動脈硬化抑制に向けた直接経口抗凝固薬の可能性

田中 君枝¹, 福田 大受², 佐田 政隆³

要 旨：冠動脈の動脈硬化プラークが破綻すると血栓が形成され、急激な管腔閉塞により心筋梗塞や不安定狭心症の原因となる。血栓形成には、血小板と血液凝固系の両方が関与する。血液凝固因子は、血管構成細胞のプロテアーゼ活性型受容体の活性化を介して血管の炎症にも関与する。最近の臨床試験で直接経口抗凝固薬は、抗血小板薬との併用により動脈硬化疾患の二次予防に有効であった。この効果には抗炎症作用も寄与している可能性がある。(J Jpn Coll Angiol 2020; 60: 171-179)

Key words: atherosclerosis, activated coagulation factor X (FXa), thrombin, direct oral anticoagulants (DOACs), rivaroxaban

受付：2020年7月2日 受理：2020年7月29日 公開：2020年10月10日

はじめに

心筋梗塞や不安定狭心症などの急性冠症候群は、動脈硬化病変の破綻に伴う血栓形成により生じる。動脈硬化病変ではプラーク内のマクロファージや平滑筋細胞が、凝固反応の開始因子である組織因子 (tissue factor, TF) を過剰発現している。また、大きな脂質コアを持つプラークでは細胞外基質にもTF発現を認め、血液凝固系が活性化している^{1,2)}。プラーク破綻により露出した内皮下組織に血小板が接着して凝集し血小板血栓が形成され、血管内腔が狭小化し血流が停滞すると、血液凝固因子が活性化され、最終的にフィブリノゲンからフィブリンが産生され、赤血球が凝集して赤色血栓となる。血液凝固の過程で活性化される活性化凝固第X因子 (FXa) やトロンビンは、プロテアーゼ活性型受容体 (protease-activated receptor, PAR) を活性化し、炎症にも関連すると考えられている。近年、新しい抗凝固薬として使用されている直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulants, DOACs) の一つであるリバーロキサバンは、FXa阻害薬である。本稿では、動脈硬化と血液凝固系の関連についての基礎的研究および、将来的な治療標的としての可能性について述べる。

1. 動脈硬化プラーク破綻と血栓形成

プラーク破綻は「破裂」と「びらん」に大別される³⁾。プラーク破裂は、脂質コアが大きく線維性被膜が薄く、マクロファージやTリンパ球などの炎症細胞の浸潤を伴う“不安定プラーク”に生じる。一方、プラークびらんは、被膜の浅い傷害で、破綻が脂質コアに達しないものを指し、通常、脂質沈着や炎症細胞浸潤に乏しく、血管平滑筋細胞とプロテオグリカンに富んだプラークに多く認められる³⁾。プラーク破裂やびらんが生じた部位では、血管の恒常性を維持する血管内皮細胞の機能的障害や脱落が生じており、血管内皮細胞の産生する一酸化窒素 (nitric oxide, NO) やプロスタサイクリン、トロンボモジュリンなど抗凝固作用を持つ因子が減少し、血小板の凝集および活性化が生じる。血管内皮細胞の脱落により内皮下組織が露出すると、そこに血液中のフォンウィレブランド因子 (von Willebrand factor, VWF) が結合する。血小板は、血小板膜受容体である血小板膜糖蛋白 (glycoprotein, GP) Ib/IX/Vを介してVWFや細胞外マトリックスと結合し、血管壁と接着する。活性化された血小板はGP IIb/IIIaを介して血管壁や血小板間に強固に結合し、アデノシン2リン酸 (adenosine diphosphate, ADP) やトロンボキサンA₂ (thromboxane A₂, TXA₂)、セロトニンを放出し、オートクリンやパラクリン作用で血小板をさらに活性化して凝集させる⁴⁾。このようにして血小板血栓 (白色血栓) が形成されると血管内腔が狭小化し、血流が停滞する。血流が停滞すると血管損傷部位に露出されたTFに活性化凝固第VII因子 (FVIIa) が結合して複合体を形成し、凝固第X因子が活性化され

¹ 東京大学保健・健康推進本部

² 徳島大学大学院医歯薬学研究部心臓血管病態医学

³ 徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学

doi: 10.7133/jca.20-00031

てFXaとなり、プロトロンビンを活性化してトロンビンを形成する。トロンビンは、血小板や、凝固第IX因子の補助因子である凝固第VIII因子や、凝固第X因子の補助因子である凝固第V因子を活性化する。これらの凝固因子の活性化によりトロンビン産生もさらに増強され、フィブリノゲンからフィブリンが産生され、赤血球が凝集して赤色血栓となる。血栓の成長過程には、トロンビンや活性化第XII因子により活性化された内因性凝固因子（凝固第XI因子、凝固第IX因子）による凝固第X因子の活性化も関与している（Fig. 1）⁴⁾。

2. プロテアーゼ活性型受容体（PAR）

血液凝固因子はタンパク質やポリペプチドを加水分解するプロテアーゼである。PARはGタンパク質共役受容体（G protein-coupled receptor, GPCR）に属する受容体であり、プロテアーゼによりN末端の特定の配列が切断され、新しく形成されたN末端配列がテザーリガンドとして細胞外ループ2（extracellular loop 2, ECL2）の保存領域に結合して活性化される。活性化したPARはG α およびG $\beta\gamma$ のサブユニットから成るGタンパク質のG α サブユニットのグアニンをグアノシン二リン酸（guanosine diphosphate, GDP）からグアノシン三リン酸（guanosine triphosphate, GTP）に交換することでG $\beta\gamma$ サブユニットを分離し、下流のシグナル伝達を活性化する（Fig. 2）⁵⁾。プロテアーゼに切断される配列により、Gタンパク質以

降のシグナル伝達経路は、組織や細胞により異なる。リガンドにより、特定のG α タンパク質が活性化され、その下流のシグナル伝達により、mitogen-activated protein kinase（MAPK）やRas, nuclear factor -kappa B（NF- κ B）など異なるタンパク質が産生され、異なる細胞機能を生じる。G $\beta\gamma$ サブユニットは、G α サブユニットに結合して抑制的に作用する。一方、プロテアーゼにより別の部位が切断されると受容体の機能が破壊され細胞内のシグナル伝達が起こらなくなる（Fig. 2）⁵⁾。

PARにはPAR-1からPAR-4まで4種類あるが、ヒトの血小板にはPAR-1, PAR-3, PAR-4が発現しているが、マウスやラットの血小板ではPAR-1は発現していないなど、動物種による違いがある^{5,6)}。トロンビンはPAR-1, PAR-3およびPAR-4を活性化する。PAR-2には作用しないが、高濃度ではPAR-2も活性化させると報告されている⁷⁾。FXaは主にPAR-2を活性化する。PAR-1は活性化プロテインCやマトリックスメタロプロテアーゼ（matrix metalloproteinase, MMP）および一部はFXaによっても活性化され、PAR-2はトリプシンや肥満細胞から放出されるトリプターゼによっても活性化される（Fig. 2）^{5,6)}。

3. トロンビンの多面的作用

DOACsにはトロンビン阻害薬とFXa阻害薬がある。凝固第X因子（FX）は、内因系、外因系凝固カスケー

Figure 1 Thrombus formation at the site of atherosclerotic plaque rupture

At the site of atherosclerotic plaque rupture or erosion, endothelial layer is detached and, subendothelial tissue is exposed to blood flow. Platelets adhere and aggregate to form platelet thrombus. Blood coagulation cascade is activated with abundant tissue factor (TF) expressed by macrophages and smooth muscle cells. Blood flow stagnate disturbed by platelet thrombus leads to progression of thrombus with activated coagulation factors.

Figure 2 Proteases which activate PARs and G protein-coupled signaling induced by PAR activation

PAR is activated by a tethered ligand (shown in red in the Figure) after proteolytic cleavage of N-terminus of PAR. Then, a specific $G\alpha$ protein activates downstream signaling, proteins such as phospholipase $C\beta$ ($PLC\beta$) which mobilizes calcium, mitogen-activated protein kinase (AMPK), Ras and nuclear factor-kappa B ($NF-\kappa B$). $G\alpha i$ inhibits activation of adenylate cyclase. In contrast, $G\beta\gamma$ functions as a negative regulator when bound to the $G\alpha$. $G\beta\gamma$ interacts with other proteins after PAR activation and G protein separation, thereby activating or inhibiting signaling. PARs are activated by several proteases. PAR-1 is activated by thrombin, matrix metalloproteinases (MMPs), activated protein C (aPC), trypsin and others. PAR-1 is also partially activated by FXa. PAR-2 is activated by FXa, trypsin, tryptase and some other proteases. Rho-GFEs, Rho-Guanine nucleotide exchange factors. Created with reference to Reference 5) and 6).

ドの結合部分の重要な因子であり、トロンビン（凝固第II因子）の産生をコントロールしている。一分子のFXの活性化は1000分子のトロンビンの産生に繋がる⁸⁾。トロンビンは血液凝固の最終段階でフィブリノゲンをフィブリンに変化させる他、PAR-1, PAR-3, PAR-4（マウスではPAR-3とPAR-4）を介して傷害部位の血小板を活性化させる^{5,6)}。また、凝固系のポジティブフィードバックとして凝固第V因子, VIII因子, XI因子を活性化させる。一方トロンビンは、トロンボモジュリンと結合しプロテインCを活性化させるなど抗凝固作用も持つ。その他、PARを介して血管内皮細胞にも作用し、成長因子やサイトカイン、接着分子の産生を増強させる。トロンビンは、細胞-細胞間および細胞-細胞外マトリックスの結合と細胞内収縮力の変化の結果として細胞と細胞の間に間隙を生じさせ血管透過性を亢進させる⁹⁾。また、p38-MAPKの活性化を介した細胞骨格のアクチンに結合するカルデスモンのリン酸化によっても、内皮細胞の血管透過性を亢進させる⁹⁾。血管平滑筋細胞のサイトカイン産生増加や、血管平滑筋細胞および線維芽細胞を増殖させる作用も持つ⁸⁾。

4. PARと血管の炎症

PARは、心血管系の細胞では血管内皮細胞、血管平滑

筋細胞、線維芽細胞ならびに心筋細胞や、動脈硬化病変のマクロファージに発現している。トロンビン, FXa, FVIIaなどの凝固因子はPARを介して出血、血管のバリア機能、血管緊張、恒常性、細胞接着、炎症反応を調節する（Fig. 3）¹⁰⁾。血管内皮細胞のPARの活性化により、vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), E-セレクトリンなどの接着分子の発現が誘導される。とくにPAR-1は、血管透過性を調節し、補体や抗体などの高分子タンパクの血管外漏出に関与する。PAR-4は血管内の白血球を遊走させる。マクロファージのPAR-2は活性化により、IL-8などの炎症性サイトカインの発現を誘導し炎症に関与する⁵⁾。Tumor necrosis factor (TNF)- α などの炎症性メディエーターは、血管内皮細胞のPAR-2発現を調節する。大動脈などの大血管の血管内皮細胞のPAR-2活性化は、NO依存性血管拡張を生じさせると報告されている。一方、冠動脈、腸間膜動脈、胃小動脈などにおけるPAR-2活性化による弛緩反応は、血管内皮由来過分極因子 (endothelium-derived hyperpolarizing factor, EDHF) を介して生じる¹¹⁾。In vivoにおいてPAR-2活性化ペプチドあるいはトリプシンを投与すると強い血圧低下が見られ、この効果は、NO合成阻害薬前処置ではわずかしこ抑制されない

Figure 3 Blood coagulation system and inflammation

Coagulation cascade activation leads to cleavage of fibrinogen into fibrin and platelet activation that can contribute to thrombus formation. Activated platelets and fibrin degradation products can also enhance inflammation. Additionally, coagulation proteases can activate cells via various protease-activated receptors (PARs) to produce inflammatory mediators. Rivaroxaban might attenuate inflammation by inhibiting FXa and downstream signal transduction. Created with reference to Reference 10).

が、EDHF経路を遮断すると完全に阻止される。これより、PAR-2活性化による循環調節には細い血管におけるEDHF依存性弛緩反応がより重要であると考えられる。一方、血管平滑筋に存在するPAR-2は収縮・弛緩にはほとんど関与しないが、FVIIaまたはFXaによる平滑筋細胞の増殖や遊走を媒介しているとの報告がある¹¹⁾。

5. PARと心リモデリング

ヒトの末期心不全の心筋ではPAR-1の発現が増加している。PAR-1欠損マウスと野生型マウスを用いて虚血/再灌流モデルを作製し2週間後に心臓を比較すると、PAR-1欠損マウスでは心拡大と心収縮力低下が抑制されていたが、梗塞領域の大きさは野生型マウスと違いは認めなかった。心筋特異的にPAR-1発現を増強させたマウスでは、10週齢で遠心性心肥大（心腔は拡大しているが壁厚は保たれている）と心収縮力低下を認めた。さらに、心筋特異的PAR-1過剰発現マウスと心筋特異的TF遺伝子抑制マウスを掛け合わせた心筋特異的PAR-1過剰発現・TF欠損マウスでは、遠心性心肥大は抑制された。これより、凝固因子により活性化される心筋のPAR-1が病的な心リモデリングに重要な役割を果たしている可能性が示された¹²⁾。

また、心筋特異的にPAR-2を過剰発現させたマウスを12月齢で野生型マウスと比較したところ、心肥大と心収縮力低下、心不全および間質線維化を認め、心組織でのinterleukin (IL)-6とmonocyte chemoattractant protein (MCP)-1の発現が増加していた。PAR-2欠損マウスの左冠動脈を結紮した虚血モデルでは、術後24時間では

PAR-2を欠損していないマウスと比べ虚血による心機能低下に差は認めなかったが、4週後には、PAR-2を欠損していないマウスの方が著明な心拡大と心機能低下、残存心筋の肥大を認めた。以上より、心筋のPAR-2とそれにより誘導される炎症も病的な心リモデリングに関与すると考えられる¹³⁾。

6. PARと動脈硬化病変

われわれは、アポリポプロテインE (apolipoprotein E, ApoE) 欠損マウスを用いて、FXaおよびPAR-2が炎症と動脈硬化病変に及ぼす影響を検討した。8週齢のApoE欠損マウスの大動脈では、野生型マウスと比べ、PAR-1とPAR-2の遺伝子発現が増加していたが、PAR-3とPAR-4発現に相違は認めなかった。ApoE欠損マウスに、8週齢から20週間、リバーロキサバン5 mg/Kg/日を西洋型食餌に混ぜて投与し、対照群として、ApoE欠損マウスに西洋型食餌のみ投与した群と比較した。血漿中リバーロキサバン濃度は $28.5 \pm 2.6 \mu\text{g/L}$ であり、臨床で使用される範囲内の低用量であった。リバーロキサバンによって、20週後に大動脈基部の動脈硬化病変の大きさと脂質沈着が抑制された (Fig. 4)。リバーロキサバン投与群の動脈硬化病変では、MMP-9やTNF- α 等の炎症性サイトカインの遺伝子発現が減少していた。また、in vitro実験で、マウスの腹腔から採取したマクロファージおよびTNF- α を前投与したマウスマクロファージ細胞株RAW 264.7を培養し、FXaを添加したところ、IL-1 β やTNF- α 等の炎症性サイトカインが増加し、これはリバーロキサバン投与で抑制された。以上より、リバーロキサ

Figure 4 Effects of rivaroxaban on atherosclerotic lesion formation and lipid deposition in plaques

A, Result of en face Sudan IV staining of the aortic arch showed that the Riv (rivaroxaban)-treated group had less atherosclerotic lesions compared with the control group. (Bar: 1 mm). **B**, Results of Oil red O staining in atherosclerotic plaques in the aortic root. Riv reduced lipid deposition compared with the control group in plaques. Arrows indicates positive signals. (Bar: 100 μ m for upper panels, 10 μ m for lower panels). (Control group n=12, Riv group n=19) * P <0.05 and ** P <0.01. All values are mean $\pm$ SEM. All figures are cited from Reference 14) with permission.

バンによるFXaの阻害が、マクロファージによる炎症性サイトカイン産生を低下させ、結果として動脈硬化病変形成を抑制することが示唆された¹⁴⁾。

マクロファージのPAR-2を介したFXaの作用をさらに検討するため、PAR-2欠損マウスとApoE欠損マウスを掛け合わせ、PAR-2・ApoE二重欠損マウスを作製した。8週齢の雄のPAR-2・ApoE二重欠損マウスに西洋型食餌を投与して20週後に観察したところ、ApoE単独欠損マウスに比べ、血糖値や血中脂質には差がなかったが、大動脈の動脈硬化病変は有意に小さく、マクロファージ集積やIL-1 β 等の炎症性サイトカインの遺伝子発現も抑制されていた。次に、8週齢の雄のApoE欠損マウスにPAR-2・ApoE二重欠損マウスから骨髓移植を行い、血球系細胞のみPAR-2・ApoE二重欠損であるApoE欠損マウスを作製した。西洋型食餌を投与して20週後に観察したところ、通常のApoE欠損マウスに比べ、大動脈の動脈硬化病変の大きさおよびマクロファージ集積や炎症性サイトカインの発現が抑制されていた (**Fig. 5**)。また、ヒトでは、待機経皮冠動脈インターベンションを施行された患者 (n=32, 男性63%, 69.6 $\pm$ 1.1歳) の血漿中のFXa濃度は、男性であることやHbA1c等の冠動脈危険因子とは独立し、Gensiniスコアで評価した冠動脈重症度や血管内超音波検査で計測したプラーク容積と

正の相関を認めた。以上より、PAR-2を介したシグナル伝達は、マクロファージを活性化し、ApoE欠損マウスの動脈硬化病変形成を増加させると考えられ、この経路は、ヒトの冠動脈病変形成にも関与していると考えられた¹⁵⁾。

PAR-2は、機械的血管傷害後の新生内膜形成にも関与する可能性がある。7週齢の雄の野生型マウスの大腿動脈にワイヤーを挿入することで血管過拡張と内膜剝離を生じさせ、ヒトのバルーン血管形成術を模した機械的血管傷害モデルを作製した¹⁶⁾。術後よりリバーロキサバン5 mg/Kg/日を食餌に混ぜて投与し、7日後および4週後に大腿動脈を採取して観察した。機械的血管傷害7日後の大腿動脈では、正常血管と比較しPAR-1およびPAR-2の発現が増加していたが、PAR-3とPAR-4の発現に差は認めなかった。リバーロキサバン投与は、マウスの体重や血圧、血糖値や血中脂質には影響を及ぼさなかった。傷害後4週の大腿動脈では、リバーロキサバン投与によって新生内膜形成が抑制されていた (**Fig. 6**)。傷害後7日の大腿動脈では、リバーロキサバン投与群でマクロファージの病変への集積が抑制され、MCP-1, IL-1 β , TNF- α などの炎症性サイトカインの発現も抑制されていた。In vitro実験では、ラットの血管平滑筋細胞を採取して培養してFXaを添加し、スクラッチアッセイお

Figure 5 Role of protease-activated receptor (PAR-2) in hematopoietic cells in atherosclerotic lesion formation

A, En face Sudan IV staining of the aortic arch demonstrated that hematopoietic deletion of PAR-2 in apolipoprotein E-deficient ($ApoE^{-/-}$) mice reduced atherosclerotic lesion progression in the aortic arch compared with the control BM chimeric mice ($n=9-10$). **B**, En face Sudan IV staining of the aortic arch demonstrated that hematopoietic restoration of PAR-2 in $PAR-2^{-/-} ApoE^{-/-}$ mice accelerated atherosclerotic lesion progression in the aortic arch compared with the control BM chimeric mice ($n=5-7$). Scale bar: 1 mm. BM indicates bone marrow. * $P<0.05$; ** $P<0.01$. All values are mean $\pm$ SEM. All figures are cited from Reference 15) with permission.

Figure 6 Effects of rivaroxaban on neointima formation

Elastica van Gieson staining or immunostaining for α -SMA of injured arteries at 4 weeks after surgery. Rivaroxaban treatment reduced neointima area and intima/media ratio compared with control group. There was no difference in cross-sectional area of the media between the groups. The major cell population in the neointima at 4 weeks after surgery was smooth muscle cell. Non-injured arteries did not show neointima in the rivaroxaban group and the control group. Bar: 100 μm . ($n=10-12$, per group). Ctrl; control, Riv; rivaroxaban, EVG; Elastica van Gieson, α -SMA; α -smooth muscle actin. Arrow heads indicate the internal elastic lamina. * $P<0.05$. All values are mean $\pm$ S.E.M. All figures are cited from Reference 17) with permission.

よびMTSアッセイにより観察した。FXaは血管平滑筋細胞の増殖と遊走を誘導したが、この作用はリバーロキサバン同時添加により減弱した。以上より、リバーロキサバンによるFXa阻害は、マクロファージの活性化抑制や血管平滑筋細胞の遊走抑制を介して、機械的血管傷害後の新生内膜形成を抑制する可能性が示された¹⁷⁾。

7. リバーロキサバンの動脈硬化性疾患二次予防効果

リバーロキサバンは非弁膜症性心房細動患者において、ワルファリンと同等の脳卒中予防効果が示されている。最近、安定した動脈硬化疾患を有する患者の二次予防として、アスピリンと低用量リバーロキサバンの併用またはリバーロキサバン単独投与が、アスピリン単独投与より有効であるかを検討した臨床研究が報告された。Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) 試験¹⁸⁾では、冠動脈疾患と末梢血管疾患のどちらかあるいは両方を有する27,395人(平均年齢68.2歳、女性22%)を、リバーロキサバン2.5 mg×2回/日とアスピリン100 mg×1回/日を併用投与する群、リバーロキサバン5 mg×2回/日単独投与群およびアスピリン100 mg×1回/日単独投与群に分け、一次エンドポイントを心血管死、脳卒中ならびに心筋梗塞発症の複合エンドポイントとして観察した。この試験は、23カ月後にリバーロキサバン・アスピリン併用群のアスピリン単独投与群に対する優越性を認め、中止となった。一次エンドポイントの発症は、リバーロキサバン・アスピリン併用群の方がアスピリン単独投与群より低かった。(379例 [4.1%] vs. 496例 [5.4%], ハザード比0.76, 95%信頼区間0.66~0.86, $p<0.001$, $z=-4.126$)。救急受診が必要な大出血はリバーロキサバン・アスピリン併用群の方が多く生じた(288例 [3.1%] vs. 170例 [1.9%], ハザード比1.70, 95%信頼区間1.40~2.05, $p<0.001$)。しかし、脳出血や致死的な出血、重要臓器への症候性出血は両群で有意な差を認めなかった。全死亡にも両群で有意な差を認めなかった(313例 [3.4%] vs. 378例 [4.1%], ハザード比0.82, 95%信頼区間0.71~0.96, $p=0.01$, 有意差 $p<0.0025$)。リバーロキサバン単独投与群では、アスピリン単独投与群に比べ、有意な一次エンドポイントの発症抑制効果は認めず、大出血も多く生じた。以上より、低用量リバーロキサバンとアスピリンの併用は、アスピリン単独投与と比べ、出血による救急受診は多く生じるが全死亡には影響せず、動脈硬化性疾患の二次予防に有効であった¹⁸⁾。前述のように、動脈硬化プラーク破綻部位での血栓形成においては血小板と血液凝固系の両者が血栓形成に関与しており、この研究の結果は、主にリ

バーロキサバンの抗凝固作用による効果と考えられる。しかし、われわれの研究結果や他グループからの同様の報告^{19,20)}を勘案すると、リバーロキサバンによるFXa阻害により、PAR-2活性化を介するシグナル伝達が抑制されることによる抗炎症作用も関与している可能性が考えられる。

おわりに

血液凝固系は、動脈硬化病変でのプラーク破綻により生じる血栓形成に関与するだけでなく、とくにFXaとトロンビン、血管構成細胞のPARを介して血管透過性亢進や細胞接着分子の発現、炎症性サイトカイン産生を誘導する。FXa阻害薬は、抗凝固作用の他、FXaによるPAR活性化を介したシグナル伝達を抑制することによる抗炎症作用を持つ。この作用は、FXa阻害薬の動脈硬化性疾患二次予防効果に関与している可能性がある。今後の研究の進展により、動脈硬化疾患発症を抑制するための最適な抗血栓療法が開発されることが期待される。

利益相反

田中君枝：利益相反はない。福田大受：寄附講座(日本ベーリンガーインゲルハイム)。佐田政隆：講演料(アステラス・アムジェン・バイオフーマ、アステラス製薬、興和創薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、バイエル薬品、ブリストル・マイヤーズ スクイブ)、研究費・助成金(第一三共、サントリーウェルネス、日本ベーリンガーインゲルハイム、バイエル薬品)、寄附金(アステラス製薬、MSD、第一三共、武田薬品工業、田辺三菱製薬)、寄附講座(日本ベーリンガーインゲルハイム)。

付 記

本論文の要旨は第60回日本脈管学会総会シンポジウム1(2019年、東京)にて発表した。

文 献

- 1) 畠山金太, 佐藤勇一郎, 山下篤史, 他: 動脈硬化と血栓症. 脈管学2003; **43**: 707-713
- 2) Kaikita K, Ogawa H, Yasue H, et al: Tissue factor expression on macrophages in coronary plaques in patients with unstable angina. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; **17**: 2232-2237
- 3) 浅田祐士郎: 【動脈硬化診療のすべて】(VI章) 動脈硬化研究のトピックス 血栓形成と動脈硬化. 日医師会誌2019; **148**: S340-S342
- 4) 田中君枝, 佐田政隆: 【動脈硬化診療のすべて】(II章)

動脈硬化を識る 成因 基礎研究 血小板・血栓. 日医師会誌 2019; **148**: S67–S69

- 5) Heuberger DM, Schuepbach RA: Protease-activated receptors (PARs): mechanisms of action and potential therapeutic modulators in PAR-driven inflammatory diseases. *Thromb J* 2019; **17**: 4
- 6) Major CD, Santulli RJ, Derian CK, et al: Extracellular mediators in atherosclerosis and thrombosis: lessons from thrombin receptor knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; **23**: 931–939
- 7) Mihara K, Ramachandran R, Saifeddine M, et al: Thrombin-mediated direct activation of proteinase-activated receptor-2: another target for thrombin signaling. *Mol Pharmacol* 2016; **89**: 606–614
- 8) Ansell J: Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost* 2007; **5** Suppl. 1: 60–64
- 9) Borbiev T, Birukova A, Liu F, et al: p38 MAP kinase-dependent regulation of endothelial cell permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004; **287**: L911–L918
- 10) Pasma JJ, Grover SP, Hisada Y, et al: Roles of coagulation proteases and PARs (Protease-Activated Receptors) in mouse models of inflammatory diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; **39**: 13–24
- 11) 川畑篤史：プロテアーゼ受容体PAR-2（protease-activated receptor-2）の生理機能. 日薬理誌 2003; **121**: 411–420
- 12) Pawlinski R, Tencati M, Hampton CR, et al: Protease-activated receptor-1 contributes to cardiac remodeling and hypertrophy. *Circulation* 2007; **116**: 2298–2306
- 13) Antoniuk S, Sparkenbaugh EM, Tencati M, et al: Protease activated receptor-2 contributes to heart failure. *PLoS One* 2013; **8**: e81733
- 14) Hara T, Fukuda D, Tanaka K, et al: Rivaroxaban, a novel oral anticoagulant, attenuates atherosclerotic plaque progression and destabilization in ApoE-deficient mice. *Atherosclerosis* 2015; **242**: 639–646
- 15) Hara T, Phuong PT, Fukuda D, et al: Protease-activated receptor-2 plays a critical role in vascular inflammation and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2018; **138**: 1706–1719
- 16) Sata M, Maejima Y, Adachi F, et al: A mouse model of vascular injury that induces rapid onset of medial cell apoptosis followed by reproducible neointimal hyperplasia. *J Mol Cell Cardiol* 2000; **32**: 2097–2104
- 17) Hara T, Fukuda D, Tanaka K, et al: Inhibition of activated factor X by rivaroxaban attenuates neointima formation after wire-mediated vascular injury. *Eur J Pharmacol* 2018; **820**: 222–228
- 18) Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al; COMPASS Investigators: Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1319–1330
- 19) Zuo P, Zuo Z, Zheng Y, et al: Protease-activated receptor-2 deficiency attenuates atherosclerotic lesion progression and instability in apolipoprotein E-deficient mice. *Front Pharmacol* 2017; **8**: 647
- 20) Jones SM, Mann A, Conrad K, et al: PAR2 (Protease-Activated Receptor 2) deficiency attenuates atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018; **38**: 1271–1282

Possible Anti-atherosclerotic Action of a Direct Oral Anticoagulant

Kimie Tanaka¹, Daiju Fukuda², and Masataka Sata³

¹Division for Health Service Promotion, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

²Department of Cardio-Diabetes Medicine, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences,
Tokushima, Japan

³Department of Cardiovascular Medicine, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences,
Tokushima, Japan

Key words: atherosclerosis, activated coagulation factor X (FXa), thrombin, direct oral anticoagulants (DOACs), rivaroxaban

Rupture of vulnerable atherosclerotic plaques or erosion of fibrous plaques cause thrombotic occlusion of coronary artery, leads to acute myocardial infarction or unstable angina. Both aggregation of platelets and activation of blood coagulation system play central role in thrombus formation. Blood coagulation factors, especially activated factor X and thrombin, are also involved in inflammation via activation of protease-activated receptors (PARs) expressed on vascular cells and inflammatory cells. Administration of rivaroxaban, one of direct oral anticoagulants, to apolipoprotein-E deficient (ApoE^{-/-}) mouse attenuates progression of atherosclerotic plaque with decrease in accumulation of macrophages and expression of inflammatory cytokines. Similarly, deficiency of PAR-2 gene in bone marrow cells of ApoE^{-/-} mouse reduces expression of inflammatory cytokines in macrophages and atherosclerotic lesion progression. A recent clinical study indicated that rivaroxaban is effective in secondary prevention of arteriosclerotic diseases when used in combination with aspirin. This effect is conceivable mainly by inhibition of thrombus formation. However, it would be possible that the anti-atherosclerotic action of rivaroxaban contributes to these favorable effects.

(J Jpn Coll Angiol 2020; 60: 171–179)

Online publication October 10, 2020