

学位論文抄録

Cardioprotective Effects of LCZ696 (sacubitril/valsartan)
After Experimental Acute Myocardial Infarction
(LCZ696(サクビトリル/バルサルタン)の急性心筋梗塞後の心保護効果)

石井 正将

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器内科学

指導教員

辻田 賢一 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻循環器内科学

Abstract of the Thesis

Background and Purpose: The long-term effects of LCZ696 (sacubitril/valsartan) on cardiac dysfunction have been previously elucidated. However, the short-term effects on acute phase after acute myocardial infarction (MI) is unknown. The aim of this study was to evaluate the effects of LCZ696 on acute phase of experimental MI in mice.

Methods: MI was induced by permanent ligation of the left coronary artery in male C57BL/6J mice. Based on echocardiographic data 1 day after MI, mice with left ventricular fractional shortening (%FS) of <30% were randomly assigned to the LCZ696 (20 mg/kg/day), enalapril (4 mg/kg/day), and vehicle groups. Treatment using each drug at the maximum dose that did not lower baseline blood pressure, as measured by telemetry, was started 1 day after MI by oral gavage.

Results: The rates of overall survival and cardiac rupture-free survival were significantly improved in the LCZ696 compared to the vehicle group, whereas there was no significant difference in the overall survival and cardiac rupture-free survival in the enalapril compared to the vehicle group. Although the %FS after MI was improved significantly in the LCZ696, it was not statistically different from values in the enalapril group. At 3 days after MI, the expression of interleukin (IL)-1 β , IL-6, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) mRNA and MMP-9 activity in the infarcted myocardium were significantly lower, plasma aldosterone levels were significantly lower, and plasma cGMP levels were significantly higher, in the LCZ696 than the other groups. In vitro assay using peritoneal macrophages found that the combination of valsartan plus LBQ657 (active form of sacubitril) reduced the LPS-induced gelatinolytic activity and MMP-9 mRNA expression of macrophages.

Conclusions: These findings suggested that LCZ696 suppresses pro-inflammatory cytokines and extracellular matrix degradation in macrophages, and provides protection against post-MI cardiac rupture in mice. LCZ696 might be useful clinically to improve survival after acute MI.

学位論文抄録

〔目的〕 LCZ696（サクビトリル/バルサルタン）の心機能の低下した慢性心不全に対する長期的な有効性は確立されているが、急性心筋梗塞の急性期における短期的な効果は不明である。今回の研究では、マウスの心筋梗塞急性期における LCZ696 の効果を明らかにすることを目的とした。

〔方法〕 野生型マウスの左冠動脈を永久結紮にて心筋梗塞を作成し、梗塞 1 日後に心エコーを行った。心エコーでの左室内径短縮率が 30%未満のマウスを LCZ696（20mg/kg/day）群、エナラプリル（4mg/kg/day）群、対照（溶媒投与）群に無作為に割り付け、投薬を開始した。治療群の各薬剤は、降圧非依存的な作用を検討するために、テレメトリーシステムにて決定したベースラインの収縮期血圧を有意に低下させない最大用量を経胃的に投与した。

〔結果〕 全死亡ならびに心破裂による死亡は、対照群と比較して LCZ696 群で有意に低かったが、エナラプリル群と対照群の間には有意差は認めなかった。心筋梗塞後の左室内径短縮率は、対照群と比較して LCZ696 群で有意に改善していたが、エナラプリル群との間には統計的な有意差は認めなかった。心筋梗塞急性期の効果を調べるために梗塞 3 日後の心筋及び血漿を解析した。他群と比較して LCZ696 群は、心筋梗塞 3 日後の梗塞心筋の IL-1 β , IL-6, MMP-9 の遺伝子発現および MMP-9 の活性、血漿アルドステロン値が有意に低下し、血漿 cGMP 値が有意に上昇していた。腹腔マクロファージを用いた培養実験では、バルサルタンに LBQ657（サクビトリルの活性型）を組み合わせた群（LCZ696 群に相当）において、LPS で誘導したゼラチン分解活性ならびに MMP-9 の遺伝子発現を有意に抑制していた。

〔考察〕 LCZ696 はレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系とナトリウム利尿ペプチド系を制御するが、この作用が、マクロファージにおける炎症性サイトカインや細胞外基質分解の抑制をもたらし、降圧非依存的に心筋梗塞後急性期の心破裂抑制効果をもたらした可能性が推察される。

〔結論〕 LCZ696 はマクロファージの炎症性サイトカインおよび細胞外基質の分解の働きを抑制し、マウスにおける心筋梗塞後の心破裂に対して抑制効果を示した。LCZ696 には、急性心筋梗塞患者の予後を改善させる効果が期待される。