

申請者領域・氏名	脳神経科学領域脳血管障害学教育研究分野・奈良岡 征都
指導教授氏名	大熊 洋揮
論文審査担当者	主 査 若林 孝一 副 査 今泉 忠淳 黒瀬 顕
<p>(論文題目) Suppression of the Rho/Rho-kinase pathway and prevention of cerebral vasospasm by combination treatment with statin and fasudil after subarachnoid hemorrhage in rabbit (ウサギくも膜下出血モデルにおけるスタチンとファスジル併用による Rho/Rho キナーゼ抑制と脳血管攣縮予防効果)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>動脈瘤破裂後くも膜下出血に伴う脳血管攣縮の機序の一つとして RhoA/Rho-kinase pathway がある。つまり、くも膜下出血によって脳血管攣縮誘発物質が誘導され、血管平滑筋における RhoA/Rho-kinase pathway が活性化されることにより、平滑筋の持続的収縮が惹起されると考えられている。本研究では、スタチンの RhoA 抑制効果に着目し、Rho-kinase を抑制するファスジルとの併用が相加的効果を示すか否かについて検討した。</p> <p>麻酔下に 12 週齢日本白ウサギの大槽内に自家血（大腿動脈血）1.5 ml を Day 0 と Day 2 の 2 回注入し、くも膜下出血を作成した。以下の 5 群（各群とも n=8）について、Day 4 で脳底動脈の血管径（HE 染色）、RhoA および Rho-kinase (ELISA)、eNOS（免疫染色）を比較検討した。①Sham 群（くも膜下出血なし）、②くも膜下出血：未治療群、③くも膜下出血：スタチン単剤群、④くも膜下出血：ファスジル単剤群、⑤くも膜下出血：スタチン・ファスジル併用群。</p> <p>脳底動脈の血管径は、未治療群に比べ併用群でのみ有意に拡張していた。</p> <p>脳底動脈の RhoA は、未治療群に比べスタチン単剤群で有意に減少していた。一方、Rho-kinase は、未治療群に比べ併用群でのみ有意に減少していた。</p> <p>脳底動脈内皮細胞における eNOS は、未治療群に比べスタチン単剤群と併用群で明らかに強く発現していた。</p> <p>以上の結果から、血管径の拡張および Rho-kinase の抑制という点で、スタチンとファスジルの併用療法は単剤投与に比べ、脳血管攣縮に対して相加的効果を示すと言える。</p> <p>本研究は脳動脈瘤性くも膜下出血後の脳血管攣縮の治療にスタチンとファスジルの併用療法が有効であることを初めて明らかにした。その臨床的意義は大きく、今後の臨床応用が期待されることから、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌名	Translational Stroke Research 4:368-74, 2013 に掲載