

氏 名	関 要
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第 1373 号
学位授与の日付	平成 30 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 3 条第 1 項第 3 号に該当
学位申請論文タイトル及び掲載誌	
Demeanor of rivaroxaban in activated/inactivated FXa.	
凝固第 X 因子活性時 / 非活性時における Rivaroxaban の振る舞い	
Journal of Pharmacological Sciences 2017 年 2 月 16 日掲載受理	
学位審査委員 (主査) 教授 岡田 浩一	
(副査) 教授 中村 裕一、教授 山本 晃士、准教授 淡路 健雄	

論文内容の要旨

【目的】

循環器疾患治療における凝固活性制御は、もはや加療の中心的存在となった。非ビタミン K 拮抗経口抗凝固薬 (Non vitamin K Oral AntiCoagulants; NOAC) のターゲットの 1 つである活性型第 X 因子(FXa)は凝固カスケードの外因、内因系の合流部に位置し、凝固制御の key factor である。さらにプロテアーゼ活性型受容体(PARs)を介し、炎症を惹起するリガンドでもあることが知られている。そのため、FXa 直接阻害薬である Rivaroxaban は抗凝固、抗炎症両面の効果から、内皮障害の進展を抑えることが期待される。一方で凝固非活性時の内皮細胞に対する直接的な影響は不明であり、これを明らかにする。

【方法】

Semi confluence に達したヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)に各種濃度(10-2000 nM)の rivaroxaban を添加して 24 時間刺激を与えた。次に 50, 100 nM の FXa と Rivaroxaban 刺激の組み合わせを 4, 10, 24 時間施行し、上清と細胞を回収し、ELISA 並びに qPCR と DNA microarray を実施した。

【結果】

FXa 刺激は、HUVEC の PAR-1, PAR-2 の発現を有意に上昇させた。Rivaroxaban はその上昇を抑制した。一方、各種濃度の Rivaroxaban 単独刺激において、有意な増減を示した遺伝子は認めなかった。次に FXa 刺激による炎症系遺伝子の時間的変化を検証した。刺激後 4 時間時に炎症性サイトカイン(MCP-1, ICAM-1, IL-8)が有意に上昇した。そこで MCP-1 をマーカーとして FXa の遺伝子活性と分子活性の時間的推移を検証した。MCP-1 の発現は、刺激後 4 時間で最大を示し、分子活性は、時間経過と共に MCP-1 濃度が上昇し、24 時間で最大を示した。いずれの場合も FXa による上昇を Rivaroxaban が抑制した。

【結論】

Rivaroxaban は凝固非活性時に、炎症性サイトカインを含む各種遺伝子の発現を惹起せず、凝固活性時には抗凝固、抗炎症の両面から内皮障害の進展を抑えると考えた。