

論 文 内 容 の 要 旨

Effect of esaxerenone on ischaemia and reperfusion injury in rat hearts

(訳) 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 2023, 第64巻 第6号掲載

背景

心機能を保持するための代償機構の一つとして神経体液因子の亢進が挙げられる。慢性心不全の患者では、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系や交感神経系の経路を遮断することで、予後の改善が得られることがわかっている。また、急性心筋梗塞後の患者に対しても ACE 阻害薬や β 遮断薬などの使用に加えてアルドステロンをターゲットとしたミネラルコルチコイド受容体阻害薬（抗アルドステロン薬）を使用することで、死亡率や心事故発生率を減少させられることが EPHESUS 試験により示された。

虚血再還流障害の程度を軽減するメカニズムとして ischemic preconditioning や薬剤プレコンディショニングなど複数の機序が報告されているが既存のミネラルコルチコイドレセプターブロッカーの虚血再灌流時の心筋保護効果についても報告がある。動物実験においてはエプレレノンの虚血前投与が心筋障害を低減させることから、薬剤的プレコンディショニング効果が示唆されている。また、再灌流時から抗アルドステロン薬を投与しても心筋梗塞サイズを縮小させるとの報告もみられ、抗アルドステロン薬の心筋保護作用が注目されている。

今回、我々は従来の薬剤よりもミネラルコルチコイドレセプターの親和性が高い非ステロイド性抗アルドステロン薬であるエサキセレノンの心筋保護効果について検討した。

方法

Wistar ラットを用いて Langendorff 灌流装置による好氣的灌流実験を以下の順番にて行った。灌流液は 4°C の Klebs-Henseleit bicarbonate buffer (KHB 液) を使用した

Preliminary study（エサキセレノン最適濃度の決定）：20 分間の前灌流後に Control 群ではさらに 10 分間の追加灌流、エサキセレノン投与群では、0.01 μ mol/L、0.1 μ mol/L、1.0 μ mol/L に調整したエサキセレノン溶液で還流したのちに、40 分間の前虚血後再灌流として心機能の評価を行った。

Study1（エサキセレノン投与タイミングの検討）：preliminary study で最も良好な心機能の回復を示した 0.1 μ mol/L エサキセレノンを使用して、20 分間の前灌流後に 30 分間の全虚血前後でも何もしない Control 群、10 分間のエサキセレノン投与後に 30 分間の全虚血後再灌流とした preEsax 群、30 分間の全虚血後に再灌流と同時に 10 分間のエサキセレノンを投与した post Esax 群で心機能と心筋障害の程度の指標として心筋 1g あたりのトロポニン T 値を測定した。

Study2（エサキセレノン投与後のアセチルコリンに対する冠動脈血流量変化の検討）：20 分間の前灌流後に、全虚血としない Sham 群、10 分間灌流を追加下の血に 30 分間の全虚血とした Control 群、10 分間の 0.1 μ mol/L エサキセレノンにて灌流後に 30 分間の全虚血とした Esax intervention 群で、再灌流後 60 分間の冠血流量とその後 1 μ mol/L のアセチルコリンを 1 分間投与した後の冠血流量の変化率を測定した。

Study3 (5HD のエサキセレノンの効果に対する影響)：ミトコンドリアカリウムチャンネルブロッカーである 5HD をエサキセレノンと同時に投与した時の心筋保護効果について、薬剤を投与しない Control 群、全虚血前に 5HD を 10 分間投与する 5HD 群、エサキセレノンを 10 分間投与する Esax 群、5HD とエサキセレノンを同時に投与する Esax+5HD 群で左室発生圧の回復率を比較した。

結果

Preliminary study :全虚血再灌流後の左室発生圧回復率に対するエサキセレノンの用量反応曲線は、エサキセレノンの濃度が高くなるにつれてベル型のカーブを示し、 $0.1 \mu\text{mol/L}$ のエサキセレノンにて最大 35.9%でもっとも良好な回復率を示した。

Study1 : preEsax 群では、左室発生圧の回復率は 37.8%と Control 群 22.0%、post Esax 群 22.0%と有意に良好な回復を示し($p=0.002$)、60 分灌流後の左室拡張末期圧は preEsax 群では 57.5mmHg に対して Control 群では、72.4mmHg、postEsax 群では 70.9mmHg と有意に高値($p=0.034$)であった。トロポニン T 値は preEsax 群の $140 \mu\text{g/g}$ であったのに比較して Control 群 329.4、post Esax 群 314.4 と有意に低値を示した($p<0.001$)。

Study2 : Sham 群では冠血流変化率は 107.5%であったのに対して Control 群では 95.8%と有意に低値($p<0.001$)であったが、Esax 群では 103.7%で Control 群に対して有意に高値($p=0.008$)であった。

Study3 : Esax 群では虚血再灌流後の左室発生圧回復率は 38.4%であったが、Control 群では、20.6%、Esax+5HD 群では 21.4%と Esax 群と比較して有意に低値となった($p<0.001$)。

結論

エサキセレノンの投与により心筋全虚血後再灌流時の心機能保護作用が確認できた。心筋保護作用は濃度依存的に $0.1 \mu\text{mol/L}$ にて最大の保護作用を認めたが、全虚血前の投与では心筋保護作用が有効であったが、虚血再灌流時の投与では、その保護作用は確認できなかった。

エサキセレノンの心筋保護作用は、アセチルコリンに対する血管拡張作用を増強させたり、ミトコンドリアカリウムチャンネル開口によるプレコンディショニング関与している可能性が示唆された。