

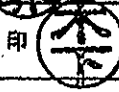


学位論文審査の結果の要旨

令和 5年 2月 6日

審査委員	主査	小坂 信二 		
	副主査	正 不 勉 		
	副主査	木下 陽之 		
願出者	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			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)	

〔要旨〕

4週間高食塩を給餌した Dahl 食塩感受性高血圧ラット (DSS ラット) において、新規非ステロイド型ミネラルコルチコイド受容体 (MR) 拮抗薬であるエサキセレノンが体内ナトリウム動態へ及ぼす影響を解析し、その降圧効果との関連性を調査した。その結果、エサキセレノンが、①高塩食摂取による Non-dipper 型の高血圧を Dipper 型に改善し、血圧を低下させたこと、②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こと、③高食塩負荷による糸球体硬化症や尿細管間質線維化、及び尿タンパク等の腎障害を減弱させたことを証明した。以上より、食塩を負荷した DSS ラットに対するエサキセレノンの降圧および血圧日内変動の正常化、ならびにそれに伴う腎保護効果は、体内の過剰なナトリウム蓄積を抑制することと関連している可能性が考えられた。

令和5年2月6日に行われた学位論文審査委員会において、以下の通り質疑応答が行われたがそれぞれに対して適切な回答が得られた。

1. ナトリウムバランスとは何か。  
→ (回答) 食事などで体内へ入ってくるナトリウムと尿中へ排泄されるナトリウム量との差として表現している。
2. 臨床ではサイアザイド系利尿薬を使うことが多いが、フロセミドを使用した理由は。  
→ (回答) ナトリウムバランスの変化が MR 拮抗薬に特有かどうかを調べるために、利尿薬の

実験も行った。フロセミドを使用した理由は、予備実験を行った際に、MR拮抗薬とフロセミドは尿中ナトリウム排泄と尿量を増加させたが、サイアザイド系利尿薬は尿量を増加させなかったためである。

3. ナトリウムのみならず、体内のカリウム動態も調べた理由は、

→ (回答) MR拮抗薬の副作用に、高カリウム血症が知られているため、エサキセレノンが血中や組織中のカリウム量に影響を与えていないか確認するために評価した。

4. 食塩感受性高血圧とNon-dipper型の間に、何か関係性はあるか。

→ (回答) 食塩感受性高血圧は夜間に血圧が低下しないNon-dipper型を示すが、腎ナトリウム排泄障害があるため、代償的に夜間高血圧になる傾向があると考えられている。

5. エサキセレノンの分子メカニズムは今後どのように研究していく予定か。

→ (回答) Rac-1や、体内ナトリウム動態の変化に伴う浸透圧変化などに着目した上で、今後の研究を進めていく。

6. 臨床の高血圧患者では、CCBやARBがよく使用されているが、MRBの方が良いと思う患者はどのような方か。

→ (回答) 減塩しても血圧が低下しない、あるいはCCBやARBでさえ血圧が低下しない患者に有効であると考えている。

7. 24時間血圧を測定する意義は何か。

→ (回答) 持続性高血圧、早朝高血圧やストレス性高血圧、また夜間高血圧などの血圧日内変動の異常の発見、あるいは降圧剤の効果持続時間や降圧療法の治療効果の判定にも有用である。

8. Dipper型、Non-dipper型の定義は何か。

→ (回答) 通常、活動期の日中に比べて、寝る夜間は血圧が10~20%低下し、これをDipper型と呼ぶ。これに対して、夜間に十分に血圧が下がらず、昼間の血圧と差がないことをNon-dipper型と呼ぶ。

9. Rac1とは具体的に何を意味しているのか。

→ (回答) Rac1は、GTPaseであるRhoファミリーのRac構成因子のひとつであり、元々はグルコース代謝や細胞成長など多くの細胞機能を制御していることが証明されていたが、その後、MR活性化の制御因子のひとつであることも証明された。

本論文は食塩感受性高血圧モデルにおけるエサキセレノンの血圧日内変動の改善と体内ナトリウム動態との関連性を検討した研究であり、食塩を負荷したDSSラットに対してエサキセレノンが血圧日内変動の正常化を伴う降圧作用、並びにそれに伴う腎保護効果を示したものであり、これらエサキセレノンの薬理作用には体内ナトリウム動態の改善が関連している可能性を示したことに大きな意義があるものと判断された。これらの理由により、本審査委員会では審査員全員一致して本論文が博士(医学)論文に相応しいと判断し、合格とした。

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

(備考) 要旨は、1,500字以内にまとめてください。