



Title	Rivaroxaban Suppresses the Progression of Ischemic Cardiomyopathy in a Murine Model of Diet-Induced Myocardial Infarction
Author(s)	刘, 静一
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72495
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 刘 静一 (Liu Jingyi)		
論文審査担当者	(職) 主 査	氏 名 大阪大学教授 坂田 奉史
	副 査	大阪大学教授 松村 春一
	副 査	大阪大学教授 鈴木 宏亮

論文審査の結果の要旨

心筋梗塞の死亡は急性期治療の進歩により減少したが、心筋梗塞後徐々に纖維化が進行する虚血性心筋症は治療法が確立していない。近年、抗凝固剤であるXa因子阻害剤は、種々の心血管病の治療に試みられており、Xa因子受容体であるPARを介する多面的な作用が注目されている。

本研究では、高脂肪食負荷で心筋梗塞を発症するマウスを用い、Xa因子阻害剤のリバロキサバンの効果を検証した。

心筋梗塞誘発後、リバロキサバン投与により生存率は著明に改善、冠動脈閉塞抑制および心筋纖維化の著明な抑制が認められ、炎症、纖維化関連遺伝子の抑制とともにPAR2の発現が抑制された。低酸素刺激による細胞実験で、リバロキサバンは心筋細胞の細胞死を抑制、心筋纖維芽細胞の炎症、纖維化、PAR2発現を抑制し、PAR2特異的阻害剤でも同様の効果が認められた。

本研究は、Xa因子阻害剤が心筋梗塞後の纖維化を抑制すること、その機序の一部にPAR2経路が関与することを示した意義のある研究であり、学位に値すると考える。

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	劉 静一 (Liu Jingyi)
論文題名 Title	Rivaroxaban Suppresses the Progression of Ischemic Cardiomyopathy in a Murine Model of Diet-Induced Myocardial Infarction (リバロキサバンは、食餌誘発性心筋梗塞モデルマウスにおける虚血性心筋症の進行を抑制する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>A direct oral anti-coagulant, FXa inhibitor has been applied to clinical treatment of myocardial infarction (MI). Experimental studies in mice indicated that FXa inhibitors reduced atherosclerosis and prevented cardiac dysfunction after coronary ligation. These studies suggested that protease-activated receptor (PAR) 2, a major receptor of activated FXa, may play an important role in atherosclerosis and cardiac remodeling.</p>	
〔方 法 (Methods)〕	
<p>The effects of a FXa inhibitor, rivaroxaban, were investigated in a new murine model of ischemic cardiomyopathy (ICM) using SR-BI KO/ApoeR61^{h/h} mice (Hypo E mice) which developed MI by high fat diet loading.</p>	
〔結 果 (Results)〕	
<p>Results: Hypo E mice were fed rivaroxaban-containing (n=49) or control chow diet (n=126) after the induction of MI. The survival curve of rivaroxaban-treated group 2 weeks after the induction of MI was improved significantly as compared with the non-treatment group (survival rate: 75.5% vs. 47.4%, respectively, p < 0.0012). Echocardiography and expression of BNP showed that rivaroxaban attenuated heart failure. Histological analyses revealed that rivaroxaban reduced aortic atherosclerosis and coronary occlusion, and markedly attenuated cardiac fibrosis. Rivaroxaban treatment decreased cardiac PAR2 levels and pro-inflammatory genes.</p>	
<p>In vitro experiments, rivaroxaban application demonstrated the increase of cell viability against hypoxia in cardiac myocytes and the reduction of hypoxia-induced inflammation and fibrosis-related molecules in cardiac fibroblasts. The effects of the PAR2 antagonist against hypoxia-induced inflammation were comparable to rivaroxaban in cardiac fibroblasts.</p>	
〔総 括(Conclusion)〕	
<p>Conclusions: Rivaroxaban treatment just after MI in Hypo E mice prevented the progression of ICM by attenuation of cardiac remodeling, partially through the suppression of PAR2-mediated inflammatory pathway.</p>	