

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 7 月 8 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590189

研究課題名(和文) COMT阻害剤投与により惹起される代謝異常全体像の把握

研究課題名(英文) Understanding of the metabolic abnormalities induced by COMT inhibitor administration

研究代表者

金 一暁 (KIM, Hyoh)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：10612377

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：COMT(カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ)は交感神経系に係る神経伝達物質であるカテコールアミンの不活性化に関与する酵素であるが、その阻害剤は本邦においてパーキンソン病の治療薬として臨床実用されている。

我々はCOMT不全による高脂肪食下での耐糖能悪化やCOMT代謝産物による耐糖能障害の改善が、インスリン分泌やその抵抗性の変化によることを動物実験ならびに細胞実験において証明し得た。臨床でパーキンソン病患者に使用されているCOMT阻害剤の代謝への影響を糖負荷試験を実施して検討した結果、明らかな代謝異常はきたさず治療用量では問題は認めなかったが更なる検討を要すると判断された。

研究成果の概要(英文)：COMT is an enzyme involved in the inactivation of catecholamines, a neurotransmitter of the sympathetic nervous system. Its inhibitors are clinically practical use as a therapeutic agent for Parkinson's disease in Japan.

In our animal and cell experiment, glucose tolerance deteriorates under a high-fat diet by the COMT failure proved by insulin secretion decrease. Improvement of glucose intolerance with COMT metabolites proved that by improving insulin resistance.

The result of the influence on the metabolism of COMT inhibitors which are used in Parkinson's disease patients was investigated in glucose tolerance test, there were not observed problems with obvious metabolic abnormalities within therapeutic dose. However it appeared to require further consideration.

研究分野：神経内科

キーワード：COMT インスリン抵抗性 パーキンソン病

1. 研究開始当初の背景

ヒト catechol-O-methyltransferase (COMT) 遺伝子には mRNA・蛋白の安定性を制御する遺伝子多型・haplotype が知られ、COMT 活性低下と関係する遺伝子多型と精神神経疾患、肥満、糖尿病、癌、妊娠高血圧腎症との相関が知られている。

COMT はカテコールアミンを不活化する一方で estradiol から中間代謝産物を経て 2-methoxyestradiol(2-ME) を産生する。2-ME は hypoxia-inducible factor(HIF)-1 の強力な阻害因子であり、抗血管新生・炎症作用を有し、ヒト重症妊娠高血圧腎症においても正常妊娠に比して胎盤 COMT 蛋白発現および血漿 2-ME 濃度は有意に低下していた。これら結果は 2-ME の欠乏による HIF-1 発現が妊娠高血圧腎症発症の病態生理に寄与するといった COMT 不全/2-ME 欠乏の病態生理的意義を示している。

妊娠高血圧腎症は耐糖能異常や高血圧・脂肪肝、脂質代謝異常などメタボリック症候群と同一の症状を有し、COMT 不全に關与する遺伝子多型が肥満、高血圧、糖尿病とも相関することから、COMT 不全が耐糖能異常や脂肪肝発症などの代謝異常との関連が示唆される。

ヒトにおいて COMT 阻害薬はパーキンソン病の治療薬として、本邦ではエンタカポンが承認を得て臨床の場で用いられているが、北米で用いられているトロカポンには強い肝障害の報告があり、エンタカポンにも少数ながら同様に肝障害の報告も認められる。

さらに高容量エンタカポン投与マウスでは、体重増加の抑制や摂餌量の減少などがあり、マウスは早期に死亡することも報告もされ

ている。

これらの臨床的報告と我々の予備的検討の結果は、COMT 阻害自身が症例によっては 2-ME 欠乏の結果、耐糖能異常・脂肪肝・肝障害などの代謝異常を惹起する可能性を示唆している

2. 研究の目的

パーキンソン病症例及びげっ歯類を対象として、COMT 阻害の代謝異常における意義の全体像を把握する。

3. 研究の方法

実験 1

8 週齢の C57Bl6, DBA マウスに正常食餌と高脂肪食を投与の上、COMT 阻害薬(エンタカポン 90mg/Kg/day および Ro41-0960 25mg/Kg/day) を投与し、投与 1,3,6 ヶ月後に耐糖能を含め、インスリン値、高感度 CRP、遊離脂肪酸、肝機能検査、尿中アルブミン、カテコラミン、2-ME 濃度(ELISA)を測定する。肝臓組織・膵臓ランゲルハンス島・脂肪炎症など網羅的に解析する。また、2-ME 投与による治療効果も同様に検討する。

正常食餌 8 週齢の C57Bl6, DBA マウスに耐糖能試験を行い、その翌日に COMT 阻害薬(エンタカポン 90mg/Kg/day および Ro41-0960 25mg/Kg/day) を投与し、再度耐糖能試験を施行する。インスリン値、高感度 CRP、遊離脂肪酸、肝機能検査、尿中アルブミン、カテコラミン、2-ME 濃度(ELISA)も併せて測定し、肝臓組織・膵臓ランゲルハンス島・脂肪炎症など網羅的に解析する

実験 2

実験 1 得られた肝細胞やインスリン産生

細胞を COMT 阻害薬、COMT siRNA 単独・インスリン供養置培養を行い、インスリン刺激伝達機構、表現型、標的遺伝子発現などを cDNA microarray、メタボローム解析を行い網羅的に解析する。2-ME 投与の効果も検討する。

実験 3

慢性的 COMT 阻害薬投与 13 名・非投与 9 名のパーキンソン症例を対象に、糖負荷試験を行い、血糖値、インスリン値、C-peptide, 高感度 CRP、遊離脂肪酸、肝機能検査、尿中アルブミン、カテコラミン、2-ME 濃度(ELISA)を測定し、COMT 阻害の糖代謝異常に対する意義を検討した。

COMT 阻害薬未投与パーキンソン病症例 9 例を対象に、COMT 阻害薬投与前と投与直後 1 時間に経口糖負荷試験を行い、血糖値、インスリン値、C-peptide, 高感度 CRP、遊離脂肪酸、肝機能検査、尿中アルブミン、カテコラミン、2-ME 濃度(ELISA)を測定して COMT 阻害の耐糖能に対する急性効果を検討した。

COMT mRNA・蛋白の安定性に関与することが報告されている遺伝子多型 rs6269, rs4633, rs4818, rs4680 を解析し、各種因子と比較検討した。

4 . 研究成果

実験 1 において、高脂肪食下で COMT 不全が耐糖能悪化に関連することと、それが COMT の代謝産物である 2-ME の投与により改善すること見いだしている。またその短期的な効果としては血中インスリン濃度の変化によることと長期的な効果としてはインスリン抵抗性の変化によることを確認で

きている。

実験 2 において、インスリン産生 細胞では 2-ME の投与下において分泌インスリンの増加が確認できている。

実験 3 において、COMT 阻害薬投与と非投与のパーキンソン症例で糖負荷試験を実施した結果では、投与群で 2-ME の軽度低下を認めたが血糖値、血清インスリン値、遊離脂肪酸、肝機能検査、尿中アルブミン、カテコラミンなどは有意な差は認められなかった。また、COMT 阻害薬投与直後の糖負荷試験では 2-ME を含めてすべてに有意な差は認めなかった。これらの結果と COMT 遺伝子多型の解析では相関を認めなかった。

実臨床に使用されている COMT 阻害薬による代謝への影響は認めなかったものの、投与の有無による 2-ME の差を含めて症例の蓄積が必要と判断された。また、投与されるパーキンソン患者の疾患背景なども考慮した検討が必要と考えられた。

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 0 件)

[学会発表](計 0 件)

[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：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

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〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

金 一暁 (KIM,Hyoh)

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：10612377

(2)研究分担者

金崎 啓造 (KANASAKI,Keizo)

金沢医科大学・医学部・講師

研究者番号：60589919