

氏名	河野 祥一郎
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4907 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 Reducing Hemorrhagic Complication by Dabigatran Via Neurovascular Protection After Recanalization With Tissue Plasminogen Activator in Ischemic Stroke of Rat
(ダビガトランは神経血管保護を介してラット脳梗塞における組織プラスミノゲンアクチベーター投与再開後の出血性合併症を減少させる)

論文審査委員 教授 西堀 正洋 教授 大月 審一 准教授 寺田 整司

学位論文内容の要旨

我々は経口抗凝固薬であるワルファリンと比較しダビガトラン内服中における組織プラスミノゲンアクチベーター (tPA) 治療の有効性とリスクを評価するために本研究を計画した。ワルファリン (0.2mg/kg/day), ダビガトラン (20mg/kg/day), 溶媒 (0.5%カルボキシメチルセルロース) を 7 日間内服させた後, 120 分の一過性脳虚血 (tMCAO) を負荷し, 再灌流時に tPA (10mg/kg/10ml) を投与した。脳梗塞体積, 脳出血体積, 血液凝固マーカーを含む臨床パラメーターを検討した。再灌流 24 時間後に断頭し, 梗塞巣周囲の neurovascular unit のマーカーを免疫組織化学的に検討し, MMP-9 の活性はザイモグラフィで検討した。麻痺の程度や脳出血の体積はワルファリン治療群と比較しダビガトラン治療群で有意に改善を認めた。さらに, ワルファリン治療群では梗塞巣周囲の MMP-9 の活性の上昇を認め, ダビガトラン治療群ではその活性が有意に抑制されていた。本研究では, ワルファリン治療中の脳梗塞における tPA 治療での脳出血の機序として, ペリサイトを含む neurovascular unit の解離の関与が示唆された。ダビガトランによる neurovascular unit の保護効果が, 臨床研究で報告されているダビガトラン治療中の脳出血の減少効果に関与している可能性が考えられる。

論文審査結果の要旨

脳梗塞急性期の治療法として、血栓溶解の目的で組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) が用いられている。また、心房細動を有する患者などでは心房内凝固反応の亢進を制御し、血栓形成を抑制する目的で抗凝固薬ワルファリンが処方される場合が多い。t-PA はその作用機序から脳内出血の副作用を引き起こす場合がある。したがって、ワルファリン治療中の患者の脳梗塞急性期治療は、患者の凝固能に対する評価が必要である。ダビガトランは米国で承認された直接的トロンビン阻害薬である。本研究は、同程度の抗凝固作用を示すトロンビン阻害薬のダビガトランとワルファリン内服の t-PA 治療における有効性とリスクをラット中大脳動脈 2 時間閉塞・再灌流モデルで評価するものである。その結果、ダビガトランはワルファリンと比較しラットの虚血脳において t-PA 治療後の脳内出血を低下させること、MMP-9 の活性化亢進が認められないことが明らかとなった。本基礎研究は、臨床におけるダビガトランの出血性合併症の減少との知見を部分的に説明するものである。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。