

一般演題抄録

- I-2 ワルファリンによる大動脈弁異所性石灰化促進作用
○于在強¹ 千代谷真理¹ 大徳和之¹ 瀬谷和彦²
古川賢一³ 福田幾夫¹
(弘前大・院医・胸部心臓血管外科学¹ 脳血管病態学²
病態薬理学³)

大動脈弁狭窄症 (AS) では、石灰化で大動脈弁の開閉が制限される病態である。重症の場合は心不全や失神発作を引き起こし、大動脈弁置換術(AVR)の適応になる。日本胸部外科学会学術調査により、AVR 手術件数が年々増加されている。また、弁膜症を合併する弁膜症や深部静脈血栓症などで WFN 長期内服する患者が増えているが、ワルファリン(WFN)長期内服が弁石灰化の増悪因子として報告され、その石灰化誘発機構が不明である。これを明らかにするため、AS 患者から単離した HAVICs を用いて検討した。まず、WFN(1 μ M)単独では石灰化が亢進しなかったが、高リン酸 (3.2mM) の共存により、石灰化の著しい亢進を認めた。ナトリウム-リン酸共輸送体 (PiT-1) 阻害薬 SPF は高リン酸条件での WFN 誘発石灰化を有意に抑制した。骨形成関連遺伝子の発現調節に関わる pregnane X receptor (PXR) が WFN 誘発石灰化への関与について、PXR アンタゴニストであるケトコナゾール(KE)と PXR 活性の阻害薬であるクメストロール(CO)を用いて調べた結果、いずれも WFN 誘発石灰化を強く抑制した。さらに、骨形成因子 BMP2 と骨形成マーカーALP 活性について調べた。WFN と高リン酸との共存により、BMP2 の遺伝子発現が著しく亢進すると共に ALP 活性も上昇したが、いずれも PXR 阻害剤 KE と CO に有意に抑制された。以上の結果は、WFN は PXR-BMP2-ALP 経路を介して大動脈弁石灰化を亢進することを強く示唆していた。