

YOKONO Y, HANADA K, NARITA M, TATARA Y, KAWAMURA Y, MIURA N, KITAYAMA K, NAKATA M, NOZAKA M, KATO T, KUDO N, TSUSHIMA M, TOYAMA Y, ITOH K, TOMITA H. Blockade of PAR-1 Signaling attenuates cardiac hypertrophy and fibrosis in renin-overexpressing hypertensive mice. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e015616. doi: 10.1161/JAHA.119.015616.

## プロテアーゼ活性化受容体1シグナル阻害はレニン過剰発現マウスにおける心肥大及び心臓線維化を抑制する

むつ総合病院 循環器内科 副部長  
弘前大学大学院医学研究科 循環器腎臓内科学講座  
横野良和

### 【背景】

Protease activated receptor-1 (PAR-1) は心血管系に広く発現しており、その病態生理において重要な役割を担っている。しかし、心不全発症における PAR-1 シグナル伝達の役割は明らかではない。今回我々はレニン過剰発現高血圧 (Ren-Tg) マウスを用いて、レニン・アンジオテンシン系 (RAS) 活性化により惹起された心臓リモデリングに対する PAR-1 シグナル阻害の心保護効果について検討した。

### 【方法】

12-16週齢の雄 Ren-Tg マウスまたは野生型 (WT) マウスに SCH79797 (PAR-1 アンタゴニスト) またはコントロールとしてジメチルスルホキシド (DMSO) を皮下埋込みミニポンプにて4週間投与し、投与前および投与中の血圧測定および心臓超音波検査を行った。4週間投与後の心体重比計測および心臓組織の検討、心臓における各種遺伝子発現を評価し、PAR-1 シグナル伝達抑制による心保護作用を検討した。また、マウス心臓より単離した心臓線維芽細胞に対してトロンビンまたは Factor Xa (FXa) にて刺激を行い、Extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 のリン酸化及び各種遺伝子発現を評価した。

### 【結果】

投与前の収縮期血圧は WT マウスと比較して Ren-Tg マウスにおいて有意に高く ( $99 \pm 5$  vs  $119 \pm 8$  mmHg,  $n=6$ ,  $p<0.01$ )、Ren-Tg マウスでは週齢とともに血圧も上昇した。しかし、Ren-Tg マウスの SCH79797 投与群では4週間後の血圧上昇が抑制されていた ( $127 \pm 7$  vs  $116 \pm 13$  mmHg,  $n=6$ ,  $p<0.05$ )。心臓超音波検査では、WT マウスと比較して Ren-Tg マウスにおいて有意に心室中隔および左室後壁が肥厚しており、週齢とともに増加傾向であった。しかし、SCH79797 投与群ではそれらの肥厚が抑制された ( $n=6$ ,  $p<0.05$ )。また、心体重比についても WT マウスと比較し、Ren-Tg マウスでは有意に増加していたが、SCH79797 投与により有意に改善を認めた ( $6.1 \pm 0.4$  vs  $5.2 \pm 0.1$  mg/g,  $n=6$ ,  $p<0.05$ )。心臓組織において、血管周囲における線維化は WT マウスと比較して Ren-Tg マウスにおいて有意に増加していたが、SCH79797 投与群では血管周囲の線維化が減少していた ( $2.5 \pm 0.1$  vs  $1.6 \pm 0.5\%$ ,  $n=3$ ,  $p<0.01$ )。また単球およびマクロファージの沈着も Ren-TG マウスでは有意に増加していたが、SCH79797 投与群ではマクロファージの沈着が減少していた ( $1.7 \pm 0.3$  vs  $0.8 \pm 0.6\%$ ,  $P<0.05$ )。PAR-1 の心臓における遺伝子発現は、Ren-Tg において有意に増加していたが、SCH79797 投与により PAR-1 の発現は減少した。TNF- $\alpha$  および TGF- $\beta$ 1,  $\beta$ -MHC, COL3A1 の遺伝子発現は、WT マウスと比較して Ren-Tg においてそれぞれ有意に発現が増加していたが、SCH79797 投与によりそれらの遺伝子発現の増加は抑制された。

マウス心臓から単離した心臓線維芽細胞においてトロンビンまたは FXa 刺激により ERK1/2 のリン酸化は有意に亢進した。SCH79797 投与により ERK のリン酸化は抑制された。また、心臓線維芽細胞に

において、FXa 刺激により TNF- $\alpha$  および TGF- $\beta$ 1, COL3A1 の発現は増加したが、SCH79797 投与により PAR-1, TGF- $\beta$ 1, COL3A1 の遺伝子発現は有意に抑制された。TNF- $\alpha$  についても SCH79797 投与により遺伝子発現が抑制される傾向であった。

### 【考察】

本研究では SCH79797 により PAR-1 シグナルを抑制することにより、Ren-Tg マウスの心臓における炎症性サイトカイン発現が抑制され、単球の沈着も減少し、結果として心肥大および心臓線維化が減少することが示された。また、心臓線維芽細胞においても PAR-1 阻害により炎症性サイトカイン発現が減少し、ERK1/2 のリン酸化が抑制された。これらの結果から SCH79797 による PAR-1 シグナル伝達抑制が、RAS 活性化による心臓リモデリングを抑制する可能性が示唆された。

SCH79797 投与による血圧上昇の抑制効果が、心肥大抑制に寄与した可能性があるものの、我々は以前、Ren-Tg マウスでは血圧低下のみでは心肥大が抑制されないことを報告している。すなわち、PAR-1 の血圧上昇抑制効果だけでは心肥大は抑制されず、PAR-1 シグナル阻害が直接的に心肥大を抑制したと考えられた。一方、PAR-1 の血圧上昇抑制効果の詳細な機序は明らかではなく、今後の検討課題である。近年、PAR-1 シグナル阻害による虚血再灌流障害の抑制など心臓病態生理において様々な PAR-1 シグナルの関与が示唆されている。本研究において明らかとなった PAR-1 阻害による心保護効果は、心臓リモデリングに対する新たな治療法開発の可能性を有しており、今後さらなる検討が必要である。

### 【結語】

PAR-1 シグナルの抑制は、RAS 活性化により惹起される心肥大・心臓リモデリングを抑制し、心不全の新しい治療標的となりうる可能性が示唆された。