

20020257

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

動脈硬化機構の解明と予防－EDHFの作用機序に関する研究－

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 堀 正二

平成15(2003)年 4月

目 次

I. 総括研究報告

動脈硬化機構の解明と予防 1

—EDHF の作用機序に関する研究—

堀 正二

II. 分担研究報告

動脈硬化機構の解明と予防 2

—EDHF の作用機序に関する研究—

北風政史

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 3

IV. 研究成果の刊行物・別刷 4

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

動脈硬化機構の解明と予防—EDHF の作用機序に関する研究—

主任研究者 堀 正 二 大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学教授

研究要旨 Eicosapentanoic acid (EPA) がウサギの心筋梗塞モデルで Ca 依存性 K チャネル開口による EDHF 活性化を介して虚血再還流障害を抑制する。

分担研究者氏名・所属施設名及び
所属施設における職名

北風政史・国立循環器病センター（部長）

A. 研究目的

動脈硬化機構の解明と予防—EDHF の作用機序に関する研究課題に関し、特に fish oil のひとつである eicosapentanoic acid (EPA) の EDHF を介する生理学的意義、特に虚血心血管保護作用の検討を行った。EPA の心筋保護作用は報告されたいたがその作用機構は不明であった。

B. 研究方法

ウサギ冠動脈左前下行枝 (LAD) の虚血再還流による心筋梗塞モデルにおいて検討した。EPA を 14 日間反復経口投与 (600 mg/kg/day) した後、虚血再還流実験を行った。実験時には虚血 20 分前より再還流 60 分後まで EDHF 阻害薬である Ca 依存性 K チャネル阻害薬である charybdotoxin (40 ng/kg/min) の持続注入を行った群を追加し、EPA の心筋に対する作用に Ca 依存性 K チャネルが関与するか否かを検討した。

また EPA の溶媒だけを投与した溶媒群も対照群として検討した。

C. 研究結果、D. 考察

血圧、心拍数等の血行動態はそれぞれの群で有意差はなかった。

対照群の心筋梗塞サイズは 25% であった。

EPA 群では有意に心筋梗塞サイズ縮小効果と虚血性不整脈出現が抑制された。

Charybdotoxin を EPA に併用した群では EPA の心筋梗塞縮小効果は部分的に消失した。このことから、EPA の心筋梗塞縮小効果に Kca チャネル開口を介する EDHF 活性化が関与することが示唆された。また EPA の再還流時の心室性期外収縮や心室細動の発生抑制効果も charybdotoxin 同時投与によって消失したところから、EPA の抗不整脈作用にも Kca チャネルの開口が重要であることが明らかになった。

E. 結論

Fish Oil のひとつである EPA の心筋保護作用に EDHF の産生が関与することが明らかになった。

Fish oil は疫学的にも心血管疾患の一次予防に有効であることが知られているが、本研究によってそのメカニズムに新しい血管内皮由来弛緩因子である EDHF の産生を介することが判明した。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Journal of Cardiovascular Pharmacology in press

2. 学会発表

第一回国際心血管シンポジウム発表

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

動脈硬化機構の解明と予防—EDHF の作用機序に関する研究—

分担研究者 北風 政史 国立循環器病センター生理機能検査部心臓血管内科部長

研究要旨 冠動脈疾患患者で EET 産生酵素 CYP2J2 に加えて、EET 代謝酵素であるエポキシヒドラーゼの遺伝子多型が明らかになり、EET 産生異常が動脈硬化発症・進展と関連する可能性が示唆された。

A. 研究目的

動脈硬化機構の解明と予防—EDHF の作用機序に関する研究課題に関し、EET の産生酵素である CYP2J2 と EET 代謝酵素で EET から DHET に変換する可溶性エポキシヒドラーゼの遺伝子多型を検討した。DHET は生物活性が EET より低いので、可溶性エポキシヒドラーゼ活性が高いと EET 活性が低下すると報告されている。

B. 研究方法

CYP2J2 の SNP (single nucleotide polymorphism) の解析: 虚血性心疾患患者において、EET 産生酵素である CYP2J2 の遺伝子多型を検討した。また糖尿病・非糖尿病患者において、可溶性エポキシヒドラーゼの遺伝子多型と、血圧やインスリン抵抗性との関連を検討した。

C. 研究結果、D. 考察

転写開始点から 143 塩基のところ、G が C に変換している SNP が明らかになり、その変異を血管内皮細胞に導入すると、CYP2J2 のプロモーター活性が低下することも確認した。さらに虚血性心疾患患者では健常群に比較して、その多型の発現頻度が高いことを明らかにした。このことから、EDHF の産生異常が動脈硬化の発症に関連している可能性が考えられた。

非糖尿病患者では遺伝子多型が認められなかったが、2 型糖尿病患者でエポキシヒドラーゼの転写開始点から 860 のところに、GA の変異があることがわかりその多型がある群ではインスリン抵抗性が増加し、拡張期血圧が高いことが明らかになった。収縮期血圧に関しては 2 型糖尿病患者で、遺伝子多型による、有意差は認められなかった。また、最近、膵β細胞からのインスリン分泌に関与する GPR40 という受容体が明らかになったが、EET が GPR40 の強力なリガンドであることも報告されていることから、EET・EDHF がインスリン抵抗性や糖尿病の発症・進展と関連していることも示唆された。

E. 結論

EET 産生・代謝酵素は冠血管リスク患者においてその遺伝子異常が認められ、インスリン抵抗性を規定している可能性が明らかになった。CYP2J2 やエポキシヒドラーゼの遺伝子多型を解析することにより心血管イベントの発症の危険率を予測される可能性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 平成15年 欧州糖尿病学会

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

主任研究者氏名 堀 正二

所属機関名 大阪大学大学院医学系研究科 職名 教授

研究項目 動脈硬化機構の解明と予防—EDHF の作用機序に関する研究—

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	頁	出版年
Sanada, S, Hori, M. et al	Opening of the adenosine triphosphate-sensitive potassium channel attenuates cardiac remodeling induced by long-term inhibition of nitric oxide synthesis: role of 70-kDa S6 kinase and extracellular signal-regulated kinase.	<i>J Am Coll Cardiol</i>	40	991-7	2002
Takashima, Hori, M. et al	Targeting of both mouse neuropilin-1 and neuropilin-2 genes severely impairs developmental yolk sac and embryonic angiogenesis	<i>Proc Natl Acad Sci USA</i>	99	3657-3662	2002
Kotani, J, Hori, M. et al	Plaque gruel of atheromatous coronary lesion may contribute to the no-reflow phenomenon in patients with acute coronary syndrome.	<i>Circulation.</i>	106	1672-7	2002
Ogita, H, Hori, M. et al	Amelioration of ischemia- and reperfusion-induced myocardial injury by the selective estrogen receptor modulator, raloxifene, in the canine heart.	<i>J Am Coll Cardiol</i>	40	998-1005	2002

20020257

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。