

論 文 内 容 要 旨

題目 Activated Factor X Signaling Pathway via Protease-Activated Receptor 2 is a Novel Therapeutic Target for Preventing Atrial Fibrillation

(プロテアーゼ活性化型受容体2を介した活性化凝固第X因子シグナル経路は心房細動予防のための新しい治療標的である)

著者 Tomomi Matsuura, Takeshi Soeki, Daiju Fukuda, Etsuko Uematsu, Takeshi Tobiume, Tomoya Hara, Kenya Kusunose, Takayuki Ise, Koji Yamaguchi, Shusuke Yagi, Hirotsugu Yamada, Tetsuzo Wakatsuki, Masataka Sata

令和3年発行 Circulation Journal 誌に掲載予定

内容要旨

【目的】 活性化型血液凝固 X 因子 (FXa) は、プロテアーゼ活性化型受容体 2 (PAR2) を介した慢性炎症機構に関与しているが、心房細動の発生においても重要な役割を果たしている可能性がある。本研究では、1) PAR2 シグナルが炎症を惹起することで心房細動の発生に関与する、2) 経口 FXa 阻害薬であり PAR2 のリガンドでもあるリバーロキサバンが心房の炎症を抑制し心房細動の発症を抑制するとの仮説をたて、検証を行った。

【方法・結果】 実験 1 では、PAR2 欠損マウスおよび野生型マウスに浸透圧ミニポンプを用いてアンジオテンシン II を 2 週間投与し、対照群との比較を行った。実験 2 では、事前に 8 時間の心房高頻度ペーシングが施行された自然高血圧ラットに、リバーロキサバン (2400 mg/kg 餌/日) の経口投与を行い、ワルファリン (0.2 mg/kg/日) 経口投与群、対照群との比較を行った。それぞれの実験において、心房リモデリングおよび心房線維化について検討した。その結果、実験 1 では、アンジオテンシン II 投与後、PAR2 欠損マウスでは野生型マウスに比べて心房細動誘発率は低く、心房における collagen1 および collagen3 の mRNA の発現が抑制されていた。実験 2 では、心房高頻度ペーシングによって炎症性バイオマーカー (TNF- α , MCP-1, TGF- β) や線維化に関与するバイオマーカー (collagen1, collagen3) の発現が増加していたが、リバーロキサバン投与群では、ワルファリン投与群に比べてこれらの発現が有意に抑制されていた。

様式(8)

また、リバーロキサバン投与群では、ワルファリン投与群および対照群に比べて心房細動誘発率が有意に低かった。3か月間の長期投与後の組織学的な検討においても、リバーロキサバン投与群ではワルファリン投与群および対照群に比べて心房の線維化が有意に抑制されていた。

【結論】 アンジオテンシンⅡを投与された PAR2 欠損マウスでは野生型マウスに比べて心房細動誘発率は低く、線維化に関するバイオマーカー発現は抑制されていた。また FXa 阻害薬であるリバーロキサバンの投与により、自然高血圧ラットの心房における炎症および線維化が抑制され、心房細動の誘発性も低下していた。リバーロキサバンは FXa 経路を阻害し、心房の炎症反応と線維化を抑制することで心房細動の発症予防に役立つ可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1497 号	氏名	松浦 朋美
審査委員	主査： 池田 康将 副査： 赤池 雅史 副査： 秦 広樹		

題目 Activated Factor X Signaling Pathway via Protease-Activated Receptor 2 is a Novel Therapeutic Target for Preventing Atrial Fibrillation
 (プロテアーゼ活性化型受容体2を介した活性化凝固第X因子シグナル経路は心房細動予防のための新しい治療標的である)

著者 Tomomi Matsuura, Takeshi Soeki, Daiju Fukuda, Etsuko Uematsu, Takeshi Tobiume, Tomoya Hara, Kenya Kusunose, Takayuki Ise, Koji Yamaguchi, Shusuke Yagi, Hirotsugu Yamada, Tetsuzo Wakatsuki, Masataka Sata
 令和3年発行 Circulation Journal に掲載予定
 (主任教授 佐田政隆)

要旨 血液凝固因子である活性化凝固第X因子 (Activated Factor X (FXa)) は、Protease-Activated Receptor 2 (PAR2) を介して慢性炎症に関与していることが報告されている。一方、慢性炎症が心房細動の病態に重要であることも知られている。そこで、申請者らはFXa-PAR2 シグナル経路の心房細動発生への関与を検討した。

実験1では、PAR2欠損マウスおよび野生型マウスにアンジオテンシンIIを2週間投与し、電気的心房細動誘発を行った。実験2では、高血圧自然発症ラットに8時間の心房高頻度ペーシングを施行後、媒体もしくは、ワルファリン、リバーロキサバンを2週間経口投与し、電気的心房細動誘発を行った。さらに、3ヵ月

投与を継続して、心房の線維化を組織学的に評価した。

得られた結果は以下の通りである。

- 1) 実験 1 では、アンジオテンシン II 投与後、野生型マウスでは 71% (5/7 匹) に心房細動が誘発されたが、PAR2 欠損マウスでは誘発されなかった (0/6 匹)。
- 2) アンジオテンシン II 投与によって、心房における線維化に関与するバイオマーカーの発現が亢進し、線維化が認められたが、PAR2 欠損マウスでは有意に抑制されていた。
- 3) 実験 2 では、リバーロキサバンは心房細動誘発率を有意に低下させた。
- 4) 炎症や線維化に関与する遺伝子発現は、リバーロキサバンによって有意に抑制された。
- 5) 心房線維化をリバーロキサバンは有意に抑制した。

以上の結果から、FXa-PAR2 シグナル経路は心房線維化を促進し、心房細動の易発症につながるということが明らかとなった。また、FXa 阻害薬リバーロキサバンが心房細動の誘発性を低下させ、心房の炎症と線維化を抑制することが示された。本研究は、FXa-PAR2 シグナル経路が心房細動の治療標的となることを初めて示したものであり、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。