

氏名	梅林 亮子
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 5781 号
学位授与の日付	平成30年6月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Cilostazol Attenuates Angiotensin II-Induced Abdominal Aortic Aneurysms but Not Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice (シロスタゾールはアポリポプロテインE欠損マウスにおいてアンジオテンシンIIにより惹起される腹部大動脈瘤を改善するが動脈硬化には影響しない)
論文審査委員	教授 笠原真悟 教授 伊藤 浩 准教授 北村佳久

学位論文内容の要旨

背景：腹部大動脈瘤の発症、進展に炎症が関与する可能性が多数報告されている。ホスホジエステラーゼ III(PDEIII)阻害薬であるシロスタゾール(Cil)は既に抗血小板薬として臨床応用されており、抗炎症効果を有する事が報告されている。そこで動物モデルを用いて Cil の腹部大動脈瘤に対する効果を検討した。

方法と結果：8-12 週齢の雄の ApoE 欠損マウスに 0.1% Cil 混餌を投与し、その 1 週間後より AngII を 4 週間投与した。Cil は大動脈径の拡大と大動脈瘤の発生率を抑制し、同時に大動脈壁の炎症細胞浸潤、血管壁の構造破壊、炎症に関連する遺伝子の発現を抑制した。次に血管内皮細胞への Cil の効果を検討した。Cil は内皮細胞の接着分子と炎症に関連した遺伝子の発現を抑制し、この作用はプロテインキナーゼ A(PKA)阻害薬で阻害された。

結論：Cil は内皮細胞の PDEIII を阻害する事で抗炎症効果を発揮し、AngII によって惹起される腹部大動脈瘤の形成を抑制した。

論文審査結果の要旨

研究の背景と目的：ホスホジエステラーゼ III 阻害薬であるシロスタゾールの抗炎症作用が、腹部大動脈瘤に対する形成抑制効果を動物モデルと用いて検討した。

予備審査における疑問点や問題点：抗血小板剤として使用されているシロスタゾールであるが、大動脈瘤の発症、拡大機転である炎症反応の増悪を抑制することによってその発症を予防することを実証した。これはシロスタゾールの血管内皮細胞の炎症による変化を抑止し、マクロファージの血管中膜への遊走を抑制したとも考えられる。この通常使用される薬剤を選定し、本研究に用いて実証したことは注目に値する。しかしながら、実際の臨床での使用においては、生体での薬物動態の評価も重要で、さらなる検討が必要と考えられた。

以上のことから、本研究は、斬新なアイデアに基づく注目すべき研究であり、価値ある業績と認める。

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。