

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Effect of esaxerenone on ischemia and reperfusion injury in rat hearts.

ラット心臓における虚血・再灌流障害に対するエサキセレノンの効果

日本医科大学大学院医学研究科 心臓血管外科学分野

研究生 山下 裕正

European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, volume 64 number 6

December 07,2023 掲載

DOI: [10.1093/ejcts/ezad405](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezad405)

慢性心不全に対する治療として、ACE 阻害剤、利尿薬、ベータブロッカーに加えて、鉍質コルチコイドレセプターブロッカーが使用されている。従来のスピロラクトンやエブレノンでは動物実験における心筋虚血前後での投与によって、心筋保護効果が報告されてきた。本邦では 2019 年から新しい非ステロイド骨格を有した、鉍質コルチコイドレセプターに特異的に反応し、副作用の低減が期待できるエサキセレノンが使用可能となった。その心筋保護効果についてオス Wistar ラットの摘出心を用いて、Langendorff 灌流装置下に全虚血に対するエサキセレノンの心筋保護効果について検討した。

先行実験としてエサキセレノンの虚血前投与にて、非投与群に比較して心筋保護効果があることを確認し、その効果は  $0.1 \mu\text{M}$  で最も有効であることが確認された。次にエサキセレノンの投与タイミングの違いで心筋保護効果の比較を行ったが、虚血前投与群では、左室発生圧は 40%程度まで回復したのに対して、虚血後投与群では、非投与群と同様の 20%程度の回復率であったので、虚血後の投与では、心筋保護効果が得られないことが示された。心筋保護効果を示す機序の検証として二つの実験を行った。第一にアセチルコリン投与前後の冠血流量を測定しその変化率を測定した。エサキセレノン非投与群では、アセチルコリン投与により 95.8%まで減少したのに対して、虚血操作を加えなかった群で 107.5%、エサキセレノン投与群で 103.7%まで増加を認めており、エサキセレノンのアセチルコリンによる虚血後の冠血流量減少効果を改善することが示された( $p=0.0076$ )。第二にミトコンドリア  $K_{\text{ATP}}$  チャンネルブロッカーである 5-HD の投与による心筋保護効果の変化について検討した。エサキセレノンと 5-HD の同時投与で、左室発生圧回復率は 20%にとどまりエサキセレノンの心筋保護効果が打ち消されることが確認された。

以上より、エサキセレノンには全虚血に対して、虚血前投与で心筋保護効果があり、虚血後投与では、その効果は得られないことが確認された。その機序としては、冠動脈内膜保護効果とミトコンドリア  $K_{\text{ATP}}$  チャンネル開口に伴う薬物プレコンディショニング効果が関与していることが示唆された。

第二次審査では、ミネラルコルチコイドレセプター遮断薬であるエサキセレノンの心筋保護効果のトリガーとしてどのような機序が考えられるか、 $0.1 \mu\text{M}$  の投与濃度と臨床投与との比較、低温下でのエサキセレノンの効果、拡張能の評価についてなど質疑が行われたが、それぞれに対する的確な回答が得られ、本研究に関する知識を十分に有していることが示された。

本研究は、新しいミネラルコルチコイドレセプターにおける心筋保護効果とその機序について示しており、今後の心不全、心筋梗塞、心臓外科手術などにおけるエサキセレノンの投与が臨床的に予後を改善する可能性を示したものであり、学位論文として価値のあるものと認定した。