

論 文 内 容 要 旨

- 題目 Rivaroxaban, a specific FXa inhibitor, improved endothelium-dependent relaxation of aortic segments in diabetic mice
(特異的活性化第 X 因子阻害薬であるリバーロキサバンは、糖尿病マウス大動脈の血管内皮依存性弛緩反応を改善した)
- 著者 Phuong Tran Pham, Daiju Fukuda, Shusuke Yagi, Kenya Kusunose, Hirotugu Yamada, Takeshi Soeki, Michio Shimabukuro, Masataka Sata
令和元年 8 月 1 日発行 Scientific Reports 第 9 巻第 1 号 11206 に発表済

内容要旨

世界的に糖尿病は大きな健康問題の一つとなっている。糖尿病患者数は、西洋的なライフスタイルの普及により世界的に増加している。動脈硬化症に関連する血管合併症は、糖尿病患者の最も深刻な合併症となっている。糖尿病は、血小板凝集、凝固反応、血管収縮の増加を伴う多様な血管内皮機能障害を引き起こし、これらはすべて動脈硬化性イベントの発症と関連していると考えられている。最近の研究により、血管内皮機能の調節における凝固因子の関与が示唆された。活性化血液凝固第 X 因子 (FXa) は凝固カスケードにおいて中心的な役割を果たすが、プロテアーゼ活性化受容体 (PAR) のサブタイプの中の主に PAR2 の活性化を通じて血管機能の調整にも関与している。本研究では、FXa の直接的な阻害剤であるリバーロキサバンによる FXa-PAR2 シグナルの阻害が、ストレプトゾトシンにより糖尿病を誘発させたマウスにおける血管内皮機能障害を軽減するかどうかを検討した。糖尿病の誘発は、野生型 (WT) マウスの大動脈における PAR2 の発現を有意に増加させた ($P < 0.05$)。糖尿病 WT マウスにリバーロキサバン (10mg / kg / 日) を 3 週間投与することで、血糖値の変化は認められないものの、非投与群と比較して、アセチルコリン依存性血管弛緩反応によって評価される内皮機能障害が減弱した ($P < 0.001$)。さらに、リバーロキサバンは、大動脈における eNOS^{Ser1177} リン酸化を促進した ($P < 0.001$)。一方、糖尿病を誘導した PAR2 欠損 (PAR2^{-/-}) マウスは、非糖尿病 PAR2^{-/-} マウスと比較して、大動脈における血管内皮機能および eNOS^{Ser1177} のリン酸化に影響は認められなかった。FXa または PAR2 アゴニストは、WT マウスから得られた大動脈リングの血管内皮機能を有意に障害したが、PAR2^{-/-} マウスの大動脈リングにおける内皮機能においては障害を引き起こさなかった。ウェスタンブロット法によ

様式(8)

り FXa は、JNK のリン酸化を促進させ ($P < 0.01$)、ヒト冠動脈内皮細胞 (HCAEC) を用いた実験でも eNOS^{Ser1177} のリン酸化を低減した ($P < 0.05$)。WT マウス大動脈リングにおける FXa 誘発性内皮機能障害 ($P < 0.001$) および HCAEC における eNOS^{Ser1177} リン酸化障害 ($P < 0.05$) は、JNK 阻害剤によって部分的に改善された。以上から、我々の研究結果は、リバーロキサバンは糖尿病誘発性内皮機能障害を改善すると共に、FXa-PAR2 シグナルが、この疾患病態の潜在的な治療対象となることを示唆している。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1462 号	氏名	Pham Tran Phuong
審査委員	主査 赤池 雅史 副査 秦 広樹 副査 松久 宗英		

題目 Rivaroxaban, a specific FXa inhibitor, improved endothelium-dependent relaxation of aortic segments in diabetic mice

(特異的活性化第 X 因子阻害薬であるリバーロキサバンは、糖尿病マウス大動脈の血管内皮依存性弛緩反応を改善した)

著者 Phuong Tran Pham, Daiju Fukuda, Shusuke Yagi, Kenya Kusunose, Hirotsugu Yamada, Takeshi Soeki, Michio Shimabukuro, Masataka Sata

令和元年 8 月 1 日発行 Scientific Reports 第 9 巻第 1 号 11206 に発表済

(主任教授 佐田政隆)

要旨 活性化第 X 因子 (activated factor X, FXa) は、凝固カスケードにおいて中心的役割を担うが、プロテアーゼ活性化受容体 2 (protease activated receptor 2, PAR2) を介して様々な細胞反応を生じさせることが知られている。リバーロキサバンは、非弁膜症性心房細動患者の心原性脳塞栓症の発症抑制のために開発された FXa 阻害薬である。最近の臨床研究では、リバーロキサバンが冠動脈疾患患者の心血管イベントを減少させることが報告されたが、その血管保護効果の機序は不明である。

申請者らは、8 週齢の野生型ならびに PAR2^{-/-}マウスにストレプトゾトシン (180mg/kg) で糖尿病を誘導したうえで、リバーロキサバン (10mg/kg/日) を投与し、大動脈の血管内皮依存性弛緩反応を調べた。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) リバーロキサバンは血糖値に影響しなかったが、高血糖によって障害された内皮依存性弛緩反応と内皮型一酸化窒素合成酵素 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) のセリン 1177 部位 (eNOS^{ser1177}) でのリン酸化を改善した。
- 2) PAR2^{-/-}マウスにおいては、糖尿病の誘発は内皮依存性弛緩反応ならびに eNOS^{ser1177} リン酸化に影響を与えなかった。
- 3) FXa または特異的 PAR2 アゴニストは、野生型マウス由来大動脈の内皮依存性弛緩反応を有意に障害したが、PAR2^{-/-}マウス由来大動脈には影響しなかった。
- 4) FXa によって誘導される内皮機能障害およびヒト冠動脈内皮細胞における eNOS^{ser1177} リン酸化低下は、JNK 阻害薬によって部分的に改善した。

以上の結果から、リバーロキサバンが FXa-PAR2 シグナルを阻害することで、糖尿病マウスの血管内皮機能障害を改善することが示された。本研究は、糖尿病大血管合併症予防法の開発に寄与すると考えられ、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。