

論 文 内 容 要 旨

題 目 Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice

(新規経口抗凝固薬であるリバーロキサバンは、アポリポ蛋白 E 欠損マウスにおける動脈硬化の進展と不安定化を抑制する)

著者 Tomoya Hara, Daiju Fukuda, Kimie Tanaka, Yasutomi Higashikuni, Yoichiro Hirata, Sachiko Nishimoto, Shusuke Yagi, Hirotsugu Yamada, Takeshi Soeki, Tetsuzo Wakatsuki, Michio Shimabukuro, Masataka Sata

平成 27 年発行 Atherosclerosis 誌に掲載予定

内容要旨

【目的】 動脈硬化は慢性炎症を基盤として発症する。近年、複数の血液凝固因子が血栓形成のみならず、様々な細胞に発現するプロテアーゼ活性化受容体 (protease activated receptor; PAR) を介し、炎症にも関与することが知られている。特に PAR のサブタイプ PAR-2 と慢性炎症の関与が示唆されている。そこで、PAR-2 の主要なリガンドである活性型血液凝固第 X 因子 (FXa) の阻害薬リバーロキサバンが、慢性炎症や動脈硬化を抑制するとの仮説をたて、検証を行った。

【方法・結果】 リバーロキサバン 5mg/kg/日を、動脈硬化モデルマウスであるアポリポ蛋白 E (ApoE) 欠損マウスに 20 週間経口投与し、対照 (vehicle) 群との比較を行った。リバーロキサバン投与群および非投与群において、体重、血圧、血糖値、血清脂質値などの代謝パラメーターには有意差を認めなかった。また、投薬群におけるリバーロキサバン血中濃度は、ヒトで使用される臨床的血中濃度の範囲内であった。ApoE 欠損マウスでは、野生型マウスに比べ、大動脈での PAR-1 および PAR-2 の発現量が有意に増加していた。リバーロキサバン投与を受けた ApoE 欠損マウスでは、大動脈のプラーク面積が有意に減少した ( $P < 0.01$ )。リバーロキサバン投与群のプラークにおいては、プラーク内脂質含有量 ( $P < 0.01$ )、マクロファージマーカーである Mac-3 陽性エリア ( $P < 0.05$ )、MMP-9 陽性エリア ( $P < 0.05$ ) が有意に減少し、逆にプラークのコラーゲン含有量は有意に増加していた ( $P < 0.01$ )。対照群と比較して、リバーロキサバ

## 様式 (8)

ン投与群の大動脈壁では、TNF- $\alpha$  や MMP-9 などの炎症性物質の発現量が非投与群に比して有意に減少した。マウス腹腔内マクロファージや、マウスのマクロファージ系培養細胞株である RAW264.7 において、FXa は炎症性サイトカインの発現を有意に亢進したが、リバーロキサバンの投与により、炎症性サイトカインの発現亢進は有意に抑制された。また、FXa はマウス腹腔内マクロファージの泡沫化を有意に促進し、この現象はリバーロキサバンの投与により抑制された。

【結論】FXa 阻害薬であるリバーロキサバンの投与により、ApoE 欠損マウスの動脈硬化形成・プラーク不安定化が抑制された。リバーロキサバンは、少なくとも部分的にマクロファージの FXa 経路を遮断し、炎症反応を抑制することで抗動脈硬化作用を示す可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1254</b> 号	氏名	原 知也
審査委員	主査：玉置 俊晃 副査：北川 哲也 副査：安倍 正博		

題目 Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice  
 (新規経口抗凝固薬であるリバーロキサバンは、アポリポ蛋白 E 欠損マウスにおける動脈硬化の進展と不安定化を抑制する)

著者 Tomoya Hara, Daiju Fukuda, Kimie Tanaka, Yasutomi Higashikuni, Yoichiro Hirata, Sachiko Nishimoto, Shusuke Yagi, Hirotsugu Yamada, Takeshi Soeki, Tetsuzo Wakatsuki, Michio Shimabukuro, Masataka Sata  
 平成 27 年発行 Atherosclerosis 誌に掲載予定  
 (主任教授 佐田政隆)

要旨 動脈硬化は慢性炎症を基盤として発症する。近年、複数の血液凝固因子が血栓形成のみならず、様々な細胞に発現するプロテアーゼ活性化受容体 (protease activated receptor; PAR) を介し、炎症にも関与することが知られている。特に PAR のサブタイプ PAR-2 と慢性炎症の関与が示唆されている。そこで、申請者らは、PAR-2 の主要なリガンドである活性型凝固第 X 因子 (FXa) の阻害薬リバーロキサバン (Riv) が、慢性炎症や動脈硬化を抑制するとの仮説をたて、検証を行った。

Riv 5mg/kg/日を、動脈硬化モデルマウスであるアポリポ蛋白 E (ApoE) 欠損マウスに 20 週間経口投与し、対照群との比較が行われた。ApoE 欠損マウスでは、野生型マウスに比べ、大動脈での

PAR-1 および PAR-2 の発現量が有意に増加していた。Riv 投与を受けた ApoE 欠損マウスでは、大動脈のプラーク面積が有意に減少した ( $P < 0.01$ )。Riv 投与群のプラークにおいては、脂質含有量 ( $P < 0.01$ )、マクロファージマーカーである Mac-3 陽性エリア ( $P < 0.05$ )、MMP-9 陽性エリア ( $P < 0.05$ ) が有意に減少し、逆にコラーゲン含有量は有意に増加していた ( $P < 0.01$ )。対照群と比較して、Riv 投与群の大動脈壁では、TNF- $\alpha$  や MMP-9 などの炎症性物質の発現量が非投与群に比して有意に減少した。マウス腹腔内マクロファージやマクロファージ系細胞株 RAW264.7 において、FXa は炎症性サイトカインの発現を有意に亢進させたが、Riv の投与により、炎症性サイトカインの発現亢進は有意に抑制された。また、FXa はマウス腹腔内マクロファージの泡沫化を有意に促進し、この現象は Riv の投与により抑制された。

以上の結果から、FXa 阻害薬である Riv の投与により、ApoE 欠損マウスの動脈硬化形成・プラーク不安定化が抑制されることが明らかとなった。Riv は、少なくとも部分的にマクロファージの FXa 経路を遮断し、炎症反応を抑制することで抗動脈硬化作用を示す可能性が示された。

本研究は FXa 阻害薬による抗動脈硬化作用・抗炎症作用を明らかにし、動脈硬化性疾患の新しい治療標的経路となる可能性を示したことから、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判断した。