

胸部・循環研究奨励賞 (砂田賞)



梅林 亮子

略 歴

平成17年3月 岡山大学医学部医学科卒業
平成17年4月1日 三豊総合病院に勤務（初期研修医）
平成19年4月1日 倉敷中央病院 腎臓内科に勤務（後期研修医）
平成22年4月1日 岡山大学病院 腎臓・糖尿病・内分泌内科 医員
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 入学
平成30年6月30日 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程 修了

研究論文内容要旨

腹部大動脈瘤は通常無症状で経過するが、破裂という転機をとると高率に死に至る重篤な疾患である。しかしながらその治療法は、破裂の切迫した大動脈瘤に対する外科的治療に留まり、現状では有効な内科的治療法がない。腹部大動脈瘤の発症・進展には、血管壁の酸化ストレス、炎症による平滑筋の障害とマトリックスプロテアーゼの活性化が重要であることが報告されている。本研究では、脳梗塞や末梢動脈疾患に対し広く臨床で使用されているホスホジエステラーゼⅢ阻害薬シロスタゾールのもつ抗炎症効果に着目し、マウスの腹部大動脈瘤モデルを用いて、シロスタゾールが腹部大動脈瘤の発症・進展へ与える影響を検討した。

シロスタゾールを腹部大動脈瘤モデルマウスに投与することにより、腹部大動脈における血管壁の炎症およびマトリックスプロテアーゼの活性化が抑制され、腹部大動脈瘤の発症・進展が有意に抑制された。またこの時のシロスタゾールの血中濃度は、ヒトがシロスタゾールを常用量内服した後の血中濃度と同等であった。さらに、シロスタゾールの腹部大動脈瘤形成抑制のメカニズムを明らかにするために、ホスホジエステラーゼⅢが血管において血管内皮細胞に強く発現することを示し、血管内皮細胞に対するシロスタゾールの作用について検討した。マウスの血管から単離培養した血管内皮細胞を用いて、シロスタゾールがcAMP-PKA経路を介して炎症反応を制御していることを見出した。以上の結果から、シロスタゾールは血管壁でホスホジエステラーゼⅢを阻害することにより細胞内cAMPを増加させ、その結果血管保護的に作用し、炎症を抑制する事で腹部大動脈瘤形成に抑制的に作用することを示した。

本研究は、すでに臨床応用されている薬剤であるシロスタゾールの腹部大動脈瘤発生への抑制効果を示した基礎的検討であり、血中濃度もヒトと同等として検討を行いその有用性を示すことができた。今後は、ヒトの腹部大動脈瘤発症に対しての有効性やすでに大きくなった腹部大動脈瘤の進展抑制効果について検討が必要である。