

Title	Inhibition of Renal Fibrosis and Glomerular Injury by Sacubitril/Valsartan, a Combination Angiotensin Receptor Blocker and Neprilysin Inhibitor, in a Salt-Sensitive Hypertensive Model Using Angiotensin 1 Receptor Knockout Mice: The Contribution of Non-Angiotensin Blocking Effects to Renal Protection
Author(s)	大津, 礼
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72571
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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) 大津 礼		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	大阪大学寄附講座教授 森下 竜一
	副 査	大阪大学寄附講座教授 中神 啓徳
	副 査	大阪大学寄附講座教授 玉井 克人
論文審査の結果の要旨 本博士号請求論文は、現在高血圧治療薬として用いられているバルサルタンと、新規に創成されたネプリライシン阻害剤を化学結合させた薬剤を用い、多面的な臓器保護作用、特に腎臓に対する保護作用を検討したものである。特に少子高齢化社会を迎えた現在、高血圧治療に難渋する症例の一つであるアルドステロン・ブレイクスルーを実験用マウスで再現した実験系を用いた点が既存の臓器保護作用を検討するモデルと異なるものである。 実験用マウスを用いて、未処置群・アルドステロン単独負荷群・バルサルタン単剤群・新規創成薬群に分けて薬剤を投与し、その経過を経時的に観察したものである。 新規創成薬剤群については、アルドステロン負荷により生じる昇圧に対して、最高血圧・最低血圧の著大な改善を認めており、同時に検討した腎臓の病理学的検討においては、子宮体の線維化並びに傷害を有為に抑制する結果を得た。 これらの効能は腎臓に対する負荷の軽減、特に繊維化の主因とされるTGF-betaの発現を抑制することでもたらされる点も解明された。 本薬剤は既に欧米では臨床使用されているが、本邦においては治験途上であり、治験データを基礎医学の面から補強する有用な文献と評価される。 よって、本博士号請求論文は学位授与に値するものと考えられる。		

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	大津 礼
論文題名 Title	Inhibition of Renal Fibrosis and Glomerular Injury by Sacubitril/Valsartan, a Combination Angiotensin Receptor Blocker and Neprilysin Inhibitor, in a Salt-Sensitive Hypertensive Model Using Angiotensin I Receptor Knockout Mice: The Contribution of Non-Angiotensin Blocking Effects to Renal Protection (アンジオテンシン受容体拮抗薬とネプリライシン阻害薬の合剤によるアンジオテンシン受容体を消去した食塩感受性マウスモデルへの腎線維化・糸球体障害改善効果の検討)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 近年、我が国では急速に少子高齢化が進行しており、殊に老年人口を多く支える過程で老年者のQOLの維持増進が要請されている。しかしながら限られた医療資源や既存の治療法では十分な対処が不可能と考えられる症例も増大している。中でも老年期においては様々な基礎疾患を有する症例が多く、生命予後を左右する因子となる高血圧のコントロールが不十分な症例が増大し、寝たきりや医療費の増大、介護者の負担増加が懸念されている。LCZ696は海外では高血圧はもとより心不全への新しい切り札として注目されている。LCZ696はARBにネプリライシン阻害剤が付加された薬剤であり、種々の大規模臨床試験でも良好な忍容性・治療成績を示している。本研究では、LCZ696の臓器保護作用、特に腎臓に対する保護作用に焦点を当てた検討を実施した。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 AT1レセプターが消去されているマウスにアルドステロン並びに食塩水負荷により、高血圧を発症させたマウスを用い、LCZ696と対照薬剤としてのバルサルタン、そして未処置群を用意した上で、腎線維化や血圧、また線維化の機序を検討した。その結果LCZ696投与群においてはバルサルタン投与群に比して腎線維化の抑制はもとより、降圧効果も示し、その結果はTGF-βの抑制によるものと考えられた。 〔総 括(Conclusion)〕 Sac/Val合剤は、臨床でのアルドステロン・ブレイクスルーを疑似したアンジオテンシン受容体阻害下のアルドステロン+食塩負荷マウスモデルの収縮・拡張期血圧を有意に低下させた。 Sac/Val合剤は、同モデルにおいて腎臓の線維化や糸球体の障害を有意に改善させた。 抗線維化機序として、腎臓でのTGF-β抑制作用が確認された。 Sac/Val合剤は、アンジオテンシン受容体拮抗作用とは独立して、臨床の高血圧症例にみられるアルドステロン・ブレイクスルーに対して腎保護効果を持つ可能性が示唆された。	