。これを血管壁の単位面積と単位分圧差で除した値を水透過度 (L_p) と定義した。さらに、macromolecule(アルブミン)に対するふるい効果の指標である$\sigma\Delta\pi$を算出した。基底状態のL_p、$\sigma\Delta\pi$を計測した後、ヒスタミン (0.3 mmol/L) を表面灌流し腸間膜に炎症を惹起させ、L_p、$\sigma\Delta\pi$の変化を10分間経時的に測定した。</p> <p>Vehicle投与群では、L_pはヒスタミン灌流2分後、基底状態の2.8倍近く上昇し、10分後に基底状態に戻った。一方、CLZ (100 mg/kg) 投与群ではL_pの上昇が抑えられた。$\sigma\Delta\pi$は、vehicle投与群でヒスタミンを灌流すると33.5%低下したが、CLZ (100 mg/kg) 投与群では略完全に抑制された。さらにCLZ 100 mg/kg投与した群で基底状態のL_pの低下が惹起され、$\sigma\Delta\pi$は上昇した。膜透過性の cyclic AMP アナログである8-bromo-cyclic AMP (2 mmol/L) を30分灌流後、ヒスタミンを表面灌流した場合、L_pの上昇、$\sigma\Delta\pi$の低下が抑制された。</p> <p>以上の結果より、炎症を惹起させた微小血管においてCLZはL_pの上昇と$\sigma\Delta\pi$の低下を抑制することが示された。さらに、CLZは基底状態のL_pを減少させ$\sigma\Delta\pi$を上昇させることが示された。これらより、CLZは微小循環系における基底状態の血管透過性を抑制させる予防的作用が明らかとなった。</p>				