

Novel Dual Endothelin Receptor Antagonist Macitentan Reverses Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Rats

高根澤, 睦

<https://doi.org/10.15017/1654707>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏 名：高根澤 睦

論 文 名：Novel Dual Endothelin Receptor Antagonist Macitentan Reverses Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Rats

(新規デュアルエンドセリン受容体拮抗薬マシテンタンはラットの重症肺動脈性肺高血圧を改善する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

重症肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 患者に対するエンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンの効果が十分でない理由の1つとして、エンドセリン受容体を強力に阻害する高容量では肝障害の副作用が懸念されるため使用されてこなかったことが挙げられる。そこで我々は新規デュアル ET 受容体阻害薬であるマシテンタンを用いて厳格な ET 受容体阻害がヒトの病態を適切に反映する前臨床モデル動物において主要な副作用を生じず重症 PAH を治療するのに有効である可能性を検証した。正常ラットにおいて、マシテンタンを毎日 30 mg/kg 投与すると big ET-1 により誘発される右心室 (RV) 収縮期圧の上昇を完全に抑制した。雄性ラットに血管内皮成長因子阻害薬である SU5416 を注射し、3 週間低酸素に暴露した後、正常酸素に戻し 5 週間 (全経過で 8 週間) 待ち PAH モデルを作成した。この重症 PAH モデルラットから単離した肺内肺動脈リング切片において、マシテンタンは容量依存性に ET-1 により誘発される収縮反応を抑制した。マシテンタンによる長期間治療 (30 mg/kg/日投与、3 週から 8 週) は、心拍出量を保った状態で高い右室収縮期圧を改善した。マシテンタン治療は、右室肥大、内腔閉塞病変、中膜肥厚の進展に関しても肝逸脱酵素血清レベルを増加させることなく有意に改善させた。以上の成績は、マシテンタンによる効果的な ET 受容体阻害は主要な副作用を生じず重症 PAH を改善することを示唆する。