

2012. 2. 7

New Insight from Basic Research

ニトログリセリン耐性の新たな問題

持続投与はかえって心筋梗塞を悪化させる可能性

古川 哲史 = 東京医科歯科大学

街頭で「知っている薬をあげてください」と100人に尋ねたら、ペニシリンやアスピリンにはかなわないだろうが、**ニトログリセリン**（NTG）もベスト10には入ることだろう。このようにポピュラーで使用頻度も高いNTGだが、長く使用するとだんだん効きが悪くなる**ニトロ耐性**（**NTG tolerance**）の問題が知られている。

Science Translational Medicine誌の2011年11月2日号に、ラットを用いた動物実験から、NTGを持続投与すると心筋梗塞（MI）のサイズが2倍以上も増大したというショッキングな論文が掲載された。しかも、NTG toleranceと同じメカニズムが関与しているというのだ。

Sun L, et al. ALDH2 activator inhibits increased myocardial infarction injury by nitroglycerin tolerance. Sci Transl Med. 2011;3(107):107ra111.

NTG toleranceの機序

硝酸薬が血管拡張作用を示すのは、硝酸薬から放出される**一酸化窒素**（**NO**）の働きによる。NOが硝酸薬から放出されるメカニズムは、主に2つある。

硝酸薬の中でNTGなどの高力価（high potency）硝酸薬は、ミトコンドリアに存在する**アルデヒド脱水素酵素**（aldehyde dehydrogenase : ALDH）のアイソフォーム2（**ALDH2**）の作用により、NOを放出する（図1左）。一方、**硝酸イソソルヒド**（isosorbide dinitrate : ISDN）などの低力価（low potency）硝酸薬は、小胞体に存在するチトクロームP450（CYP450）によりNOを放出する（図1右）。

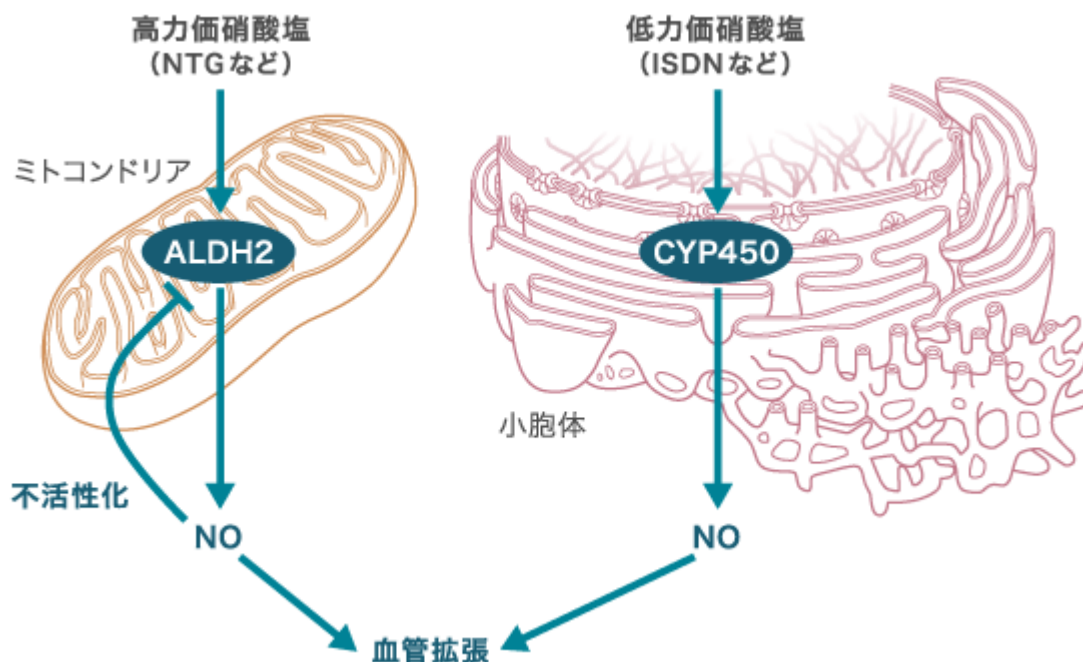


図1 硝酸薬のNO産生機序 NTGなどの高力価硝酸薬は、ミトコンドリアに局在するALDH2によりNOを放出する。ISDNなどの低力価硝酸薬は、小胞体のCYP450によりNOを放出する。NTGより放出されたNOは、ALDH2をニトロシル化することにより、ALDH2の酵素活性を抑制する。これがNTG toleranceの原因の1つとなる。

話は横道にそれるが、ALDH2という名前に聞き覚えはないだろうか——。そう、ALDH2とは酒酔いの原因物質であるアセトアルデヒドを酢酸に分解してくれる酵素でもある。

ALDH2には活性の強いALDH2*1 (G) と、活性の弱いALDH2*2 (A) の2つの**遺伝子多型**が存在する。ALDH2*2をホモ (AA) で持つ人は下戸となり、ヘテロ (AG) で持つ人はお酒を飲むとすぐ顔が赤くなる。

欧米人ではALDH2*2 (A) を持つ人はほとんどいないが、日本人ではALDH2*2のホモ (AA) が約15%、ヘテロ (AG) が約45%存在する。日本人が欧米人に比べてお酒が弱いことの原因の1つが、このALDH2の多型にあると言われている。

それでは、ALDH2の遺伝子多型とNTG作用には、何か関係があるのだろうか？ 答えは、YESのようだ。

ALDH2*2は、NTGのNOへの転換効率がALDH2*1に比べて約10分の1しかなく、ALDH2*2をホモ (AA) あるいはヘテロ (AG) で持つ人は、ALDH2*1をホモ (GG) で持つ人に比べてNTGの効きが悪いという (Li Y, et al. *J Clin Invest.* 2006;116:506-11.)。

NTG toleranceの機序はいつくか提唱されているが、重要なものの1つに、このALDH2の活性低下がある。ALDH2は酵素の活性中心にシステイン残基 (Cys) を有しているが、

このCysのチオール基 (-SH) がNOによりニトロシル化 (-S-NO) されると、酵素活性が消失する。

NTGIはALDH2のごく近くでNOを産生するので、ALDH2をニトロシル化し、その活性を低下させNTG toleranceに至る。一方、ISDNはALDH2から離れた小胞体でNOを産生するので、ALDH2をニトロシル化することなく、toleranceが起こりにくいようだ ([Koyuncu A, et al. World J Gastroenterol. 2008;14:4667-71.](#))。

日経BP社

© 2006-2012 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.

2012. 2. 7

New Insight from Basic Research

ニトログリセリン耐性の新たな問題

持続投与はかえって心筋梗塞を悪化させる可能性

古川 哲史 = 東京医科歯科大学

NTGの持続投与で梗塞サイズが増大

前置きがやや長くなったが、今回の論文でどのような実験が行われたのかを紹介しよう。Sunらは、NTG (0.3mg/kg/hr) を16時間点滴投与した後、ラット心臓の左前下行枝を結紮してMIを作成した。その結果、驚くべきことに梗塞サイズが2倍以上も増大した(図2A)。また左室内径短縮率(%fractional shortening: %FS)も、有意に減少した(図2B)。

NO産生にALDH2を必要としないISDNでは、このようなMIの増悪作用は見られなかったことから、NTGによるALDH2活性の低下の関与が示唆された。

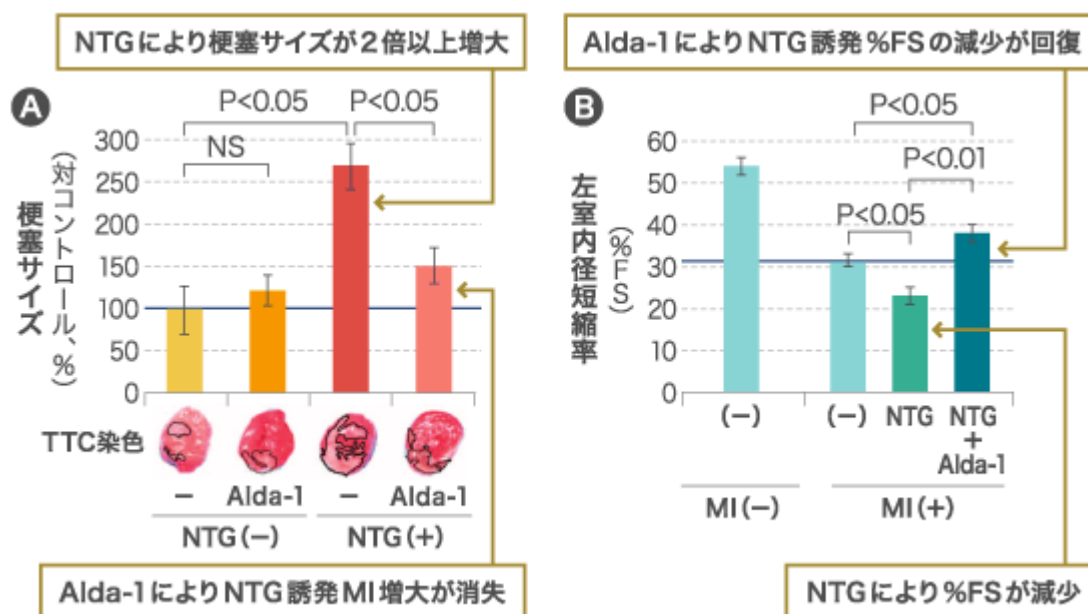


図2 NTG持続投与による心筋傷害 (A) NTGの持続投与により梗塞サイズが2倍以上に増大。ALDH2活性化薬であるAlda-1投与により、この梗塞サイズ増大が消失した。(B) NTG持続投与によりMI後の%FSが有意に減少したが、Alda-1投与によりその%FS減少が回復した。(Sun L, et al. Sci Transl Med. 2011;3(107):107ra111、一部改変)

この可能性は、Alda-1を使った実験結果によってもサポートされている。**Alda-1**は、

ALDH2*1とALDH2*2のどちらにも効果が認められるALDH2活性化薬で、新たな心臓薬のシーズとして注目されている物質だ。Alda-1 (0.67mg/kg/hr) をNTGとともに点滴投与すると、NTGによる梗塞サイズの増大と%FSの低下が抑制された (図2A、B)。

MIなどの酸化ストレス下では、活性アルデヒドが産生される。活性アルデヒドは蛋白にアルデヒドを付加し (これを「カルボニル化」と呼ぶ)、蛋白の機能を障害する。NTG持続投与によりALDH2活性が抑制されると、活性アルデヒドの分解が障害されカルボニル化蛋白が増加し、心毒性に至ると考えられる。

臨床的意味

今回の実験から、どのような臨床的意味が考えられるだろうか? 直接的に関係する臨床事象は、**急性冠症候群 (ACS)** によりCCUでNTGの持続点滴を受けているケースといえるだろう。このような患者がMIを起こすと、より重症となる可能性がある。

事実、Leesarらは、経皮的冠動脈インターベンション (PCI) の24時間前にNTG点滴を中止しておく、冠動脈閉塞時の虚血性傷害の程度が約65%軽減したと報告している (Leesar MA, et al. *Circulation*. 2001;103:2935-41.)。

また、NTGの長期使用者とISDNの長期使用者との間で、MI発症時の心筋傷害の程度が異なるのかということも、臨床医にとっては重要な問題だ。

NTG持続投与による梗塞サイズ増大の機序とNTG toleranceの機序が同一であることから、NTG長期投与がMIに悪影響を与える可能性は、十分考えられる。これを示唆する臨床データも報告されている。

約3000人のカルテを後ろ向きに調査したところ、NTG長期使用者では、死亡率および心死亡率の頻度が高かったという (Nakamura Y, et al. *Am Heart J*. 1999;138:577-85.)。

ただし、この研究は後ろ向き研究であり、対照群も設定されていないことを、同論文で著者自身が指摘している。また今回取り上げた論文も、あくまで動物を使った基礎研究である。NTGの長期投与がMIに悪影響を与えるかどうかという重要な疑問に正確に答えるためには、コントロールされた臨床研究による検討をさらに行うことが不可欠と言えるだろう。

日経BP社

© 2006-2012 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.