

Ⅲ-9 リバーロキサバンによるアンジオテンシン II 誘発
ヒトポドサイト障害の改善効果

○金澤卓也 市川博章 成田真人 島田美智子 富田泰史
(弘前大学大学院医学研究科 循環器腎臓内科学講座)

【目的】レニン・アンジオテンシン系亢進による高血圧性臓器障害の進展には、局所の炎症反応ならびに凝固系亢進が関与している。特に凝固因子である第 Xa 因子は血栓形成だけでなく、種々の細胞に発現しているプロテアーゼ活性化受容体 (PAR) のリガンドとしても機能する。本研究ではヒトポドサイト細胞を用いて第 Xa 因子阻害薬リバーロキサバン (Riv) の PAR シグナル伝達抑制を介した腎保護作用について検討した。

【方法】ヒトポドサイト細胞を用い、Riv 投与下におけるアンジオテンシン (Ang) II 刺激による炎症性サイトカインの遺伝子発現やシグナル伝達経路を評価し、Riv の効果を検討した。

【結果】ポドサイト細胞の Phalloidin 染色では、Ang II 刺激によりアクチンフィラメント配列が細胞辺縁へと蓄積し、Ang II によるポドサイト障害と考えられた。Riv 前処理 Ang II 群ではアクチンフィラメントの細胞辺縁への蓄積が阻害され、ポドサイト障害が軽減した。また NF- κ B p65 染色では、Ang II 群において p65 の核内移行が誘導されたが、Riv 前処理により p65 の核内移行が阻害され、Riv が NF- κ B 活性化を抑制することが示唆された。また Ang II 刺激による TNF α の遺伝子発現はコントロールと比較し 1.7 \pm 0.7 倍増加し、Riv 前処理により 0.9 \pm 0.2 倍まで発現が低下した (n=6, p<0.01)。また、siRNA で PAR-2 を knockdown すると、Ang II 刺激による TNF α の遺伝子発現は 0.4 \pm 0.04 倍まで低下した (n=5, p<0.01)。

【結論】リバーロキサバンは PAR-2 を介した炎症シグナルを抑制し、アンジオテンシン II 誘発性ポドサイト障害を改善し、腎保護的に作用する可能性が示唆された。