

A10

紅タデスプラウトの降圧作用： 食塩依存性高血圧症例での有用性

福岡大学筑紫病院
循環器内科

教授 浦田秀則

■ 新技術の概要

ヒトキマーゼは、心臓から抽出・純粋化されたアンジオテンシンⅡ産生セリン酵素である。この酵素の阻害活性を有し、臨床応用可能製品を目指した食品ライブラリーの検索で、紅タデスプラウトがヒトキマーゼ抑制能を示し、乾燥粉末化商品が二重盲検偽薬対照前向き試験で有意な降圧を示したので、健康食品として開発する。

■ 従来技術・競合技術との比較

降圧作用を有する既存商品はACE阻害作用を介したものが多く、本製品とは降圧機序が異なる。本製品はヒトキマーゼ阻害により実験的・臨床的降圧作用を証明した。食塩過剰摂取軽症高血圧に有用である。

■ 新技術の特徴

既存製品は食塩過剰摂取高血圧症例では降圧作用が鈍化する。本製品はそのような症例で効能を発揮し、対象者が全国で約4000万人存在し、海外も視野に入れると市場規模はさらに大きい。

■ 想定される用途

1. 高血圧性臓器障害が軽く軽症から中等度高血圧症例での降圧効果
2. 高血圧性臓器障害の改善

2nd Kyushu Technology Collaboration (KTC)
Dec 3 2015

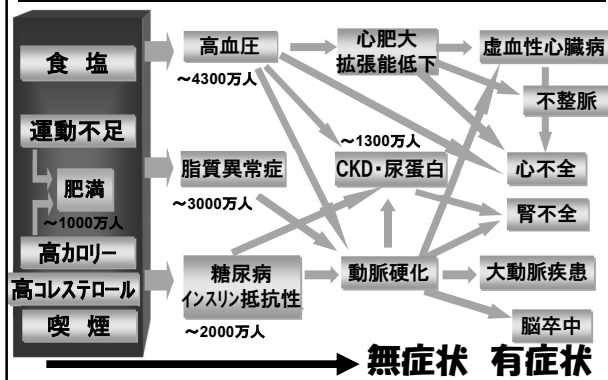
ヒトキマーゼ抑制作用含有 降圧食品開発

福岡大学筑紫病院 循環器内科
浦田秀則

ヒトキマーゼ研究の歩み

1. 研究開始時代 高血圧の運動療法	1980-1986
2. ウシ副腎AII受容体抽出の試み	1986-1987
3. ヒト心臓AII受容体同定	1987-1989
4. ヒト心臓非ACEAII産生系発見	1987
ヒト心臓キマーゼの抽出・同定	1987-1990
ヒトキマーゼ遺伝子&cDNAのクローニング	1990-1992
ヒト心臓でのキマーゼの組織学的同定	1993
5. ヒトキマーゼ阻害薬 開発	1992-1999
ヒトキマーゼと動脈硬化	1997
ヒトキマーゼと心筋梗塞後	1998-2009
6. キマーゼと食塩依存性高血圧	
食塩依存性マウス高血圧モデルの作成	2008-2015
キマーゼ阻害薬 (TPC806) の降圧効果	2010-2015
7. 食品抽出液中ヒトキマーゼ阻害活性検索	2010-2013
8. ポリゴナム (タデ) の降圧作用 (マウス&ヒト)	2014-2015

各種習慣病と心血管病態との関連



心移植時摘出心の研究

1. 移植チームへの参加
2. ドナー及び摘出心の収集
3. ヒト心臓組織でのAII結合の確認
4. 受容体としての薬理特性の確認
5. 疾患心とドナー心の受容体量の比較

ヒト心臓 (左室) ホモジネート中Ang II 産生 各種酵素阻害薬効果

衝撃的事実として
ヒト心臓ホモジネート中のAngII
産生のうち、
80%はACE非依存性であった

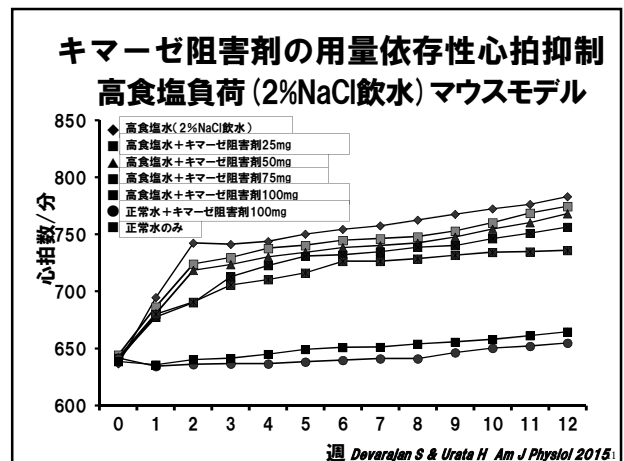
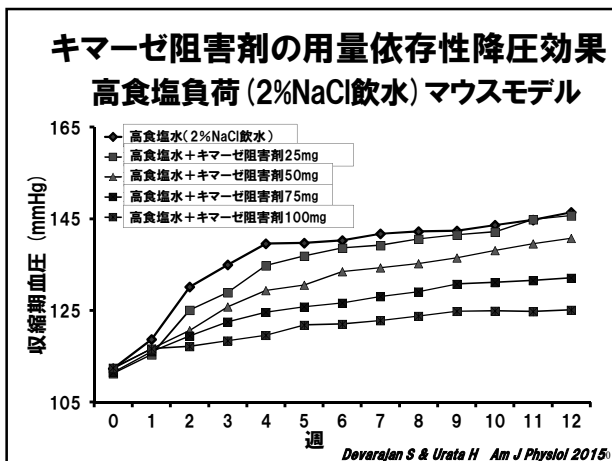
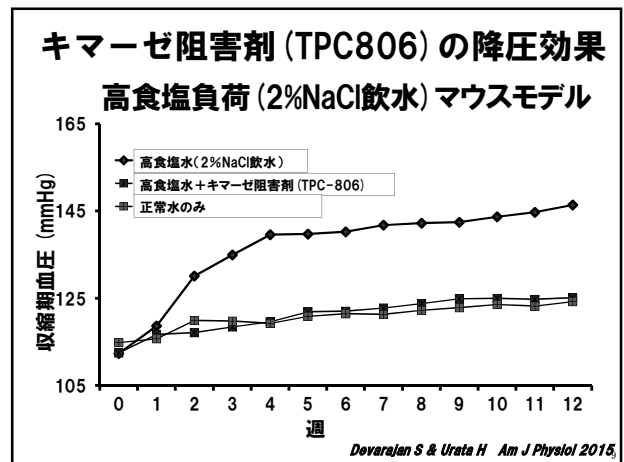
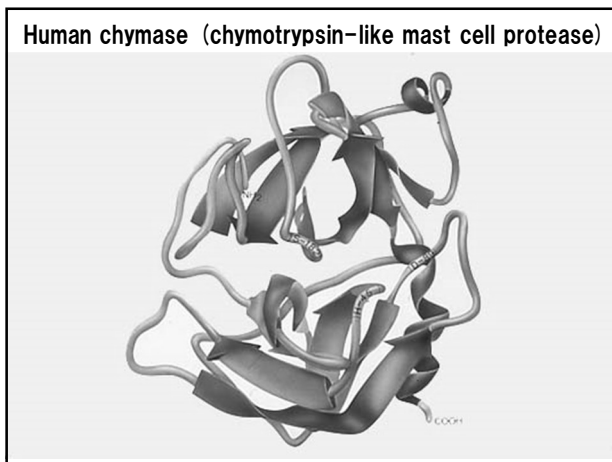
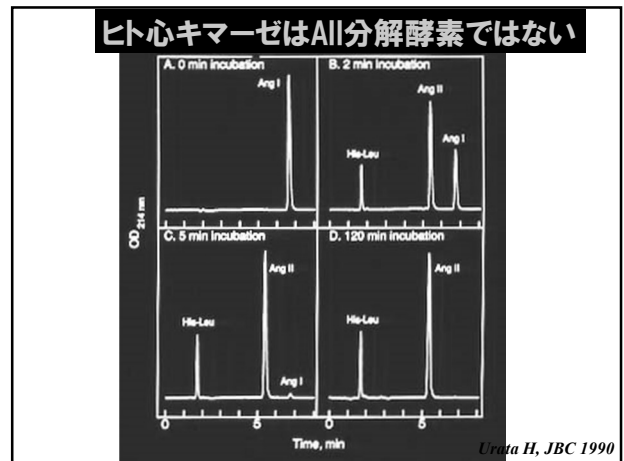
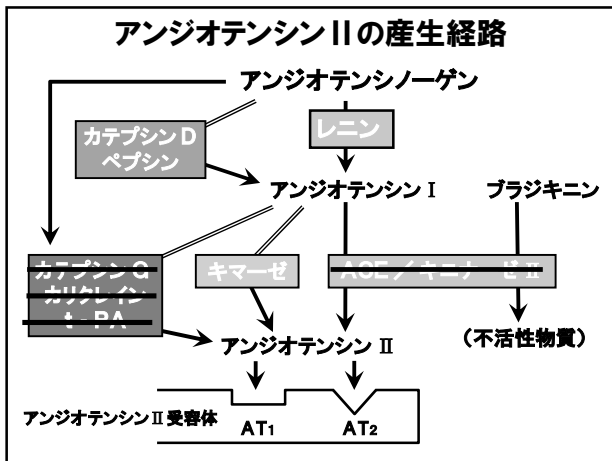
Elution time, min
Urata H et al. Circ Res 1990

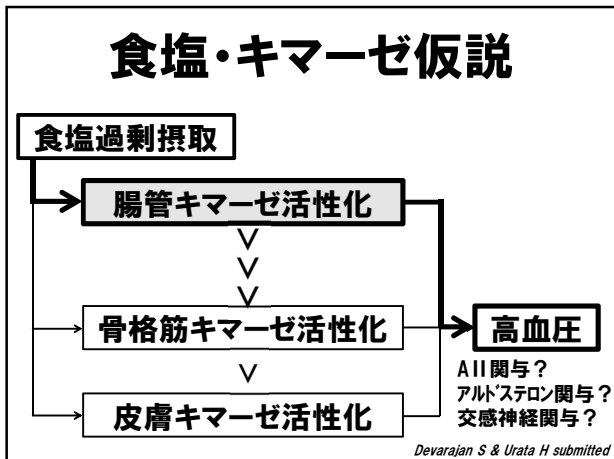
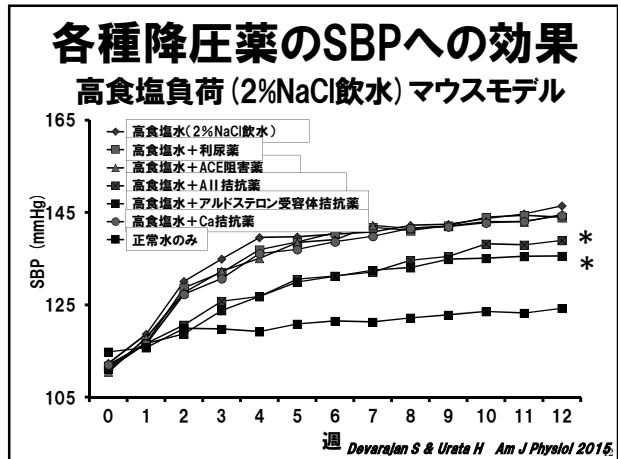
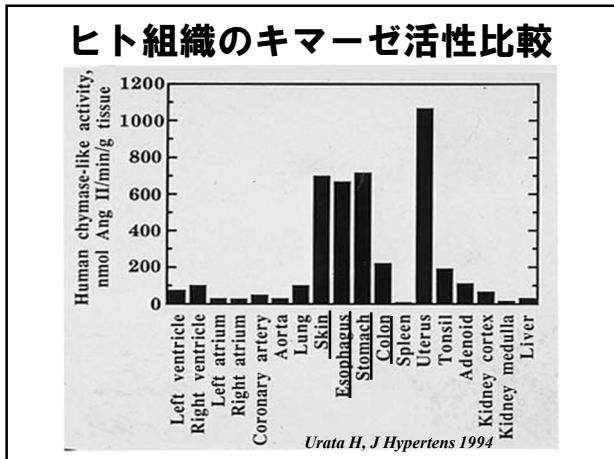
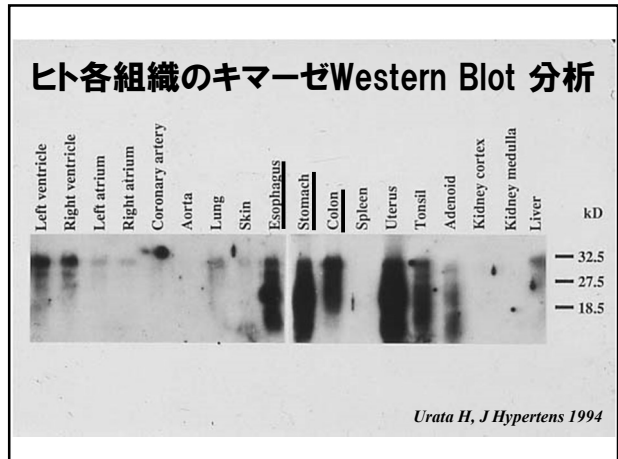
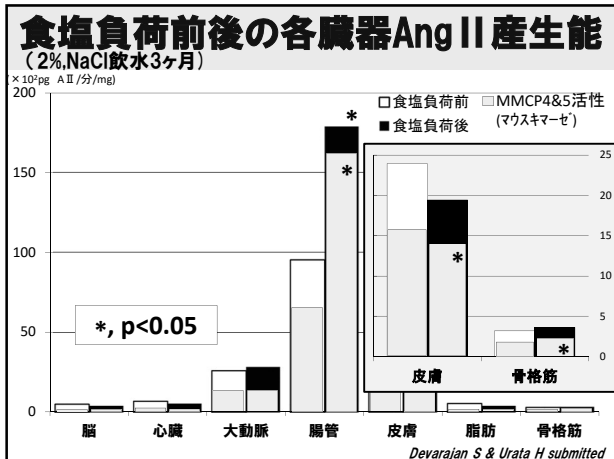
純粋化したヒト心臓キマーゼ活性抑制 各種阻害薬効果

Effect of proteinase inhibitors on Ang I-converting activity

activity (% control)	
A) Serine proteinase inhibitors	
Soybean trypsin inhibitor, 1 μM	0
Soybean trypsin inhibitor, 100 μM	0
SBTI	0
α1-antitrypsin	0
PMSF	30
chymostatin	97
Aprotinin, 10 μM	52
	93
	107
B) Aspartic proteinase inhibitor	
Aprotinin	100
C) ACE阻害薬	で抑制されない
PAI-1	100
D) ACE inhibitors	
Captopril, 1 mM	100
Enalaprilat, 1 mM	98
E) Miscellaneous	
Leupeptin, 10 μM	106
Leupeptin, 1 mM	90

Urata H, JBC 1990





福岡県工業技術センター生物食品研究所 (久留米) が県産品・未利用資源を中心に約1000食材収集

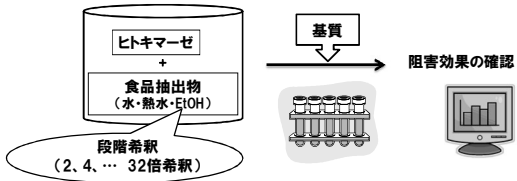
食品などを水・熱水・EtOH抽出方法を規格化、→食材ライブラリー化

2010年からキマーゼ阻害活性食品探索に生物食品研究所 食材ライブラリーを活用

キマーゼ阻害活性を有する機能性食品として福大筑紫病院でキマーゼ阻害食材を探索(in vitro)

18

キマーゼ阻害活性の一次スクリーニング (in vitro)



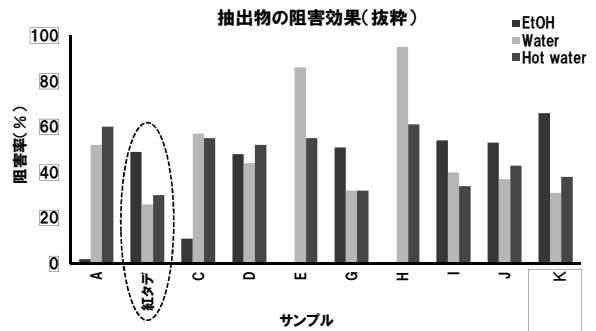
水、熱水抽出物原液: 抽出物 10mg/ml in dH₂O
 エタノール抽出物原液: 1g素材/30ml in EtOH

抽出物	水	熱水	エタノール
スクリーニング数	782	782	928
4倍希釈	117(15.0%)	148(18.9%)	148(15.9%)
32倍希釈	27(3.5%)	16(2.0%)	7(0.8%)

50%以上の阻害活性を持つもの

()内は、各抽出物スクリーニングサンプル中に占める割合

キマーゼ阻害活性の一次スクリーニング (in vitro)



※ 32倍希釈したサンプルの阻害効果
 水、熱水抽出物原液: 抽出物 10mg/ml dH₂O
 エタノール抽出物原液: 1g素材/30ml EtOH

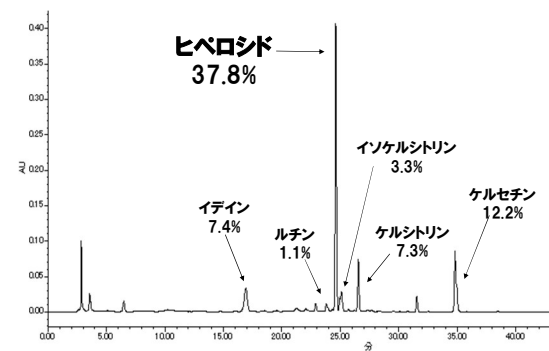
紅タデ



福岡県の特産品の(全国の約3/4は福岡県朝倉産)「紅たで」は香辛料として薬味や刺身のつまとして食され、「たで酢」としても川魚の塩焼きなどに使用されている。

食経験があり、基本的な安全性は確認されている。

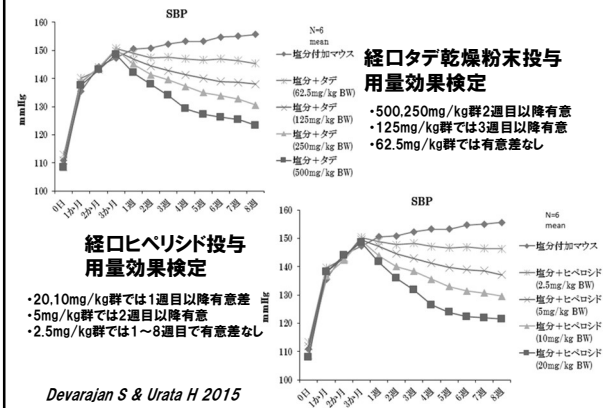
“タデスプラウト”含有フラボノイド



各種食品のヒペロシド含有量

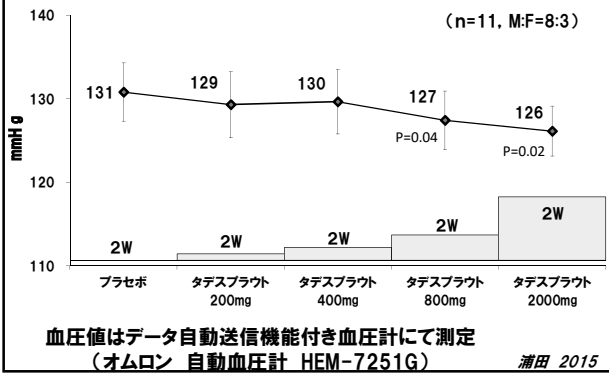
植物名	ヒペロシド含量	対タデスプラウトヒペロシド比
タデスプラウト	15.09 mg/g	—
成長タデ(葉)	2.22 mg/g	6.7倍
オトギリソウ	1.73 mg/g	8.7倍
ラフマ	1.47 mg/g	10.2倍
サンザシ	0.03 mg/g	503.0倍

食塩依存性高血圧マウスの収縮期血圧



Devarajan S & Urata H 2015

家庭血圧 収縮期

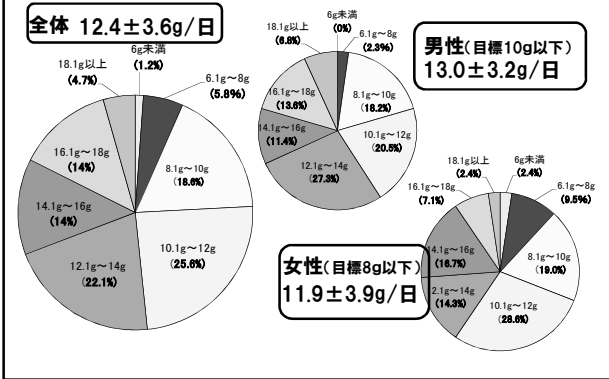


前向き二重盲検偽薬対照比較試験

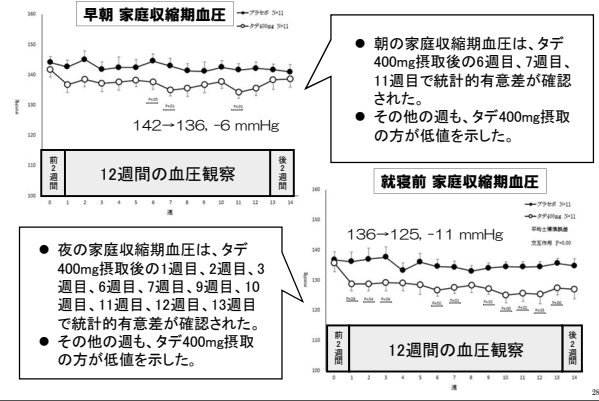
(福岡大学筑紫病院 循環器内科)

- 1) 一般住民の血圧高値症例の実態
- 2) 1日推定食塩摂取量(2番スポット尿法)
- 3) 前向き2重盲検対照比較試験(家庭収縮期)
- 4) 前向き2重盲検対照比較試験(家庭拡張期)
- 5) 前向き2重盲検対照比較試験(家庭心拍数)

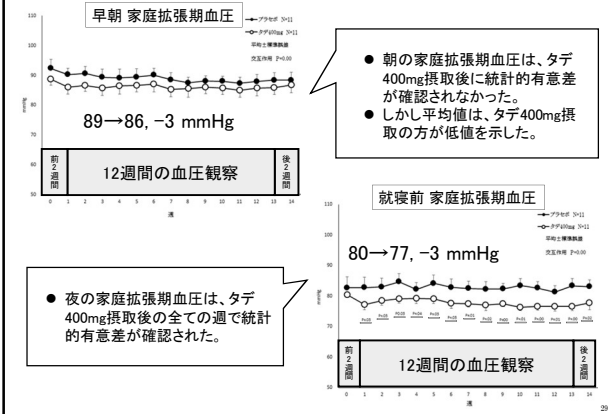
1日推定食塩摂取量(2番スポット尿法)



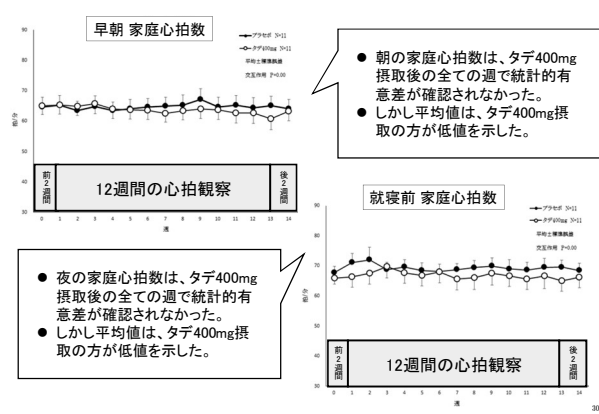
前向き2重盲検対照比較試験(家庭収縮期)

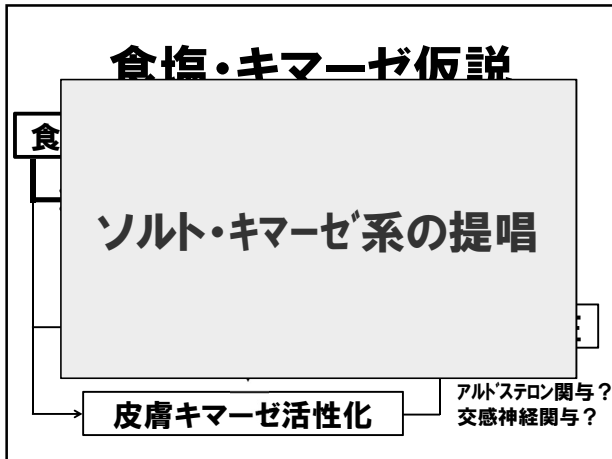


前向き2重盲検対照比較試験(家庭拡張期)



前向き2重盲検対照比較試験(家庭心拍数)





ヒトキマーゼ阻害紅タデスプラウトの臨床応用

恩師 荒川先生は高血圧原因療法として徹底した減塩を推奨している。

食塩摂取過多症例でも、ヒトキマーゼ阻害により、降圧・延命できることを証明してみたい。

紅タデスプラウトとヒペロシドは創薬シーズになり得る。