

令和元年6月7日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08911

研究課題名(和文) ALDH2*2保持者においてケルセチンは硝酸薬投与後血管内皮機能障害を予防するか

研究課題名(英文) Does quercetin prevent the endothelial dysfunction after continuous administration of nitroglycerin in ALDH2*2 carriers?

研究代表者

吉原 達也 (Yoshihara, Tatsuya)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：80419613

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ニトログリセリンは、虚血性心疾患によく使用されるが持続投与により酸化ストレスが発生し、血管内皮機能が低下することが知られる。お酒を代謝する酵素である2型アルデヒド脱水素酵素(ALDH2)には変異型(Glu504Lys *2)があり、*2を持つ人ではニトログリセリン投与後に血管内皮機能が低下しやすいことが報告されている。本研究により、抗酸化作用をもつポリフェノールの1種ケルセチンを併用することで、*2アレル保持者においてもニトログリセリン投与後の血管内皮機能低下が抑制されることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、7日間のニトログリセリン投与により*2アレル保持者では血管内皮機能が低下しやすいことがわかった。さらに食物中に含まれるポリフェノールであるケルセチンを併用することにより、血管内皮機能の低下が抑制されることがわかった。以上より、特にお酒が弱い人ではニトログリセリンを慢性的に使用することは避けたいと考えられ、その際の血管内皮機能低下はケルセチンなどの併用により抑制できると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Nitroglycerin has reported to induce oxidative stress and impairs endothelial function. Aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) is an anti-oxidative enzyme, and its activity is lost in the Glu504Lys (*2) genotype. We reported that this genotype impaired endothelial function after continuous administration of nitroglycerin in ALDH2 *2/*2 carriers. Quercetin is a dietary polyphenol which has anti-oxidative effect. In this study, we revealed that co-administration of quercetin improved endothelial function after continuous treatment of nitroglycerin even in ALDH2 *2/*2 carriers.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：2型アルデヒド脱水素酵素 多型 ニトログリセリン ケルセチン 血管内皮機能障害 酸化ストレス 遺伝子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ニトログリセリン (GTN) の持続投与は、酸化ストレスや血管内皮障害の発生、心血管イベントの増加を引き起こす。2 型アルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) はお酒の代謝に関わる酵素であり、エタノールの代謝産物であるアセトアルデヒドを酢酸に代謝する。ALDH2 には遺伝子多型があり、その活性が欠損する遺伝子多型*2 (Glu504Lys) を持つ人ではお酒に弱くなることがよく知られている。日本人は、白人や黒人とは異なりその遺伝子多型頻度が高く、野生型 (*1/*1) は 60% 程度であり、ヘテロ変異型 (*1/*2) が 30 - 40%、ホモ変異型 (*2/*2) が 3 - 5% 程度存在する。

ALDH2 は GTN を代謝することが知られ、体内において GTN の薬効を発現する酵素の一つと考えられている。これまでに我々は、ALDH2 遺伝子変異者 (*2 保持者) では GTN 投与後の動脈拡張までの時間が延長することを報告している。

さらに近年になり、ALDH2 はその抗酸化作用や毒性を持つアルデヒド類を代謝することにより、心血管保護作用を持つことが報告されている。我々はこれまでに、ALDH2 遺伝子変異者 (*2 保持者) では GTN 持続投与により酸化ストレスが発生しやすく、血管内皮低下が起こりやすいことを報告してきた。

そこでさらに我々は、抗酸化作用を持つ HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン) の併用が、GTN による血管内皮低下と酸化ストレスへ及ぼす影響について検討した。その結果、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用は GTN による血管内皮機能低下を抑制できることを報告してきた。HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用により、酸化ストレスは軽減する傾向にはあったが、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の血管内皮機能保護効果はその抗酸化作用によるものかどうかについては、明らかではなかった。そのため、さらに別の抗酸化作用を持つ物質を用いて、GTN 投与による血管内皮機能低下と酸化ストレスの発生に及ぼす影響についての検討が必要と考えられた。

2. 研究の目的

ケルセチンは抗酸化作用を持つ天然フラボノイドの一種であり、タマネギなどの野菜に多く含まれることが知られている。本研究では、臨床試験によりケルセチンを併用することが、GTN 持続投与による血管内皮機能低下と酸化ストレスへ及ぼす影響について検討することを目的とした。本試験結果より、ALDH2 無活性者 (ALDH2*2/*2 保持者) における GTN による血管内皮機能低下が予防できるかどうかについて検証できると考えた。

3. 研究の方法

倫理委員会の承認と臨床試験登録 (UMIN000033639) の上、文書同意を得た 24 名の日本人健康成人男性 (ALDH2*1/*1: 17 名、ALDH2*2/*2: 7 名) を対象に試験を実施した。2 期クロスオーバー法を用いて、GTN 経皮単独投与もしくはケルセチン 1000mg/日併用投与を 7 日間行った。投与前後に血管内皮機能検査として血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilation (FMD)) を、酸化ストレスとしてマロンジアルデヒド修飾 LDL (MDA-LDL) を測定した。ニトログリセリンは血管拡張作用により頭痛を引き起こすことが多い。そのため、頭痛発生時には、ロキソプロフェンナトリウムの使用を許可した。

4. 研究成果

[結果]

7日間のGTN持続投与後のFMD値は、ALDH2*1/*1及びALDH2*2/*2遺伝子多型保持者の両者において低下したが、ALDH2*1/*1保持者と比較してALDH2*2/*2保持者でより低下することを再確認した。GTNにケルセチンを併用投与することにより、ALDH2*1/*1及びALDH2*2/*2保持者の両者においてFMD値は著明に改善し、ALDH2*1/*1と*2/*2保持者間に差を認めなくなった。

酸化ストレス度のマーカーであるMDA-LDLは、GTN持続投与後にわずかに増加する傾向は見られたが、ALDH2遺伝子多型間で差を認めなかった。ケルセチンを併用時にはMDA-LDL値は低下する傾向にはあったが、ALDH2遺伝子多型間で差を認めなかった。頭痛の発生頻度とロキソプロフェンナトリウムの使用量に両群間に差は認めなかった。

[考察]

本研究により、GTNの経皮持続投与は、日本人健康成人において血管内皮機能を低下させ、その低下率はALDH2*1/*1保持者と比較して、*2/*2保持者においてより大きいことが再確認できた。本試験結果と以前の試験結果より、GTNの慢性的な投与は、特にALDH2*2/*2保持者では避けたほうがよいと考えられた。

GTNにケルセチンを併用した場合、血管内皮機能は著明に改善し、遺伝子多型間の差を認めなくなった。これは、以前我々が報告したアトルバスタチンの効果よりも強く、ケルセチンはより強い血管内皮機能改善効果を持つことが示唆された。これまでの我々の結果より、ケルセチンやスタチンといった抗酸化作用を持った物質を併用することにより、GTN持続投与による血管内皮機能障害を抑制できると考えられ、GTN投与を受ける患者の予後改善に寄与できる可能性が考えられた。

しかし、ケルセチンは酸化ストレス度を有意には改善しなかった。ケルセチンの血管内皮機能改善効果には抗酸化作用以外の効果が働いている可能性があると考えられる。また、GTNによって血管内皮機能障害が起こるメカニズムには、酸化ストレス以外の要因が関与していることが考えられ、さらなる研究が必要と考えられた。

ALDH2*2/*2保持者は日本人においても数%であり、本試験での*2/*2保持者は7名のみであった。そのため、さらに大規模の試験での検証が必要と考えられた。

頭痛の発生頻度とロキソプロフェンナトリウムに遺伝子多型間で差は認めなかったものの、ロキソプロフェンナトリウムの使用が血管内皮機能へ及ぼす影響がなかったとは言えないため、今後の試験においては、頭痛発生時の対処について考慮する必要があると考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 1 件)

第92回日本薬理学会年会(大阪市)2019年3月16日

Tatsuya Yoshihara, Ikuko Okada, Hiroko Kumashiro, Yoshiko Miura, Hiroshi Tsukikawa, Shunji Matsuki, Shin Irie, Sasaguri Toshiyuki

Influence of ALDH2 polymorphisms on the effect of co-administration of quercetin with nitroglycerin on endothelial function

[図書](計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等 なし

6．研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：笹栗 俊之

ローマ字氏名：(SASAGURI, toshiyuki)

研究協力者氏名：松木 俊二

ローマ字氏名：(MATSUKI, shunji)

研究協力者氏名：入江 伸

ローマ字氏名：(IRIE, shin)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。