

氏名	森原 隆太
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5671号
学位授与の日付	平成30年3月23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	Reduction of Intracerebral Hemorrhage by Rivaroxaban after tPA Thrombolysis Is Associated with Downregulation of PAR-1 and PAR-2 (リバロキサバン前投与におけるtPA療法後の脳出血減少は、PAR-1、PAR-2減少に関連する)
論文審査委員	教授 伊達 勲 教授 千堂年昭 准教授 秋山倫之

学位論文内容の要旨

抗凝固薬内服中に発症した脳梗塞に対する tPA による血栓溶解療法の適応基準は明確なものはない。そこで今回、ワーファリンもしくはリバロキサバンを内服させたラット脳梗塞モデルに対して tPA 投与を行い、出血性脳梗塞への関与について検証する。11 週齢ラットを vehicle 群、ワーファリン投与群、リバロキサバン投与群に分け 14 日間投与後、90 分の一過性脳虚血を負荷し、再灌流時に tPA を投与し、再灌流 24 時間後に断頭し評価した。脳梗塞体積は各群で差はなかったが、脳出血体積はワーファリン群で増加しており、バロキサバン群では増加していなかった。免疫組織学的検討では、ワーファリン群で IgG の血管外漏出が増加するとともに PAR-1、2 陽性細胞が増加していたが、リバロキサバン群ではその増加していなかった。ワーファリン群では PAR が亢進して脳血管に炎症を引き起こし、神経血管ユニットを壊すことで出血をもたらしていた可能性がある。一方リバロキサバンは PARs を抑制することでこれらの変化を防ぐことができた可能性があると考えられた。

論文審査結果の要旨

急性期脳梗塞に対して tPA による血栓溶解療法が広く行われている。特に抗凝固薬内服中に発生した場合、その適応基準は明確ではない。抗凝固薬としてワーファリンおよび新規抗凝固薬 (NOAC、本研究ではリバーロキサバンを使用) が用いられており、この両者を比較したのが本研究である。

ラットにワーファリンないしリバーロキサバンを投与し、90 分の一過性脳虚血を負荷、tPA を投与後 24 時間で sacrifice し組織学的検討を行った。脳梗塞体積は両群で差がなかったが、脳出血体積はワーファリン群で増加した。IgG の血管外漏出と、PAR-1、PAR-2 陽性細胞はワーファリン群のみで増加した。ワーファリン群では PAR の亢進により脳血管に炎症を惹起し、出血を増加させるが、リバーロキサバン群では PAR の抑制が起こっているものと思われた。

本研究は tPA と抗凝固薬内服時における PAR の動態を観察し、ワーファリン群とリバーロキサバン群で差があることを示した点で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。