

## 論文の要約

報告番号	① 乙 第1254号	氏名	原 知也
学位論文題目	Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice		
論文の要約			
<p>※「目的・問題提起・考察・まとめ」のように論文の構成に沿ったかたちでまとめられたもので、論文の中身が分かるもの</p> <p>【研究題目】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</p> <p>【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。</p> <p>【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 (<math>P &lt; 0.01</math>)。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 (<math>P &lt; 0.01</math>)、マクロファージマーカーである Mac-3 陽性エリア (<math>P &lt; 0.05</math>)、MMP-9 陽性エリア (<math>P &lt; 0.05</math>) 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 (<math>P &lt; 0.01</math>)。対照群と比較して、リバーロキサバン投与群の大動脈壁では、TNF-<math>\alpha</math> 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。</p> <p>【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。</p>			