

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：37111

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18948

研究課題名(和文)慢性閉塞性肺疾患における禁煙補助薬バレニクリンによる心血管イベント発症機序

研究課題名(英文) Adverse effect of varenicline on cardiovascular disease under chronic obstructive pulmonary disease conditions

研究代表者

古賀 允久 (Koga, Mitsuhsa)

福岡大学・薬学部・助教

研究者番号：60570801

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：禁煙補助薬バレニクリンは禁煙成功率が高いが、心血管イベントのリスク上昇が報告された。そこで、バレニクリン服用患者の背景を考慮し慢性閉塞性肺疾患(COPD)におけるバレニクリンの心血管イベント発症リスクを検討した。ブタ膵エラスターゼ(PPE)誘発COPD病態の動脈硬化症モデルマウスにバレニクリンを投与し、動脈硬化巣を評価した。その結果、バレニクリンは動脈硬化巣を増悪させたが、COPD病態ではバレニクリンにより、有意でないが増悪傾向であった。一方、バレニクリンはPPEによる肺胞径拡大を抑制した。このように、バレニクリンによる肺保護作用により、COPDで増悪する動脈硬化巣が抑制されたかもしれない。

研究成果の概要(英文)：Varenicline, a drug for smoking cessation, increases the risk of cardiovascular event. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by pulmonary inflammation and emphysema. In COPD patients, smoking cessation is one of the most effective treatments. However, it is unclear whether varenicline increases the risk of cardiovascular event under COPD conditions. In this study, to clarify the adverse effect of varenicline under COPD conditions, apolipoprotein E knockout (ApoE KO) mice were administered porcine pancreatic elastase (PPE) to induce emphysema. Varenicline promoted the atherosclerosis in ApoE KO mice, while it didn't aggravate the atherosclerosis in PPE-treated ApoE KO mice. Interestingly, varenicline blocked the PPE-induced alveolar enlargement. In summary, varenicline may increase the risk of cardiovascular event and protect PPE-induced emphysema. Thus, the protective effect of varenicline against COPD may not promote the atherosclerosis under COPD conditions.

研究分野：副作用

キーワード：副作用 心血管 慢性閉塞性肺疾患 バレニクリン

1. 研究開始当初の背景

(1)慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)は、タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じる肺の炎症性疾患である。COPDでは肺自体の炎症が全身に波及することによって、あるいは、喫煙をはじめとする共通の要因が多臓器にも作用することによって、全身性の炎症所見が認められる。我が国においてCOPDは、男女共に高齢者の割合が高く、高齢化に伴いCOPDによる死因は増加している。さらに、COPDは全身性炎症、心・血管疾患、糖尿病、骨粗鬆症、消化器疾患などの全身合併症を誘発する。COPDの最大の危険因子はタバコ煙であり、COPDの発症予防、進行抑制のためにはタバコ煙の曝露からの回避が最も重要であるため、禁煙はCOPD治療において最も効果的で経済的な方法である。さらに禁煙はCOPDだけでなく、循環器系疾患患者の心血管イベント発症の危険性を低下させる。このように禁煙に対する医学的、社会的関心も高まり、禁煙外来も設置されるなど医療重点課題として取り組まれている。

(2)最近では経口禁煙補助薬であるバレニクリンによる禁煙治療が著しく増加している。バレニクリンは、 $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor (nAChR)部分作動薬および $\alpha 7$ nAChR完全作動薬である。このバレニクリンは、度重なる禁煙非成功者やヘビースモーカー、さらにニコチン含有禁煙補助薬による治療中断者等に対しても禁煙成功率が高い。またニコチン代替療法では使用できなかった一部の心疾患・脳疾患患者にも使用可能である。このようにバレニクリンは、画期的で禁煙成功率も高い薬である。しかし、バレニクリンにより、心血管イベントの危険性が增大するという重篤な副作用が報告された(Singh S et al., CMAJ, 2011)。さらに我々は、動脈硬化症モデルマウスであるapolipoprotein E knockout (ApoE KO)マウスにバレニクリンを投与すると動脈硬化巣の形成が促進することを明らかにした。従って、心・血管イベント発症を回避するためにバレニクリン禁煙療法が実施されるにもかかわらず、逆にそのリスクを増大させる可能性があることが推測される。またバレニクリン禁煙療法が実施される患者数、バレニクリン禁煙療法の必要性に迫られる慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの呼吸器疾患、循環器疾患などの患者背景を考慮すれば、この副作用の予防・軽減・回避対策の構築が急務である。

2. 研究の目的

そこで、バレニクリンによる禁煙療法を行う患者背景を考慮して、COPD病態下におけるバレニクリンによる心血管イベント発症の機序を明らかにすることを目的とした。具体

的には、ApoE KOマウスに porcine pancreatic elastase (PPE)を気管内噴霧し、肺気腫を誘発させた。このモデルマウスを用いて、動脈硬化巣および肺組織を評価した。

3. 研究の方法

本研究では、動脈硬化モデルマウスであるApoE KOマウスを用いた。

(1) COPDモデル作製

8週齢のApoE KOマウスにPBSに溶解したPPEをMicroSprayerで気管内に噴霧し、肺気腫を誘発させCOPD病態にした(ApoE KO/COPDモデルマウス)(Kobayashi S et al., Am J Respir Cell Mol Biol. 2013.)。まず、PPE 0, 1, および2 Uを気管内噴霧し、3週間後に肺組織を回収して、肺胞径を測定し、COPDモデルを検討した。

PBSのみを気管内に噴霧した群を対照とした。

PBSに溶解したバレニクリンを0.5mg/kg/dayで投与し(Koga M et al., BBRC, 2014, Koga M et al., Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013.)、高脂肪食を負荷したPPE 0U+vehicle群、PPE 0U+バレニクリン群、PPE 2U+vehicle群、PPE 2U+バレニクリン投与群、の4群間で動脈硬化巣および肺組織を評価した。

(2) 評価方法

麻酔下で血液を回収後、PBSで灌流し、肺組織はパラホルムアルデヒドで固定し、切片を作成し、HE染色を行った。1視野あたり10箇所の肺胞径を測定し、この平均値により肺胞の破壊および肺胞径の拡大を評価した。全大動脈：各マウスから摘出した全大動脈を開き、血管内腔に形成される動脈硬化巣をoil red-O染色で特定した。oil red-O陽性の動脈硬化巣面積を画像解析した。

4. 研究成果

(1) PPE気管内噴霧によるCOPDモデルマウスの作製

ApoE KOマウスにPPEを0, 1および2 U気管内噴霧し、HE染色後に肺胞径を測定した。PPE 0U噴霧では、肺胞の構造は維持されており、肺胞の破壊および肺胞径の拡大は観察されなかった。一方、図1Aに示すようにPPE 1U、および2U噴霧により、PPE濃度依存的に肺胞の破壊および肺胞径の拡大が惹き起こされた。またPPE 0Uと比較して、PPE 2U噴霧により、有意に肺胞径が拡大した(図1B)。よって、PPE 2U噴霧モデルを肺気腫誘発のCOPDモデルとし、以下の実験を行った。

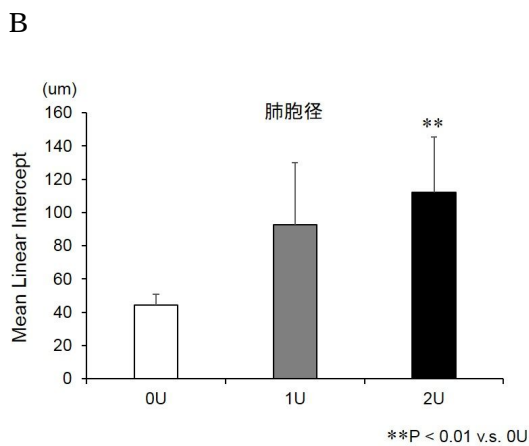
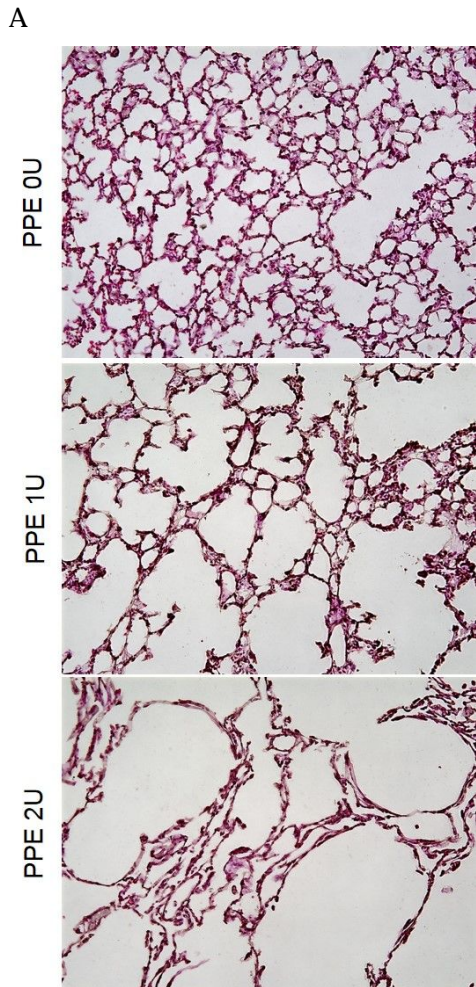


図1 .PPE による肺胞の破壊および肺胞径の拡大

(2) COPD 病態下におけるバレンクリンによる動脈硬化巣の形成

大動脈を摘出し、全大動脈における動脈硬化巣の面積を oil red-O 染色により評価した。赤は動脈硬化巣を示す(図2A)。PPE 0U 噴霧群においては、バレンクリンにより全大動脈および大動脈弓における動脈硬化巣が有意に増大した(図2B, C)。また、PPE 0U 噴霧と比較して、PPE 2U 噴霧により、動脈硬

化巣の形成は有意ではないが、増大傾向であった。また PPE 0U の vehicle 投与群と比較して、PPE 2U 噴霧群にバレンクリンを投与すると、有意に動脈硬化巣は増大した。一方、PPE 2U を噴霧した群間では、バレンクリン投与により、動脈硬化巣の面積は有意な差はなかった(図2B,C)。

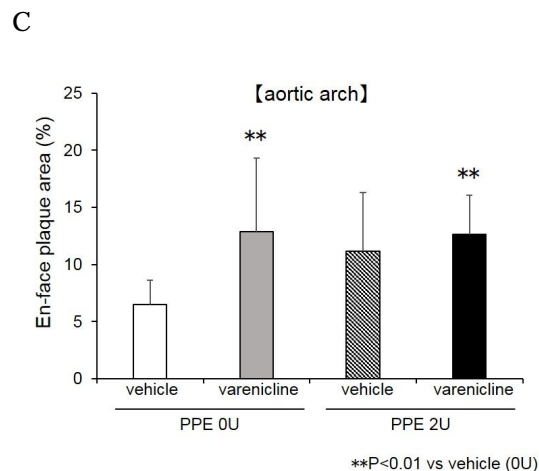
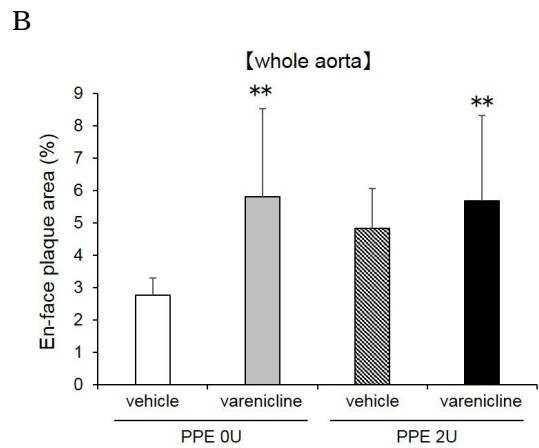
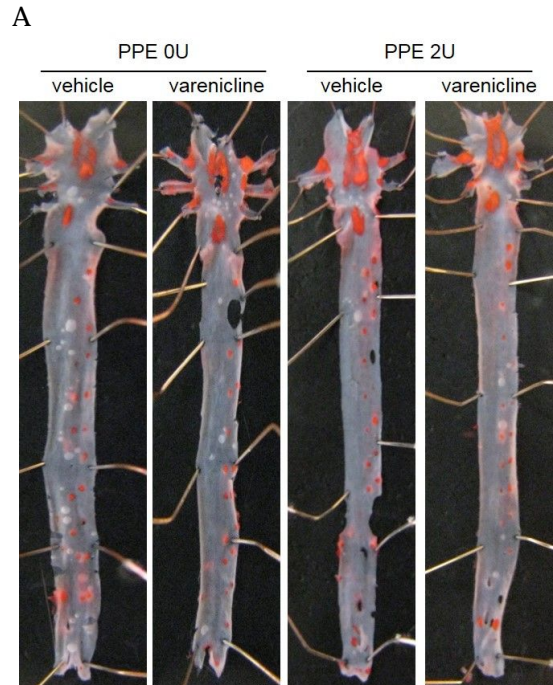


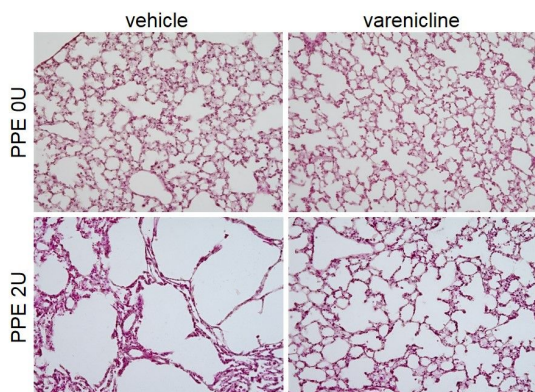
図2 .COPD 病態下におけるバレンクリンに

よる動脈硬化巣形成

(3) PPE 誘発肺泡破壊および肺胞径拡大に及ぼすバレニクリンの影響

PPE を噴霧した ApoE KO マウスの肺組織において、興味深いことに、バレニクリンは PPE 誘発による肺胞径の拡大を有意に抑制した。

A



B

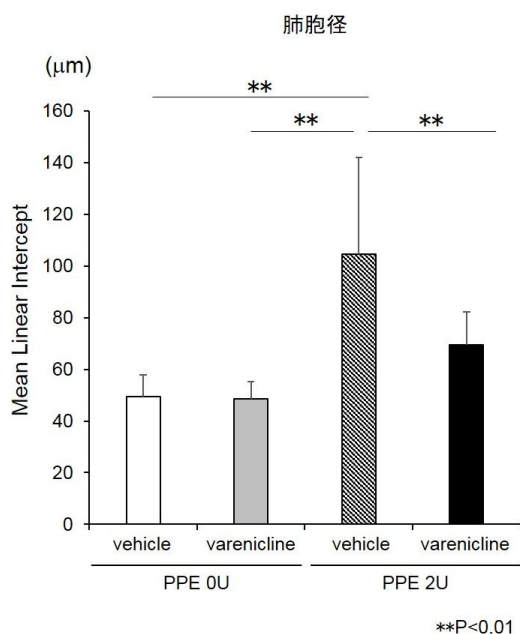


図3 . 肺組織におけるバレニクリンの効果

以上、本研究では COPD 病態下における禁煙補助薬バレニクリンによる心血管イベント発症リスクの有害作用を動脈硬化巣の形成によって評価・検討した。

バレニクリンは、ApoE KO マウスにおける動脈硬化巣の形成を促進させた。一方、PPE 誘発の COPD 病態下では、バレニクリンが動脈硬化巣の形成増大を促進させることはなかった。

また興味深いことに、PPE 噴霧による肺胞径の拡大をバレニクリンが抑制したため、バレニクリンには COPD の肺保護作用があるか

もしれない。

よって、このバレニクリンによる肺保護作用により、COPD で増悪する動脈硬化巣の形成が促進せず、その結果バレニクリンの有害作用による動脈硬化巣形成が増悪しなかった可能性が考えられる。

最後に、バレニクリンの有害作用による心血管イベント発症リスクは上昇することが示唆された。その一方、バレニクリンは禁煙補助薬としてだけでなく、COPD 治療にも有効にかもしれない。このように動脈硬化症および COPD におけるバレニクリンの作用の相違を今後、検討し、有効性・安全性の高い禁煙補助薬および新規の COPD 治療薬への応用へと繋げていきたい。

<引用文献>

Kurimoto E, Miyahara N, Kanehiro A, Waseda K, Taniguchi A, Ikeda G, Koga H, Nishimori H, Tanimoto Y, Kataoka M, Iwakura Y, Gelfand EW, Tanimoto M. IL-17A is essential to the development of elastase-induced pulmonary inflammation and emphysema in mice. *Respir Res.* 14 巻、2013. doi: 10.1186/1465-9921-14-5

Koga M, Kanaoka Y, Ohkido Y, Kubo N, Ohishi K, Sugiyama K, Yamauchi A, Kataoka Y. Varenicline aggravates plaque formation through $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in ApoE KO mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 455 巻、2014、194-7.

Koga M, Engberding N, Dikalova AE, Chang KH, Seidel-Rogol B, Long JS, Lassègue B, Jo H, Griendling KK. The bone morphogenic protein inhibitor, noggin, reduces glycemia and vascular inflammation in db/db mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 305 巻、2013、H747-55.

Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic, review and meta-analysis. *CMAJ.* 183 巻、2011、1359-1366

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Kanaoka Y, Koga M, Sugiyama K, Ohishi K, Kataoka Y, Yamauchi A. Varenicline enhances oxidized LDL uptake by increasing expression of LOX-1 and CD36 scavenger receptors through $\alpha 7$

nAChR in macrophages. Toxicology. 査読有、
380 巻、2017、62 - 71
doi: 10.1016/j.tox.2017.02.006.

Takata F, Tominaga K, Koga M, Dohgu S, Yamauchi A, Kataoka. Elevated permeability of the blood-brain barrier in mice intratracheally administration porcine pancreatic elastase. J Pharmacol Sci. 査読有、129 巻、2015、78 - 81
doi: 10.1016/j.jphs.2015.08.008

〔学会発表〕(計 5 件)

古賀允久、金岡祐輝、橋爪渚、田代哲士、片岡泰文、山内淳史、Varenicline downregulates VE-cadherin expression and enhances HUVEC migration through 7 nAChR、第 90 回日本薬理学会年会、2017 年 3 月 15 日～17 日、長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホール アストピア (長崎県、長崎市)

金岡祐輝、古賀允久、片岡泰文、山内淳史、Varenicline enhances oxLDL uptake into macrophages by increasing LOX-1 and CD36 scavenger receptor through 7 nAChR、第 90 回日本薬理学会年会、2017 年 3 月 15 日～17 日、長崎ブリックホール、長崎新聞文化ホール アストピア (長崎県、長崎市)

金岡祐輝、古賀允久、山内淳史、片岡泰文、バレンクリンはマクロファージにおける酸化 LDL による泡沫化を促進させる、第 136 回日本薬学会年会、2016 年 3 月 26 日～29 日、パシフィコ横浜 (神奈川県、横浜市)

江島優佳、古賀允久、金岡祐輝、久永真美、田代哲士、橋爪渚、山内淳史、片岡泰文、血管内皮細胞における禁煙補助薬バレンクリンの遊走作用、第 68 回日本薬理学会西南部会、2015 年 11 月 21 日、海峡メッセ下関 (山口県、下関市)

金岡祐輝、古賀允久、山内淳史、片岡泰文、バレンクリンはマクロファージにおける oxLDL の取り込みを促進させる、第 68 回日本薬理学会西南部会、2015 年 11 月 21 日、海峡メッセ下関 (山口県、下関市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古賀 允久 (KOGA, Mitsuhsa)
福岡大学・薬学部・助教
研究者番号：60570801

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：