

石井 正将氏の学位論文審査の要旨

論文題目

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)

LCZ696 (サクビトリル/バルサルタン) は選択的 AT1 受容体ブロッカーであるバルサルタンとネプリライシン阻害薬のサクビトリルを組み合わせた新規合剤であり、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て行われた。

野生型マウスの左冠動脈を永久結紮することで心筋梗塞を作製し、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 (20 mg/kg/day) 群、エナラプリル (4 mg/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。

その結果、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 日後の心筋および血漿を解析した。他群と比較して LCZ696 群では、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。一方、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 遺伝子発現に対する有意の抑制を認めた。以上の結果から、LCZ696 はマクロファージにおける炎症性サイトカイン産生および細胞外基質分解活性を抑制し、心筋梗塞後の心破裂に対して抑制効果を発揮する可能性が示された。

審査では、1) 薬剤投与のタイミングの設定に関して、2) エナラプリル投与量の妥当性、3) バルサルタンやサクビトリル単独での効果に関する検討、4) 併用投与による有効性の機序に関する考察、5) MMP-9 活性を阻害する機序、6) 非梗塞部での ANP、BNP 活性を抑制する意義、7) 長期的な心筋組織の評価、8) マクロファージ以外の炎症細胞での検討、9) マクロファージで炎症性サイトカインが抑制された機序、10) 心筋梗塞での IL-1 β 、IL-6 の重要性に関して、11) 心筋梗塞でのマクロファージ活性化の意義、12) 臨床応用への可能性などについて質疑応答がなされ、申請者からおおむね適切な回答が得られた。

本研究により、LCZ696 はマウスにおける心筋梗塞後の心破裂を抑制する有効性が示された。LCZ696 は既に慢性心不全において臨床的有用性が示されているが、急性心筋梗塞患者急性期の治療にも貢献しうる可能性が強く示唆され、学位授与に値する優れた研究であると判断された。

審査委員長 心臓血管外科学担当教授

福井 寿啓