

論 文 内 容 要 旨

題目 A Selective Mineralocorticoid Receptor Blocker, Esaxerenone, Attenuates Vascular Dysfunction in Diabetic C57BL/6 Mice

(選択的ミネラルコルチコイド受容体遮断薬であるエサキセレノンは糖尿病 C57BL/6 マウスの血管機能不全を抑制する)

著者 Ugantsetseg Munkhjargal, Daiju Fukuda, Byambasuren Ganbaatar, Kumiko Suto, Tomomi Matsuura, Takayuki Ise, Kenya Kusunose, Koji Yamaguchi, Shusuke Yagi, Hirotsugu Yamada, Takeshi Soeki, Tetsuzo Wakatsuki, and Masataka Sata

2023年4月1日発行 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis  
第30巻第4号 326 ページから 334 ページに発行済  
doi: 10.5551/jat.63382

内容要旨

ミネラルコルチコイド受容体 (Mineralocorticoid Receptor, MR) の薬理的遮断は、MR が心血管調節に重要な役割を果たすことから心血管合併症を軽減する治療法として期待されている。最近の研究で、MR 拮抗薬が血管機能を含む腎外組織に影響を与えることが示唆された。そこで我々は、近年我が国で高血圧治療薬として承認された新規の非ステロイド系選択的 MR 遮断薬であるエサキセレノンの糖尿病誘発性血管機能障害に対する効果を検討した。糖尿病マウスに対しエサキセレノン (3mg/kg/日) または溶媒を3週間経口投与した。マウス大動脈片の内皮依存性および非依存性の血管反応をそれぞれアセチルコリンおよびニトロプルシドナトリウムによって解析した。また、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) を *in vitro* 試験に使用した。糖尿病の発症により、内皮依存性の血管弛緩が障害されたが ( $P < 0.001$ )、エサキセレノンの投与によって代謝パラメータや血圧の変化を伴うことなく内皮機能障害が改善された ( $P < 0.001$ )。糖尿病マウスの大動脈において、エサキセレノンはビークル群と比較して eNOS Ser1177 のリン酸化を改善した ( $P < 0.05$ )。アルドステロンは、HUVECs における eNOS Ser1177 のリン酸化を低下させ、eNOS Thr495 のリン酸化を増加させたが、エサキセレノン存在下でアルドステロンの効果は消失した。さらに、C57BL/6 マウスの大動脈片において、アルドステロンによる内皮依存性の血管弛緩障害をエサキセレノンは改善

様式(8)

した ( $P < 0.001$ )。

以上より、エサキセレノン<sup>®</sup>は糖尿病によるマウスの内皮機能障害を改善することが明らかになった。これらの結果は、エサキセレノンが糖尿病患者において血管保護作用を有する可能性を示唆している。