

Title	血管拡張性抗高血圧薬の比較薬理学的研究
Author(s)	中島, 成元
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/36564
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	なか 中	じま 島	しげ 成	ゆき 元
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	8507	号	
学位授与の日付	平成元年3月10日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	血管拡張性抗高血圧薬の比較薬理学的研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	岩田平太郎		
	(副査)			
	教授	近藤	雅臣	教授
		西原	力	教授
			三村	務

論文内容の要旨

本態性高血圧症の治療において、血管拡張性抗高血圧薬は重要な役割を果たしており、世界保健機構(WHO)の段階的治療指針では、第1選択薬である利尿薬や β 遮断薬との併用薬として位置付けられている。本態性高血圧症の治療における血管拡張薬の歴史は古く、1950年代にhydralazineが抗高血圧薬として臨床応用されたが、その後のnifedipineを初めとする種々の Ca^{2+} 拮抗薬の出現を除けば、hydralazineに匹敵する血管拡張薬はまだない。pinacidilは近年見出された抗高血圧薬で、各種実験動物およびヒトで降圧作用が確認されている。そこで、代表的な血管拡張性抗高血圧薬として、pinacidil, hydralazine, nifedipineを選び、それらの降圧機序を比較研究した。

脳脊髄穿刺破壊(pithed)高血圧自然発症ラット(SHR)において、pinacidilおよびhydralazineは用量依存的な降圧作用を示した。pithed SHRの血圧は著明に下降していたので、脊髄電気刺激によって収縮期血圧を155~175 mmHgに維持した。この条件下でも、pinacidilは濃度依存的に血圧を下降した。しかしながら、pithed SHRの心拍数はpinacidilおよびhydralazineによって全く影響されなかった。

麻酔SHRにおいてpinacidilの静脈内投与は著明に血圧を下降したが、同用量のpinacidilの脳室内投与による血圧下降は軽度であった。心拍数増加作用は静脈内投与時には生じたが、脳室内投与時にはほとんど認められなかった。

無麻酔SHRにおいて、pinacidilの降圧作用はpropranololによって影響されず、心拍数増加作用のみが有意に抑制された。

したがって、pinacidilの降圧作用はhydralazine, nifedipineと同様に末梢性の血管拡張に

よるもので、中枢の関与はほとんどないと考えられる。大量投与時の心拍数増加は、著しい血圧下降にもなる反射性の交感神経興奮によるものと思われる。

雑種成犬およびカニクイザルから脳底動脈、中大脳動脈、冠動脈、腎動脈、上腸間膜動脈、大腿動脈(サル)を摘出し、ラセン状条片標本を作製して、等尺性張力変化を記録した。PGF₂αによって軽度収縮した各種動脈標本において、イヌではpinacidilの弛緩作用強度は冠、腎>上腸間膜>脳底、中大脳動脈であり、nifedipineの血管弛緩作用強度は脳底、腎>上腸間膜、冠動脈であった。サルでもほぼ同様の血管弛緩作用が認められた。hydralazineはイヌの各動脈においては高濃度でのみ弛緩作用を示し、血管部位による反応性の差は不明瞭であったが、サルにおいては大腿および上腸間膜動脈で10⁻⁶ Mから弛緩作用を示し、作用強度は大腿>中大脳、冠動脈であった。pinacidilおよびhydralazineの弛緩作用は血管内皮除去による影響を受けなかった。

イヌ摘出上腸間膜血管床の灌流圧をpinacidilおよびhydralazineは用量依存的に減少した。

したがって、これらの血管拡張薬性抗高血圧薬には部位差が認められ、nifedipineは脳血管を、pinacidilは冠血管を強く弛緩し、hydralazineは抵抗血管を主に弛緩すると考えられる。また、これらの弛緩作用には血管内皮は関与しないと考えられる。

イヌ上腸間膜動脈標本のK⁺脱分極下のCa²⁺収縮に対して、pinacidil 10⁻⁵ M処置あるいはhydralazine 10⁻⁴ M処置は作用を示さなかったが、nifedipineは10⁻⁸ M処置で抑制作用を示した。PGF₂α刺激下でのCa²⁺収縮に対して、pinacidilは10⁻⁶ M~10⁻⁴ Mで用量依存的な抑制作用を示したが、hydralazineおよびnifedipineはtonicな収縮をほとんど抑制しなかった。Ca²⁺-free条件下でのPGF₂α収縮に対してpinacidil処置は抑制作用を示したが、hydralazineおよびnifedipineは作用を示さなかった。

norepinephrineについてもPGF₂αと同様の成績が得られた。

したがって、これらの血管拡張性抗高血圧薬は特異的受容体を介さずに血管を弛緩するとされているが、pinacidilの血管弛緩作用には受容体刺激依存性のCa²⁺流入が主として関与するのに対して、nifedipineの血管弛緩作用にはK⁺脱分極性のCa²⁺流入が強く関与すると考えられる。また、細胞内Ca²⁺貯蔵部位に対して、nifedipineは作用しないが、pinacidilはCa²⁺取り込みの促進あるいはCa²⁺遊離の抑制作用を有することが考えられる。

モルモット盲腸ヒモの縦走筋標本にsaponinを処理し、スキンドファイバーを作製し、等尺性張力変化を記録した。10⁻⁶ M Ca²⁺による収縮に対して、カルモデュリン阻害薬は濃度依存性の弛緩作用を示したが、pinacidil、hydralazineおよびnifedipineは作用しなかった。

fura 2を用いた蛍光法による細胞内Ca²⁺濃度変化と発生張力の同時測定装置を作製し、モルモット大腿動脈のラセン状条片標本にfura 2を負荷後、等尺性張力変化、340nm励起時の500nm蛍光強度(I₃₄₀)、380nm励起時の500nm蛍光強度(I₃₈₀)、および細胞内Ca²⁺濃度に対応するI₃₄₀/I₃₈₀比を同時記録した。50mM K⁺処置後、pinacidilあるいはnifedipineを投与すると、濃度依存的な弛緩作用と、それに対応したI₃₄₀/I₃₈₀比の減少が認められた。

nifedipineやhydralazineの弛緩作用にはcyclic nucleotidesは関与しないとされている

が、pinacidilもまたウサギ摘出胸部大動脈のcAMPおよびcGMP含量にほとんど作用しなかった。したがって、これらの血管拡張性抗高血圧薬は、平滑筋収縮機構における細胞内Ca²⁺濃度増加後のカルモデュリンを介するミオシン軽鎖のリン酸化から収縮反応に至る過程に直接作用するのではなく、cyclic nucleotidesを介さずに細胞内Ca²⁺濃度を減少することによって血管弛緩作用を生じると考えられる。

論文の審査結果の要旨

本論文は、本態性高血圧症の治療において主な抗高血圧薬のひとつである血管拡張薬は、それぞれの薬物の作用する部位ならびに作用機序に相違があることを明らかにしたもので、薬学博士の称号を授与するにふさわしいものである。