

論文審査の結果の要旨

平成28年 2月15日

学位論文題目 アンジオテンシン II 受容体拮抗薬のアラキドン酸代謝
に及ぼす影響

学位申請者 千田明日菜

審査委員 主査 猪爪 信夫



副査 早勢 伸正



副査 佐藤 久美



アラキドン酸は生体膜リン脂質を構成する長鎖不飽和脂肪酸であり、CYP 酵素を介して血管拡張作用、抗炎症作用、心筋プレコンディショニング作用などの心保護効果があるエポキシエイコサトリエン酸類 (EETs) に代謝される経路がある。EETs は主に可溶性エポキシドヒドロラーゼにより速やかに代謝され、より生理活性の低いジヒドロキシエイコサトリエン酸類となる。

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) は処方頻度の高い高血圧治療薬である。ARB とアンジオテンシン変換酵素阻害薬を比較した複数のメタ解析において ARB 投与群では心血管系イベント抑制に対する有益性を否定する結果が報告されている。本研究ではエイコサノイド類の新規測定法の評価に加えて、*in vitro* 研究と臨床試験を行うことにより、ARB のアラキドン酸代謝に及ぼす影響について検討している。

その結果、ARB は *in vitro* 研究において濃度依存的に CYP 酵素を阻害し、エイコサノイド類生成を低下させること、ARB の種類により阻害強度が異なることを明らかとした。特に、肝への蓄積が報告されている ARB は CYP 酵素を阻害してエイコサノイド類生成を低下させ、心血管系疾患のリスクを増加させる可能性を見いだした。しかし、臨床試験において、ARB 服用者群と非服用者群の間および ARB の種類によるエイコサノイド類濃度に有意差は認められなかった。一方、ARB と脂質異常症治療薬であるスタチン系薬併用群ではエイコサノイド類濃度が低い傾向にあった。また、高血圧症患者群では ARB 服用の有無に関わらずエイコサノイド類濃度の有意な低下が見られたことから、エイコサノイド類濃度の低下が高血圧症発症の要因である可能性を見いだした。これらの新規に得られた研究結果は、高血圧症患者における ARB の適正使用に重要な情報をもたらすものと考えられる。

以上のことから、本論文は本学の博士論文としての評価に値するものと認定した。