

論 文 内 容 要 旨

題目 Ticagrelor, a P2Y12 antagonist, attenuates vascular dysfunction and inhibits atherogenesis in apolipoprotein-E-deficient mice

(P2Y12 阻害薬チカグレロールはアポリポ蛋白 E 欠損マウスの血管障害を軽減して動脈硬化形成を抑制する)

著者 Byambasuren Ganbaatar, Daiju Fukuda, Hotimah Masdan Salim, Sachiko Nishimoto, Kimie Tanaka, Yasutomi Higashikuni, Yoichiro Hirata, Shusuke Yagi, Takeshi Soeki, Masataka Sata

平成 30 年 08 月 01 日発行 Atherosclerosis 誌 第 275 巻  
124 ページから 132 ページに発表済

内容要旨

背景：

急性冠症候群 (ACS) 患者および経皮的冠動脈形成術を受けた患者の治療に、アスピリンと P2Y12 阻害薬の組み合わせが広く利用されている。チカグレロールは、肝臓での代謝を必要としない最初の可逆的経口 P2Y12 阻害薬である。臨床研究においてチカグレロールは、ACS または心筋梗塞の既往歴のある患者の血管イベントを減少させることが報告されている。最近の研究では、血小板だけでなく内皮細胞を含む血管細胞における P2Y12 の発現が明らかとなり、P2Y12 が動脈硬化の発症に深く関与していることが示唆された。本研究では、チカグレロールがアポリポ蛋白 E (ApoE) 欠損マウスの血管機能障害を軽減し、動脈硬化の発症を抑制するかどうかを検討した。

方法と結果：

雄性 ApoE 欠損マウスに対し、8 週齢から 0.1%チカグレロール (120 mg/kg/日) を添加した西洋食 (WTD) を 20 週間、又は 8 週間投与した。無治療の ApoE 欠損マウスをコントロール群とした。チカグレロール 20 週間投与群では、コントロール群と比較し、ズダン IV 染色で解析した大動脈弓部の動脈硬化病変を有意に減少させた ( $P < 0.05$ )。チカグレロール 8 週間投与群において、アセチルコリン依存性血管拡張反応を調べた結果、マウス大動脈における内皮機能障害を軽減させることが分かった ( $P < 0.01$ )。また RT-PCR 法の結果から、チカグレロールは腹部大動脈での MCP-1 および ICAM-1 などの炎症性分子の発現を低下させ

## 様式(8)

ることが示された ( $P < 0.05$ )。大動脈基部の動脈硬化病変の組織学的解析では、チカグレロールが、接着分子の発現、マクロファージの集簇、および脂質沈着を軽減することが分かった。ウェスタンブロッティング法の結果から、チカグレロールは、大動脈における JNK のリン酸化を有意に減少させた ( $P < 0.05$ )。野生型マウスの大動脈リング標本を用いた実験では、チカグレロールと JNK 阻害薬は、アデノシン二リン酸 (ADP) によって損なわれた内皮依存性血管拡張機能を改善した。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) においてチカグレロールは、ADP により促進された炎症性分子の発現を有意に低下させた ( $P < 0.001$ )。さらに、ADP が誘導する JNK の活性化も阻害した ( $P < 0.05$ )。

### 結論：

我々の研究結果は、チカグレロールが ApoE 欠損マウスの大動脈硬化病変の発症を抑制することを明らかにした。また内皮細胞における ADP を介した P2Y12 シグナル伝達は、JNK 経路を介した炎症性分子の発現と内皮機能障害の発症に関与することが示唆された。これらは、昨今の臨床研究における、チカグレロールの血管機能改善効果を部分的に裏付けるものである。血小板に依存しない P2Y12 の効果に関する研究は、動脈硬化症に対する理解を深め、より効果的な治療戦略を提供するものと期待する。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1436</b> 号	氏名	Byambasuren Ganbaatar
審査委員	主査 赤池 雅史 副査 安倍 正博 副査 松久 宗英		

題目 Ticagrelor, a P2Y12 antagonist, attenuates vascular dysfunction and inhibits atherogenesis in apolipoprotein-E-deficient mice

(P2Y12 阻害薬チカグレロールはアポリポ蛋白 E 欠損マウスの血管障害を軽減して動脈硬化形成を抑制する)

著者 Byambasuren Ganbaatar, Daiju Fukuda, Hotimah Masdan Salim, Sachiko Nishimoto, Kimie Tanaka, Yasutomi Higashikuni, Yoichiro Hirata, Shusuke Yagi, Takeshi Soeki, Masataka Sata  
 平成 30 年 8 月 1 日発行 Atherosclerosis 誌 第 275 巻  
 124 ページから 132 ページに発表済  
 (主任教授 佐田政隆)

要旨 急性冠症候群患者および経皮的冠動脈形成術を受けた患者に、アスピリンと P2Y12 阻害薬の二重抗血小板療法が広く使用されている。臨床研究においてチカグレロールは、急性冠症候群患者または心筋梗塞の既往歴のある患者の心血管イベントを減少させることが報告されている。そこで、申請者らは、チカグレロールの抗動脈硬化作用とその作用機序を検討した。

雄性 ApoE 欠損マウスに対し、8 週齢から 0.1%チカグレロール (約 120 mg/kg/日) を添加した西洋型食餌を 20 週間投与して動脈硬化病変を定量化した。また、同様に、チカグレロールを 8

週齢から8週間投与し、内皮依存性弛緩反応を評価した。ヒト臍帯静脈内皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) を用いて、アデノシン二リン酸 (adenosine diphosphate, ADP) とチカグレロールの影響を検討した。

得られた結果は以下の通りである。

- (1) チカグレロールは、28週齢における大動脈の動脈硬化病変を有意に減少させた ( $p < 0.05$ )。
- (2) チカグレロールは16週齢における接着分子の発現、マクロファージの集簇および脂質沈着を軽減した。また、チカグレロールは内皮機能障害を軽減させ ( $p < 0.01$ )、monocyte chemotactic protein-1 および intercellular adhesion molecule-1 などの炎症性分子の発現を低下させた ( $p < 0.05$ )。チカグレロールは、大動脈における c-Jun N-terminal kinase (JNK) のリン酸化を有意に減少させた ( $p < 0.05$ )。
- (3) 野生型マウスの大動脈リング標本を用いた実験では、チカグレロールと JNK 阻害薬は、ADP によって障害された内皮依存性血管弛緩反応を改善した。
- (4) HUVECs において ADP により誘導された炎症性分子の発現や JNK の活性化をチカグレロールは阻害した ( $p < 0.05$ )。

以上の結果から、チカグレロールは、ADP による JNK 経路を介した炎症性分子の発現と内皮機能障害を軽減することで ApoE 欠損マウスの動脈硬化を抑制することが明らかになった。本研究は、チカグレロールの抗動脈硬化作用の機序を明らかにしたものであり、その臨床的意義は大きく、学位授与に値すると判定した。