

Title	摘出動脈標本における新規血管平滑筋弛緩薬の作用解析
Author(s)	黒田, 佳代子
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/38307
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名 黒 田 佳 代 子

博士の専攻分野の名称 博 士 (薬 学)

学 位 記 番 号 第 1 0 4 4 7 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 4 年 11 月 25 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

学 位 論 文 名 摘 出 動 脈 標 本 に お け る 新 規 血 管 平 滑 筋 弛 緩 薬 の 作 用 解 析

論 文 審 査 委 員 (主査)
教 授 馬 場 明 道(副査)
教 授 近 藤 雅 臣 教 授 三 村 務 教 授 三 浦 喜 温

論 文 内 容 の 要 旨

血圧は心拍出量と末梢血管抵抗等によって規定され、血管平滑筋弛緩薬は血管抵抗の軽減により血圧を降下させることができる。生体に投与されたこれら薬物の作用には心臓を初めとする全身の血行動態、自律神経ならびに高次知覚神経による代償性調節等が機能する上に薬物の吸収、排泄、代謝や臓器分布の問題が加わる。従って血管平滑筋弛緩薬の作用を解析するためには、生体の複雑な統御を除外した系での検討が重要であり摘出血管の系を用いた実験が有力な手段となる。血管平滑筋弛緩薬としては血管平滑筋に直接作用する hydralazine 等が古くより知られていたが、近年、血管平滑筋の生理機構の解明によりカルシウム拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬という新しいタイプの血管平滑筋弛緩薬が開発され、すでに降圧治療の中心的地位を得ている。本研究において、降圧薬として開発された3つの新規化合物 (felodipine, benazepril, cadralazine) の血管平滑筋弛緩作用の作用機序について摘出血管標本を用い薬理的解析を行なった。

Nifedipine 等の dihydropyridine 系化合物は voltage-dependent Ca^{2+} channel 阻害薬として知られており felodipine も電気生理学的実験で同様の作用が認められる。摘出動脈標本を用いた Magnus 法において、栄養液中 K^{+} 濃度を高めて voltage-dependent Ca^{2+} channel が開口した状態での Ca^{2+} による収縮を felodipine あるいは nifedipine は明らかに抑制した。また、caffeine および Ca^{2+} 非存在下の noradrenaline (NA) による一過性収縮を felodipine は抑制したが、nifedipine はほとんど影響を与えなかった。これらのことから felodipine は従来の Ca 拮抗薬の作用部位である細胞膜の voltage-dependent Ca^{2+} channel に加えて細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位、筋小胞体の inositol triphosphate (IP_3) による Ca^{2+} 遊離および Ca^{2+} による Ca^{2+} 遊離機構の3か所に作用点を有すると考えられる。

経口投与可能な最初の ACE 阻害薬 captopril は SH 化合物で、皮疹、味覚障害などの副作用が知られており、その克服を意図して enalapril をはじめとする非 SH 化合物が開発された。Benazepril はその延長上に位置するものである。ウサギ肺から調製した ACE を用いた実験において benazepril に弱い ACE 阻害作用があること、脱エステルされた diacid 体 denazeprilat には強力な阻害作用が見出されること、そして生体に投与した場合、benazepril は血中ではほとんどが脱エステルされた benazeprilat の形で存在することが知られていた。本研究においては、血管平滑筋

の ACE 活性に対する作用を明らかにする目的で, AngI および AngII による収縮に対する作用を検討した。Benazepril および benazeprilat は, captopril 同様, AngI による収縮に対して競合的に拮抗した。用量的にみると benazepril の抑制作用の強さは captopril の約 1 / 100 倍で, benazeprilat の抑制作用は benazepril の約 1,000 倍, captopril の約 10 倍であった。ところで AngII による収縮反応に対しては, benazepril も benazeprilat も captopril も全く拮抗作用を示さなかった。これらの結果から benazepril が生体内で benazeprilat の形で作用を発揮し, 血管組織における AngI から AngII の変換を阻害して, 血管拡張をもたらすことが明らかになった。Bradykinin (BK) は血管に対する弛緩物質であることが知られているが, benazeprilat にも captopril にも BK による弛緩反応を増強するという作用は見られず benazepril についてもわずかな作用しか見られなかった。さらに, 血管収縮物質である NA, serotonin, prostaglandin (PG) $F_2\alpha$ および高濃度 K^+ による収縮に対しては, $PGF_2\alpha$ による収縮に対する benazepril の拮抗作用を除いて benazepril, benazeprilat, captopril はこれらの agonist による収縮反応に全く影響を与えなかった。このことから benazepril は receptor-operated Ca^{2+} channel および voltage-dependent Ca^{2+} channel に作用して血管拡張をもたらすのではなく, AngII の生成抑制により血管を拡張させると考えられる。

Cadralazine は狭義の血管拡張薬である hydralazine の副作用の軽減と作用の持続性を意図して開発された hydrazine 化合物である。Hydrazine 化合物の作用本体は明らかではなく, 平滑筋に対する「直接作用」により血管弛緩をもたらすとのみ説明されてきた。すなわち, この系統の化合物は交感神経系やレニン-アンジオテンシン系などの内分泌系への作用を介することなく, また, 血管収縮物質の受容体遮断や Ca^{2+} channel の遮断をもたらすことなく血管平滑筋を弛緩させることが知られていた。Hydralazine はウサギの腹部大動脈および腎動脈標本で NA による収縮を明らかに抑制したが, cadralazine では, どちらの標本でも全く作用はみられなかった。代謝物のうち ISF-2405 のみが hydralazine と同等の強い作用を示したことから, cadralazine の in vivo での作用は活性代謝体 ISF-2405 によるものと考えられた。NA 以外の血管収縮物質である serotonin および AngII による収縮は, ISF-2405 により非競合的に抑制され, 定量的にも定性的にも hydralazine ときわめてよく似ていた。 Ca^{2+} による収縮に対しては ISF-2405 および hydralazine は有意な影響を与えず, これらの薬物が voltage-dependent Ca^{2+} channel にほとんど影響を与えないことがわかった。 Ca^{2+} 非存在下の NA による収縮を ISF-2405 または hydralazine は明らかに抑制したことから, 細胞内 Ca^{2+} 貯蔵部位からの IP_3 による Ca^{2+} 遊離を抑制すると考えられ, この作用により NA, serotonin, AngII といった様々な血管収縮物質による収縮を非特異的に抑制するのではないかと考えられた。またこれは従来「直接作用」と言われてきたものの本体である可能性が示された。

論文審査の結果の要旨

現在, 高血圧の治療には作用機構の異なる複数の薬物が段階的に用いられている。その薬物療法を正しく行うには個々のタイプの薬物の作用機構の解明が必須となる。本研究はこの背景のもとにカルシウム拮抗薬, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ヒドララジン系薬物の 3 種について各々新規な化合物を用いて, 血管平滑筋の各種刺激に対する収縮反応を比較検討したものである。

各種血管標本に対する作用の解析から結論として, ジヒドロピリジン系薬物の中のひとつである felodipine とヒドララジン系薬物の中のひとつである cadrialazine に, 筋小胞体からのカルシウム遊離を抑えて収縮反応を抑制するという新しい知見を明らかにした。これらの内容は専門学術誌にも掲載されており学位授与に十分に値するものと判断する。