

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）

(別紙様式2)

氏名	高根澤 睦			
論文名	Novel Dual Endothelin Receptor Antagonist Macitentan Reverses Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Rats			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	鴨打 正浩
	副査	九州大学	教授	北園 孝成
	副査	九州大学	教授	笹栗 俊之

論文審査の結果の要旨

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用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、マシテンタンは用量依存性に 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(30mg/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。

以上の結果は、この方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられ、本論文について論文の研究目的、方法、結果、意義などについて説明を求め、各調査委員より専門的観点から論文内容およびこれに関連した事項について種々の質問を行ったが、満足すべき回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。