

## 学位論文の内容の要旨

専攻	医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	
学籍番号	19D735	氏名	服部真依
論文題目	Association of Antihypertensive Effects of Esaxerenone with the Internal Sodium Balance in Dahl Salt-Sensitive Hypertensive Rats		

新規非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるエサキセレノン新しい高血圧治療薬である。本研究において我々は、高食塩を摂取したDahl食塩感受性高血圧ラット(DSSラット)においてエサキセレノンによる体内ナトリウムの動態を解析し、その降圧効果との関連性を調べた。

実験は雄性DSSラットを使用して実施した。DSSラットを低塩食(0.3% NaCl)、高塩食(8.0% NaCl)、8.0% NaCl+0.001%エサキセレノン、8.0% NaCl+0.05%フロセミドの4つのグループに分け4週間それぞれ継続投与した。実験期間中の血圧とその日内変動は、ラジオ・テレメトリーシステムを使用して計測した。ナトリウム濃度は炎光光度計を使用して測定し、ナトリウムバランスはナトリウム摂取量と尿中ナトリウム排出量のデータを基に算出した。また、実験終了時に皮膚や胴体(筋肉+骨)を灰化し、ナトリウム含有量を測定した。全身のナトリウム量は皮膚と胴体のナトリウム含有量の合計として算出した。

4週間高塩食をDSSラットに投与した結果、24時間中の収縮期動脈圧(SAP)及び平均動脈圧(MAP)が低塩食群と比較して顕著に上昇した(8.0% NaCl: SAP;  $215 \pm 4$  mmHg, MAP;  $181 \pm 5$  mmHg;  $p < 0.001$  vs. 0.3% NaCl, respectively)。また、高塩食群では活動期と非活動期の血圧には有意な差が認められなかったことから、高塩食はNon-dipper型を示す血圧上昇をもたらしていると考えられた。一方で、フロセミド投与では血圧に有意な変化は認められなかった(フロセミド: SAP;  $204 \pm 8$  mmHg, MAP;  $170 \pm 7$  mmHg)のに対し、エサキセレノン投与は24時間中のSAP及びMAPの上昇を顕著に抑制した(エサキセレノン: SAP;  $179 \pm 7$  mmHg, MAP;  $149 \pm 6$  mmHg;  $p < 0.001$  vs. 8.0% NaCl, respectively)。これらの結果から、エサキセレノンはDSSラットにおけるNon-dipper型の高血圧をDipper型にして血圧低下をもたらすということが示唆された。また、エサキセレノン群及びフロセミド群における活

動期の累積尿中ナトリウム排出量は、高塩食単独投与群と比較して顕著に増加した（4週目の活動期累積尿中ナトリウム排出量：8.0% NaCl：107.4 ± 4.2 mmol/12時間尿；p<0.0001 vs. 0.3% NaCl：2.3 ± 0.1 mmol/12時間尿，エサキセレノン：120.5 ± 2.7 mmol/12時間尿；p<0.001，フロセミド：122.9 ± 2.1 mmol/12時間尿；p<0.001 vs. 8.0% NaCl：107.4 ± 4.2 mmol/12時間尿，respectively）。さらに、組織中ナトリウム含有量（mmol/g DW）を観測したところ、エサキセレノン群では皮膚（0.138 ± 0.002）、胴体（0.139 ± 0.002）、全身（0.137 ± 0.002）とそれぞれ、高塩食単独投与群（皮膚：0.14 ± 0.004，胴体：0.145 ± 0.004，全身：0.144 ± 0.003）よりも減少する傾向にあった。これらの結果からエサキセレノンは、DSSラットにおける高塩食摂取によって生じる体内ナトリウム蓄積を抑制する可能性があると考えられた。さらに、エサキセレノン併用投与における24時間中のナトリウムバランスは、高塩食投与群よりも減少する傾向であったが、高塩食投与群とフロセミド群とを比較した場合、有意な差は見られなかった。（ナトリウムバランス：エサキセレノン：-6.9 ± 4.6 mmol/kg/24時間；p<0.05，フロセミド：2.0 ± 6.2 mmol/kg/24時間；有意差無し vs. 8.0% NaCl，respectively）。組織学的評価では、エサキセレノンは高食塩負荷による糸球体硬化症や尿細管間質線維化を抑制し、尿タンパクを減弱させたが、フロセミドではこのような効果は見られなかった。

以上の結果より、食塩を負荷したDSSラットにおけるエサキセレノンによる血圧低下と血圧の日内変動の正常化、ならびにそれに伴う腎保護効果には、体内の過剰ナトリウムの蓄積を抑制することを伴っている可能性が考えられた。

掲 載 誌 名	International Journal of Molecular Sciences, 第23巻, 第16号		
(公表予定) 掲 載 年 月	2022 年 8 月	出版社 (等) 名	MDPI
Peer Review	<input checked="" type="radio"/> 有 <input type="radio"/> 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。