

## Early initiation of a factor Xa inhibitor can attenuate tissue repair and neurorestoration after middle cerebral artery occlusion

古森, 元浩

<https://doi.org/10.15017/4059952>

---

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 : (C) 2019 Published by Elsevier B.V.

(別紙様式2)

氏名	古森 元浩			
論文名	Early initiation of a factor Xa inhibitor can attenuate tissue repair and neurorestoration after middle cerebral artery occlusion			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	飯原 弘二
	副査	九州大学	教授	岩城 徹
	副査	九州大学	教授	塩瀬 明

### 論文審査の結果の要旨

急性期心原性脳塞栓症発症後、抗凝固療法をいつ開始すべきかについては現在も議論がある。塞栓症再発予防目的には速やかな開始が望ましいが、早期開始により出血性変化を生じる可能性も高くなる。今回、申請者らは脳梗塞発症後の組織修復および神経機能回復に焦点をあて、Xa 因子阻害薬の早期投与開始がこれらに及ぼす影響についてマウスで検討した。健常時には脳軟膜側副血行を有さない CB-17 マウスに中大脳動脈遠位部永久閉塞 (pMCAO) を施した後、Xa 因子阻害薬であるリバーロキサバンの投与を速やかに開始した。リバーロキサバン早期開始により、pMCAO 後に生じる脳軟膜吻合による側副血行の発達は有意に阻害された。このことにより虚血領域の血流回復、梗塞周囲のアストログリアーシスおよび神経機能回復は抑制された。また、リバーロキサバン投与マウスでは梗塞内部における血管新生や線維化応答も抑制されていた。さらに好中球や単球/マクロファージの集積などの免疫応答、炎症性サイトカインの局所分泌、さらに、血液脳関門の破綻は、リバーロキサバン早期投与開始マウスで増強されていた。一方、中大脳動脈一過性閉塞 (tMCAO)直後や pMCAO 後 7 日目以降にリバーロキサバンが投与開始されたマウスでは、前述のような有害作用は認められなかった。これらの結果から、大血管急性閉塞後良好な再開通が得られない脳梗塞においては Xa 因子阻害薬の早期開始により、脳軟膜吻合による側副血行の発達や虚血領域内における血流回復が阻害され、組織修復および機能回復が抑制される可能性があると考えられた。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。