The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Effects of Low-Dose Sacubitril/Valsartan on Different Stages of Cardiac Hypertrophy in Salt-Loaded Hypertensive Rats
Author(s)	濵野, 剛
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92086
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　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	濵野　剛
論文題名 Title	Effects of Low-Dose Sacubitril/Valsartan on Different Stages of Cardiac Hypertrophy in Salt-Loaded Hypertensive Rats (低用量のNEP阻害剤+AT1拮抗薬が肥満・高血圧自然発症ラットの心肥大に及ぼす影響の検討)

〔目的(Purpose)〕
NEP阻害作用とAT1拮抗作用と併せ持つLCZ696は、収縮障害を伴う心不全においてRAS阻害薬と比較して予後を改善することが示されたが、拡張障害型心不全の進行を抑制しうるか否かは明らかではない。本研究では、メタボリック症候群のモデルラットであるSHR/ NDmcr-cp (SHR-cp)を用いて、食塩誘発性の心肥大や心不全に対する長期間のLCZ696投与の効果を、心肥大発現前と発現後の異なる投与開始時期でバルサルタンと比較検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕
方法：心肥大発現前の効果を検証するため、オスのSHR-cpを通常食群と高食塩食群に分け、10週齢から24週間、媒体、LCZ696(6 mg/kg)、バルサルタン(3 mg/kg)のいずれかを強制給餌した。高食塩食群においては、飼料中の食塩濃度を2%から6%に2ヶ月毎に段階的に増量した。
また、心肥大発現後の効果を検証する目的で、食塩濃度4%の高食塩食を6ヶ月間負荷したオスのSHR-cpに対して、媒体、バルサルタン(3 mg/kg)またはLCZ696(6 mg/kg)を食塩負荷と並行してそれぞれ4ヶ月間経口投与した。
いずれの試験においても最終的にラットは解剖し、心室重量と肺重量を測定した。心肥大およびうっ血性心不全の指標として、心室重量/体重比および肺重量/体重比を算出した。
成績：心肥大発現前において、通常食群では、バルサルタンとLCZ696の降圧効果は同等であった。バルサルタン投与群およびLCZ696投与群において、心室重量/体重比および肺重量/体重比に有意差を認めなかった。高食塩食餌投与群において、食餌内食塩濃度が2%および4%の間はバルサルタンとLCZ696は同等に血圧を下げたが、食餌内食塩濃度が6%の期間では、両薬剤の降圧効果は低下した。心室重量/体重比は媒体のみの群およびバルサルタン群と比較して、LCZ696群において有意に低かった。肺重量/体重比は媒体のみの群と比較して、LCZ696群において有意に低かった。
心肥大発現後の状態において、バルサルタンとLCZ696の降圧効果は同等であったが、心重量/体重比および肺重量/体重比については、バルサルタン群においてLCZ696群より有意に低かった。LCZ696群と媒体のみの群の比較では両指標に差を認めず、バルサルタン群では媒体のみの群より低い傾向があったが有意差は認めなかった。

〔総括(Conclusion)〕
食塩負荷メタボリック症候群モデルラットにおいて、心肥大が発現する前からの低用量LCZ696長期投与は、心肥大の軽減および心不全の改善において、バルサルタンより優れていたが、心肥大を誘導した後からの薬剤投与では、それらの効果は認めなかった。以上の結果より、低用量LCZ696は心肥大の発症前後において異なる影響を及ぼすことが示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）			濵野　剛	
		（職）	氏　　名	
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	桑木宏史	署名
	副　査	大阪大学教授	坂田泰史	署名
	副　査	大阪大学教授	猪阪善隆	署名

論文審査の結果の要旨

本研究は、肥満・高血圧自然発症ラット(SHR-cp)を用い、ネプリライシン阻害作用とアンジオテンシン受容体拮抗作用を併せ持つサクビトリル/バルサルタン(S/V)の心肥大や拡張障害型心不全に対する効果をバルサルタンと比較検討する目的で行なった。薬剤の早期投与による効果を検証するため、10週齢のラットを通常食群と高食塩食群に分け、各群において媒質、S/V、バルサルタンのいずれかを24週間投与した。また、心肥大発現後から投与した場合の効果を検証するため、6ヶ月間高食塩食を負荷したラットに同様の薬剤を4ヶ月間投与した。最終的にラットは解剖し、心肥大および肺うっ血の指標として、心室重量/体重比および肺重量/体重比を算出した。

いずれの実験においてもバルサルタンとS/Vの降圧効果は同等であったが、心肥大が発現する前から投与した場合、S/Vはバルサルタンより心肥大および肺うっ血を軽減したが、心肥大を誘導した後から投与した場合、それらの効果は認めなかった。以上の結果より、S/Vは肥満・高血圧自然発症ラットの心肥大およびうっ血性心不全に対して、投与開始時期により異なる影響を及ぼすことが示唆された。

以上の研究内容より、博士（医学）の学位授与に値すると評価された。