

2022年12月22日

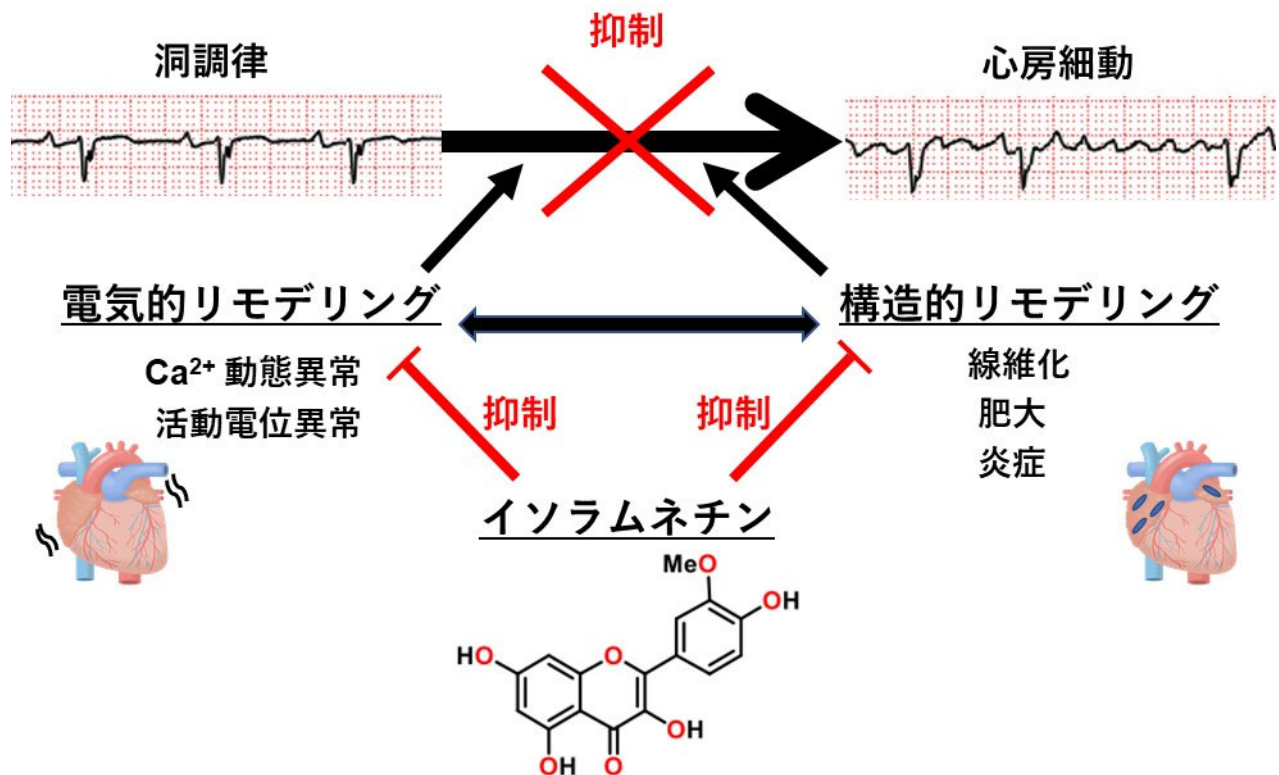
報道解禁制限あり【12月22日14時解禁】

国立研究開発法人 産業技術総合研究所 / 国立大学法人 筑波大学

## ポリフェノールが持つ心房細動の予防効果を発見 イソラムネチンが発症を抑制

### ポイント

- ポリフェノール的一种であるイソラムネチンの投与が発症の予防に有効
- 心房細動の発症に至る心房の電氣的・構造的な変性を同時に改善
- 発症の予防に向けたアップストリーム治療法として期待



イソラムネチンの心房細動発症予防のプロセス

### 概要

国立研究開発法人 産業技術総合研究所（以下「産総研」という） 食薬資源工学オープンイノベーションラボラトリー 青沼 和宏 産総研特別研究員、富永 健一 副ラボ長、国立大学法人 筑波大学（以下「筑波大」という） 生命環境系 磯田 博子 教授、医学医療系 許 東洙 准教授は、天然に存在するポリフェノールの一種であるイソラムネチンが不整脈の一種である心房細動の発症を予防する生理活性を持つことを見いだしました。

心房細動の発症に深く関与するアンギオテンシン II の負荷により心房細動を誘発させたマウスを用いて、イソラムネチンの予防効果を評価しました。その結果、アンギオテンシン II を負荷する前に、イソラムネチンを予防投与

することで心房細動の発症に関連する心房の電氣的リモデリングと構造的リモデリングの両方が同時に改善されることを確認しました。これら心房のリモデリングを同時に改善する医薬品はこれまでありませんでした。イソラムネチンの投与は、心房細動の発症を予防するアップストリーム治療法として期待されます。なお、この発見の詳細は、2022年12月21日（現地時間）に英国の生化学協会が発行する Clinical Science 誌で発表されます。

下線部は【用語解説】参照

## 開発の社会的背景

心房細動は一般的な不整脈の一つであり、その患者数は、国内で約100万人と推計されています。有病率は加齢とともに増加するため、高齢化が進む日本において、今後も増加していくと予想されています。特に心不全や脳梗塞の主要なリスクとなっており、これらによる健康寿命の短縮は心房細動患者にとって大きな脅威となっています。日本循環器学会「不整脈薬物治療に関するガイドライン」で推奨される基本治療方針では、患者一人ひとりに合った薬剤（抗不整脈薬や $\beta$ 遮断薬など）を選択することで、心房細動の再発予防や洞調律維持を目指します。しかし、従来の薬剤による効果には限界があり、患者の半数以上が再発を繰り返すか、または永続性心房細動へと移行しています。

## 研究の経緯

イソラムネチンは北アフリカに育成する塩生植物 *Nitraria retusa* に豊富に含まれるポリフェノール的一种です。ケルセチンが持つ五つの水酸基のうちの一つがメチル化された構造を持っており、微量ですがタマネギをはじめとする身近な植物にも含まれています。

これまで筑波大学では、イソラムネチンに潜在する機能の解明に取り組み、イソラムネチンに抗肥満効果や抗糖尿病効果があることを見いだしてきました。また、産総研の食薬資源工学オープンイノベーションラボラトリとの共同研究により、イソラムネチンが非アルコール性脂肪肝炎(NASH)に対して肝細胞の抗線維化を含む抑制作用を示すことを見いだしました。

心房細動は、心房組織の電氣的・構造的特性が徐々に変化するリモデリングで発症します。電氣的なりモデリングには、心筋組織の伸縮に関係した電解質や活動電位の異常が関与しており、構造的なりモデリングには心房組織の線維化や炎症、肥大が関与しています。これらのリモデリングがさらに進行すると、心房細動がより発生しやすくなったり、持続しやすくなったりします。

本研究では、イソラムネチンがそれぞれの心房リモデリングに対してどのような影響を及ぼすのかを実験的に調べ、効果があるとなれば、それがどのような仕組みで発現するのか解析しました。

## 研究の内容

心房細動誘発モデルとしてアンジオテンシン II 負荷モデルマウスを用いました。マウスを無作為に、無処置群(control)、アンジオテンシン II 負荷群(AngII)、アンジオテンシン II 負荷+イソラムネチン投与群(AngII+ISO)の3群に分けました。AngIIとAngII+ISOのいずれもアンジオテンシン II の負荷を2週間行い、AngII+ISOではアンジオテンシン II を負荷する1週間前からイソラムネチンの投与を行いました。

まず、イソラムネチンの心房細動の発症に対する効果を調べるために、各群のマウスに対し電極カテーテルを心房に挿入し、電気刺激を加えたときの、心房細動の発生の有無を心電図により判定しました。その結果、イソラムネチンを投与していない AngII では control に対して心房細動の発生率と持続時間が有意に増加したのに対し、イソラムネチンを投与した AngII+ISO では AngII に対して有意に減少しました (図 1)。これらの結果は、イソラムネチンが心房細動の発症を予防していることを示しています。

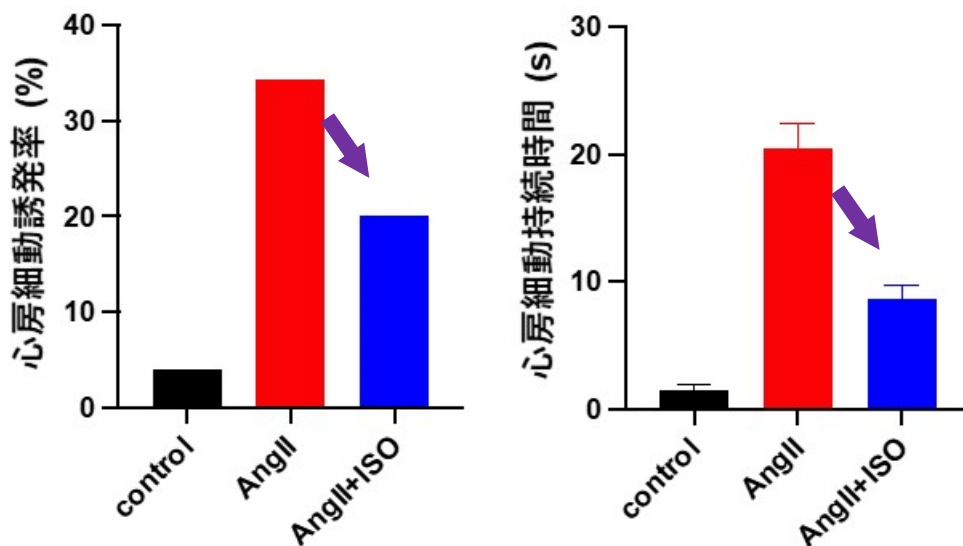


図 1 イソラムネチンの心房細動発症抑制効果

心房細動の発症要因の一つである電氣的リモデリングに対するイソラムネチンの効果を検証するため、心筋組織の収縮に深く関与しているカルシウムイオンの動きを観察しました。正常な心筋細胞では、細胞に活動電位が発生すると、細胞外からカルシウムイオンが流入して細胞内のカルシウム貯蔵部位である筋小胞体を刺激します。この刺激によって筋小胞体からカルシウムイオンが放出され、細胞質内のカルシウムイオン濃度が上昇し、細胞が収縮します。電氣的リモデリングは、筋小胞体から自発的にカルシウムイオンが漏出するようになること (カルシウムリーク) で発生します。このカルシウムリークの発生の有無は、心房細胞内のカルシウムイオンの局所的な濃度変化を観測することで確認できます。

各群のマウスの心筋細胞に薬剤を加えてカルシウムイオンを蛍光発光させ、共焦点顕微鏡の視野内の直線領域 (約 100  $\mu\text{m}$ ) におけるカルシウムイオンの変動を 1.82 ミリ秒ごとに 10 秒間観察しました。共焦点顕微鏡で観察すると、カルシウムリークの箇所は閃光のように見えるので、カルシウムスパークと呼ばれます。AngII では control に比べて有意にカルシウムスパークの発生頻度が増加しましたが、AngII+ISO ではその頻度が明らかに減少しました (図 2)。この結果は、イソラムネチンが心筋細胞内で筋小胞体からのカルシウムイオンの異常な漏出を抑制して電氣的リモデリングを予防していることを示しています。

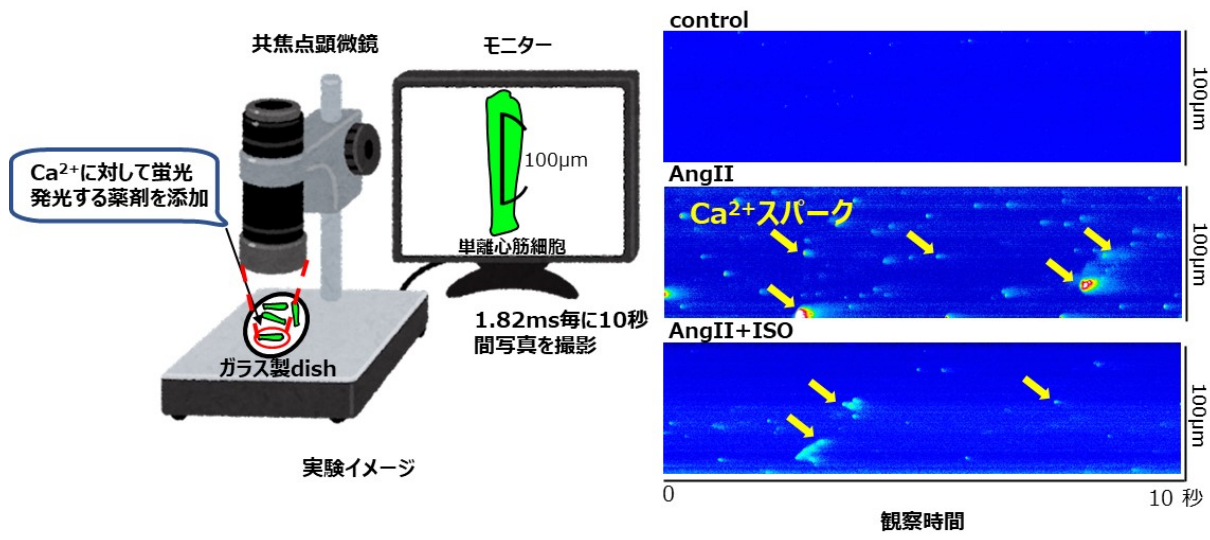


図2 イソラムネチンの電気的リモデリングに対する効果

心房細動のもう一つの発症要因である構造的リモデリングに対するイソラムネチンの効果を検証するため、各群の心房組織を取り出してマッソントリクロム染色によって染色された組織の面積を測定しました。この染色法では組織内の線維化された領域が青く染色されます。その結果、AngIIではcontrolに比べて有意に線維化面積が増加しましたが、AngII+ISOでは線維化面積の増加が抑制されました(図3)。この結果は、イソラムネチンが心房細動に伴う心房組織の構造的リモデリングを予防していることを示しています。

間質(細胞と細胞の間)における線維化(青い部分)の観察

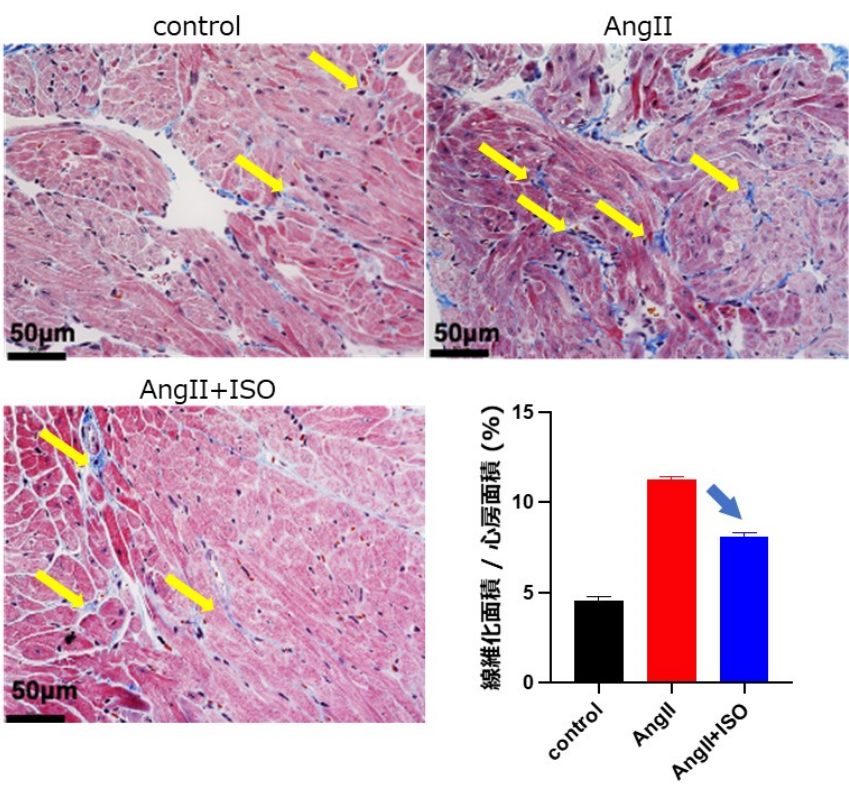


図3 イソラムネチンの構造的リモデリングに対する効果

今回発見したイソラムネチンの作用メカニズムを考察するため、心房細動の発症に関係するタンパク質を定量しました。その結果、アンジオテンシン II の投与によって、カルシウムイオンの伝達に関係するタンパク質や細胞の分化・増殖、炎症、細胞死に関係するタンパク質の量が増加しましたが、イソラムネチンの投与によってこれらの増加が抑制されることを見出しました。

これら一連のタンパク質の変動を考察することにより、イソラムネチンが心筋組織内のリン酸化酵素である CaMK II の働きを抑制することで、心筋細胞の筋小胞体からのカルシウムイオンの漏出を低減させ、電気的リモデリングを抑制していること、またイソラムネチンが細胞内のシグナル伝達に関係した MAPK 経路 のタンパク質を制御することで、心筋の線維化や肥大、炎症による構造的リモデリングを抑制していることが明らかになりました。

なお、本研究は AMED 研究戦略的推進プログラムおよび JST SATREPS 「エビデンスに基づく乾燥地生物資源シーズ開発による新産業育成研究」、JST COI-NEXT 「つくば型デジタルバイオエコノミー社会形成の国際拠点」のもとで行われました。

※本プレスリリースの図 1 と図 2 と図 3 は原論文「Clinical Science」の図を引用・改変したものを使用しています。

## 今後の予定

イソラムネチンによる心房細動の発症抑制のより詳細なメカニズムを解明します。また、臨床応用を視野に研究を進め、患者への臨床試験を目指します。

## 論文情報

掲載誌：Clinical Science

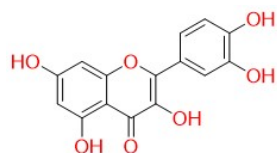
論文タイトル：Novel preventive effect of isorhamnetin on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation

著者：Kazuhiro Aonuma, DongZhu Xu, Nobuyuki Murakoshi, Kazuko Tajiri, Yuta Okabe, Zixun Yuan, Siqi Li, Yoshiko Murakata, Kenichi Tominaga, Akihiko Nogami, Kazutaka Aonuma, Masaki Ieda, Hiroko Isoda

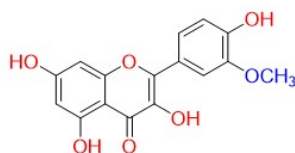
## 用語解説

### イソラムネチン

ポリフェノール的一种である天然化合物で、タマネギに含まれているケルセチンに似た構造を持つ。ケルセチンが持つ五つの水酸基(-OH)のうちの一つがメトキシ基(-OCH<sub>3</sub>)に置換されている。ナッツ類、タマネギ、ワインなどに含まれている。



ケルセチン



イソラムネチン

## 心房細動

一般的な不整脈の一つで、心房が1分間におよそ400~600回痙攣する。頻脈や脈の乱れを引き起こし、心不全や脳梗塞などの重篤な病気と関連がある。

## アンジオテンシン II

血管を構成する主な細胞である血管平滑筋を収縮させ血圧を上昇させる生体の代表的な昇圧系ホルモン。血中濃度の上昇により、炎症性サイトカインや接着因子が産生して炎症や線維化などの形態的異常を生じさせる。また、イオンチャネルのタンパク質を変化させて、電気生理学的な異常を引き起こす。

## 電気的リモデリング

イオンチャネルを構成するタンパク質の変化などによる組織の電気生理学的な性質の変化。心房組織の電気的リモデリングは心房細動の発症要因の一つであり、進行するとより発症しやすくなったり、持続しやすくなったりする。

## 構造的リモデリング

炎症や線維化により組織が変性すること。心房組織の構造的リモデリングは心房細動の発症要因の一つであり、進行するとより発症しやすくなったり、持続しやすくなったりする。

## アップストリーム治療

心房細動を発生させる要因にはたらきかけることで、心房細動の発作を予防、軽減させることを目指した治療法。

## 洞調律

上大静脈と右心房の境界付近にある洞結節で発生した電気信号が心房、心室へ正常に伝わり、心臓が1分間に60~80拍の心拍数で規則的に収縮する状態。

## *Nitraria retusa*

北アフリカの砂漠地帯に自生するニトラリア科の植物。耐塩性が高く、乾燥に強い。赤い果実は食用で、地元では古くから健康に良いことが知られている。

## 線維化

線維組織が増殖し、組織が線維成分に置き換わり硬くなってしまうこと。

## 活動電位

静止状態の細胞では、細胞内外のイオンの濃度差により、通常、細胞内の電位がマイナスに帯電している。活動電位とは、なんらかの刺激に応じて細胞膜の膜電位が一過的にプラスに上昇し、その後もとの状態に戻る一連の変化のこと。ナトリウムイオンやカリウムイオン、カルシウムイオンが細胞内外を出入りすることで膜電位が変化する。心臓を規則正しくかつ協調性を持って伸縮させる働きと関係がある

## 共焦点顕微鏡

通常の顕微鏡では対物レンズの焦点面以外からの光も含めて観察するのに対し、共焦点顕微鏡は対物レンズの焦点面と共役する位置にピンホールを配置することによって焦点面以外からの光を除去し、より鮮明な画像を得ることができる。

## マッソントリクローム染色

膠原線維（組織の細胞間に存在する最も普通の線維）を選択的に染める染色法。

## CaMK II（カルシウム・カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ II）

心不全や不整脈を引き起こす原因となる細胞内に存在するリン酸化酵素。心筋細胞内で活性化されるとカルシウムイオンが貯蔵されている心筋小胞体のカルシウムイオンチャネルを構成する RyR2 タンパクのリン酸化を誘発し、カルシウムイオンの漏出を引き起こすことで、異常な活動電位が発生する。

## MAPK（マイトジェン活性化プロテインキナーゼ）経路

細胞の増殖、分裂、運動、アポトーシス(細胞死)などの機能に関与する経路の一つである。酸化ストレス、サイトカインなどを受けて活性化される。異常な活性化は心臓において炎症、線維化、肥大などを引き起こす。

### 本件に関する問い合わせ先

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

食薬資源工学オープンイノベーションラボラトリ

副ラボ長 富永 健一

〒305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1 筑波大学総合研究棟 D

029-861-8456 k-tominaga@aist.go.jp

国立大学法人 筑波大学

生命環境系

教授 磯田 博子

〒305-8577 茨城県つくば市天王台 1-1-1

029-853-5775 isoda.hiroko.ga@u.tsukuba.ac.jp

### 機関情報

国立研究開発法人 産業技術総合研究所

<https://www.aist.go.jp/>

広報部 報道室 hodo-ml@aist.go.jp

国立大学法人 筑波大学

<https://www.tsukuba.ac.jp/>

広報局 kohositu@un.tsukuba.ac.jp

### 配布先

経済産業記者会 | 経済産業省ベンクラブ | 中小企業庁ベンクラブ | 資源記者クラブ | 文部科学記者会 | 科学記者会 | 筑波研究学園都市記者会