

# カルシウム拮抗薬の動脈血管弾性に対する作用特性に関する研究

薬物治療学分野  
3020004 佐藤 啓 印

## 【背景・目的】

カルシウム(Ca)拮抗薬は、血管平滑筋の細胞膜上に存在する L 型  $Ca^{2+}$ チャネルに結合し、細胞内への  $Ca^{2+}$ 流入を阻害することで血管を拡張させる薬物であり、高血圧治療薬として頻用されている。Ca 拮抗薬はその作用持続時間ならびに交感神経活性化作用の観点により第 1 世代から第 4 世代に分類され、Ca 拮抗薬の間で心血管系に対する薬理作用は一律ではないことが知られている。

当研究室の先行研究で、第 1 世代 Ca 拮抗薬ニカルジピンは降圧作用出現時に大腿動脈の血管抵抗を低下させるが、大動脈から下肢動脈に至る導管動脈の血管弾性を低下させることを動物実験により示している<sup>a)</sup>。しかしながら、血管平滑筋弛緩作用を有するニカルジピンが導管動脈の血管弾性を低下させた機序は解明されていない。導管動脈の血管弾性は、主要臓器への安定した血液分配に寄与する重要な生理機構の 1 つであり、同機構に対する Ca 拮抗薬の直接的あるいは間接的な作用を包括的に解釈することは、本薬の臓器血流保持特性を理解する上で重要である。評価対象とした導管動脈の範囲には弾性血管(主に大動脈領域)と筋性血管(主に大腿動脈領域)が含まれており、血管平滑筋の占有割合が異なるなど解剖学的な特性の違いが存在することから、血管を効果器とする Ca 拮抗薬の作用を詳細に分析するには、各々の動脈領域で血管弾性を評価することが望ましいと考えられる。

そこで本研究では、当研究室で近年に確立した血管弾性を大動脈と大腿動脈領域で分離して計測可能な実験系を用い、第 1 世代 Ca 拮抗薬ニフェジピンと第 4 世代 Ca 拮抗薬シルニジピンならびに血管拡張の機序が異なる Rho キナーゼ阻害薬ファスジルが大動脈および大腿動脈領域の血管弾性に与える作用を検討し、Ca 拮抗薬が血管弾性の制御機構に及ぼす影響を薬理学的に解析することを目的とした。

## 【血管弾性および下肢血管抵抗の計測方法】

血管弾性の評価には、動脈血管の硬さの指標である心臓足首血管指数(CAVI)の算出式に準じて求めた値を用いた。血管が硬くなると血管指数は高値を示す。また、血管弾性は、図 1 で示す通り血管の硬さと逆相関の関係にある。

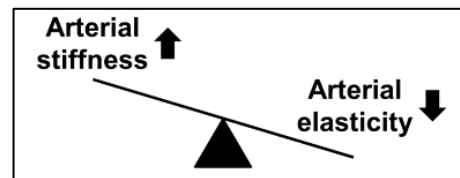


図 1. 血管弾性と血管指数との関係<sup>1)</sup>

CAVI の測定手法に基づき大動脈領域と大腿動脈領域の血管の硬さを計測するため、体表面第 II 誘導心電図、心音図、および右上腕動脈と右脛骨動脈の動脈圧に加えて、左総腸骨動脈起始部の動脈圧を記録し、左総腸骨動脈起始部を境界点とした大動脈領域と大腿動脈領域の区間毎に計測した脈波速度と動脈圧を用いて、動脈領域別の血管指数(aortic  $\beta$  と femoral  $\beta$ )を算出した。また、右大腿動脈血流を超音波血流計で計測し、下肢血管抵抗を求めた。

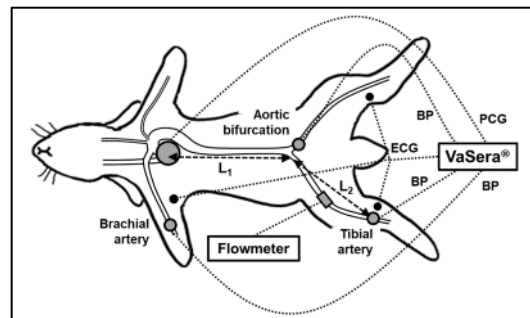


図 2. 麻酔ウサギを用いた aortic  $\beta$  と femoral  $\beta$  の測定系の模式図<sup>1)</sup>

## 第1章 Ca拮抗薬ニフェジピンが大動脈領域と大腿動脈領域の血管弾性に及ぼす影響

<目的> 第1世代Ca拮抗薬ニフェジピンが大動脈および大腿動脈領域の血管弾性に及ぼす影響を明らかにする。

<方法> ニフェジピン(30, 100, 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )を10分かけて静脈内投与し、血行動態およびaortic  $\beta$ とfemoral  $\beta$ の変化を投与開始30分後まで観察した。

<結果> ニフェジピンは、いずれの用量でも上腕動脈血圧と下肢血管抵抗を低下させ、femoral  $\beta$ に有意な影響を与えなかった。一方、ニフェジピンの30と100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ はaortic  $\beta$ に有意な影響を与えなかったが、300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ はaortic  $\beta$ を上昇させた。

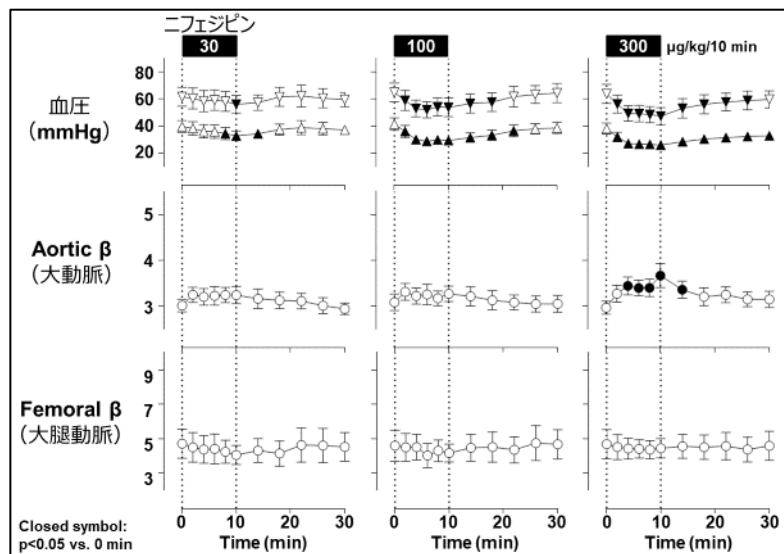


図3. ニフェジピンが動脈血管弾性に及ぼす影響<sup>1)</sup>

<考察> 本研究で用いた用量のニフェジピンは、大腿動脈領域の血管弾性を低下させなかったが、既報のニカルジピンの場合と同様に、大動脈領域の血管弾性を用量増加に伴い低下させた。この結果から、ニカルジピンの血管弾性低下作用は、大動脈領域の弾性低下に起因することが示唆された。

ニフェジピンは降圧に伴い反射性に交感神経活性化を起こすことが知られている。血管弾性に対するニフェジピンの修飾機構の詳細を明らかにするため、 $\alpha_1$ 受容体遮断薬存在下での作用を次章で検討することとした。

## 第2章 $\alpha_1$ 受容体遮断薬存在下においてニフェジピンが血管弾性に及ぼす影響

<目的> ニフェジピンによる血管弾性修飾作用に対する $\alpha_1$ 受容体経路の関与を明らかにする。

<方法> ニフェジピン(300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )を10分かけて静脈内投与し、血行動態およびaortic  $\beta$ とfemoral  $\beta$ の変化を投与開始30分後まで観察した。続いて、 $\alpha_1$ 受容体遮断薬ドキサゾシン 1 mg/kgをbolus投与後、同用量のニフェジピンを再び投与し、反応を観察した。

<結果> ニフェジピン 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ は、ドキサゾシン存在下、非存在下のいずれにおいても、上腕動脈血圧および下肢血管抵抗を同程度低下させた。ドキサゾシン非存在下において、ニフェジピンはaortic  $\beta$ を上昇させ、femoral  $\beta$ を上昇させる傾向を認めた。ドキサゾシン存在下においてニフェジピンはaortic  $\beta$ を同程度上昇させ、femoral  $\beta$ を低下させた。

<考察>  $\alpha_1$ 受容体遮断薬存在下において、ニフェジピンは大腿動脈領域の血管弾性を上

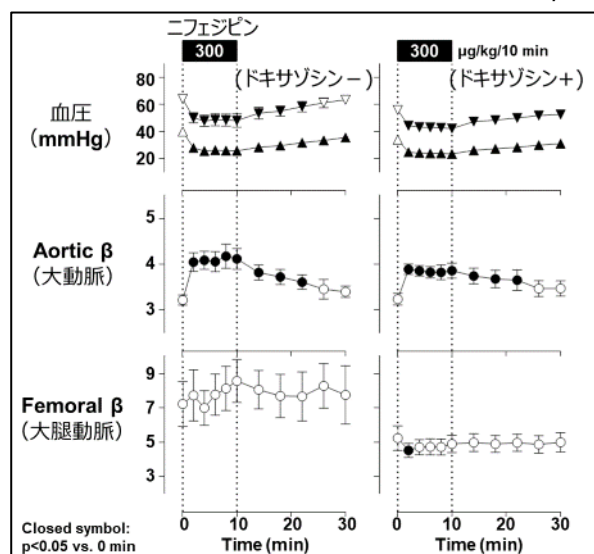


図4. ドキサゾシン存在下においてニフェジピンが動脈血管弾性に及ぼす影響<sup>1)</sup>

昇させた。降圧に伴う反射性交感神経活性上昇により生じる  $\alpha_1$  受容体を介した血管収縮反応が、ニフェジピンによる大腿動脈領域の血管弾性上昇作用をマスクしたと考えられた。一方、ニフェジピンで観察された大動脈領域の血管弾性低下は、反射性交感神経活性化と独立した作用である可能性が示唆された。

### 第3章 Rho キナーゼ阻害薬ファスジルが大動脈領域と大腿動脈領域の血管弾性に及ぼす影響

<目的>  $\text{Ca}^{2+}$ 非依存的に血管を拡張させる Rho キナーゼ阻害薬ファスジルが大動脈および大腿動脈領域の血管弾性に及ぼす影響を検討し、Ca 拮抗薬の作用特性との違いを明らかにする。

<方法> ファスジル(0.3, 1, 3, 10 mg/kg)を10分かけて静脈内投与し、血行動態および aortic  $\beta$  と femoral  $\beta$  の変化を投与開始30分後まで観察した。

<結果> ファスジルは、上腕動脈血圧と下肢血管抵抗を低下させ、高用量で aortic  $\beta$  を上昇、femoral  $\beta$  を低下させた。

<考察> ファスジルはニフェジピンと異なり、降圧時に大腿動脈領域の血管弾性を上昇させた。大腿動脈領域の血管弾性調節に Rho キナーゼが関与し、交感神経活性化条件においても同機構が機能している可能性が考えられた。また、ファスジルはニフェジピンと同様に大動脈領域の血管弾性を低下させたことから、血管拡張薬に共通した作用である可能性が示唆された。

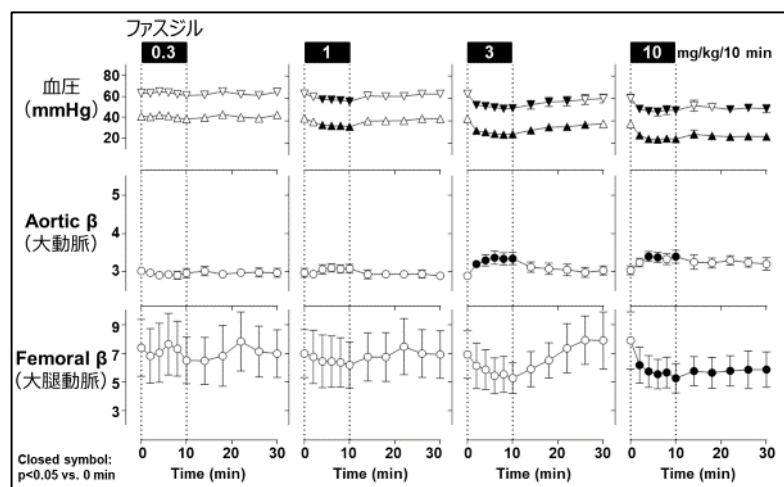


図 5. ファスジルが動脈血管弾性に及ぼす影響<sup>2)</sup>

### 第4章 L/N 型 Ca 拮抗薬シルニジピンが大動脈領域と大腿動脈領域の血管弾性に及ぼす影響

<目的> 第4世代 Ca 拮抗薬シルニジピンは、L 型  $\text{Ca}^{2+}$ チャネル遮断作用による血管拡張作用に加えて、N 型  $\text{Ca}^{2+}$ チャネル遮断作用により交感神経活性化も抑制する特性を有する薬物である。シルニジピンの血管弾性に対する作用をニフェジピンの作用と比較する。

<方法> シルニジピン(3, 10, 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )を10分かけて静脈内投与し、血行動態および aortic  $\beta$  と femoral  $\beta$  の変化を投与開始30分後まで観察した。

<結果> シルニジピン 10 および 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  は上腕動脈血圧と下肢血管抵抗を低下させ、シルニジピン 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  は aortic  $\beta$  を上昇、femoral  $\beta$  を低下させた。

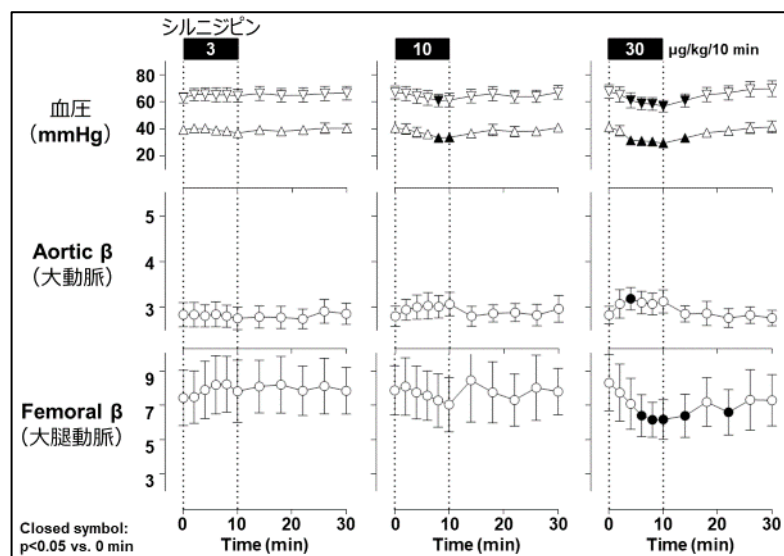


図 6. シルニジピンが動脈血管弾性に及ぼす影響<sup>1)</sup>

<考察> シルニジピンはニフェジピンと異なり、降圧時に大腿動脈領域の血管弾性を上昇させ、この作用は第3章で述べた Rho キナーゼ阻害薬ファスジルと類似していた。Ca 拮抗薬の大腿動脈の血管弾性に対する作用は、各薬剤が有する交感神経活性に対する作用により異なることが示された。一方、シルニジピンはニフェジピン、ファスジルと同様に大動脈領域の血管弾性を低下させたことから、これら血管拡張薬使用時の大動脈領域の血管弾性低下は、反射性交感神経活性と独立した作用である可能性が改めて示唆された。

#### 【総括】

ニフェジピンは降圧作用出現時に大動脈領域の血管弾性を低下させ、大腿動脈領域の血管弾性には無影響であった。 $\alpha_1$  受容体遮断条件下でニフェジピンにより大腿動脈領域の血管弾性の上昇作用が認められ、当該領域の血管弾性調節機構において交感神経系の関与が確認された。また、ファスジルは  $\alpha_1$  受容体への非遮断条件下で大腿動脈領域の血管弾性の上昇作用を示したことから、当該領域の血管弾性調節に Rho キナーゼが関与し、交感神経活性化条件においても同機構が作動している可能性が考えられ、第1世代 Ca 拮抗薬と作用の相違が認められた。一方、大動脈領域の血管弾性低下作用は両薬物に共通した作用であり、血圧低下に伴う大動脈の基礎張力低下に起因する可能性がある。機序の詳細については今後の解明が望まれる。第4世代 Ca 拮抗薬シルニジピンは降圧作用出現時に大動脈領域の血管弾性を低下させ、大腿動脈領域の血管弾性を上昇させた。この作用はシルニジピンの N 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネル遮断による交感神経活性化の抑制で説明可能である。

Ca 拮抗薬の大腿動脈の血管弾性に対する作用は各薬物の作用特性により異なることが示唆され、臓器血流保持効果に優れた高血圧治療薬の選択に対して有益な情報になりうると考える。

#### 【対象論文】

- 1) **Sato A**, Nagasawa Y, Suzuki H, Sakuma K, Chiba T, Aimoto M, Takahara A. Differential effects of  $\text{Ca}^{2+}$  channel blockers nifedipine and cilnidipine on arterial elasticity in the aortic and femoral arterial segments of anesthetized rabbits. *Biol Pharm Bull.* 2023;**46**(9):1324-1331. <https://doi.org/10.1248/bpb.b23-00391>
- 2) Takahara A, Matsumoto M, **Sato A**, Inose S, Aimoto M, Nagasawa Y. Role of Rho kinase in regulating arterial stiffness in anesthetized rabbits. *Biol Pharm Bull.* 2023;**46**(12):1846-1850. <https://doi.org/10.1248/bpb.b23-00591>

#### 【引用論文】

- a) Chiba T, Yamanaka M, Takagi S, Shimizu K, Takahashi M, Shirai K, Takahara A. Cardio-ankle vascular index (CAVI) differentiates pharmacological properties of vasodilators nifedipine and nitroglycerin in anesthetized rabbits. *J Pharmacol Sci.* 2015;**128**:185-192. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2015.07.002>

# 学位論文審査報告書

報告書記載：2024年2月15日

学位申請者名	佐藤 啓
論文題目	カルシウム拮抗薬の動脈血管弾性に対する作用特性に関する研究
審査委員名	主査 田中 光 副査 石井 敏浩 副査 松尾 和廣
学位論文の審査結果の要旨：  <p>本研究では、動脈血管の硬さの指標である心臓足首血管指数（CAVI）をウサギに適応し、血管弾性を大動脈と大腿動脈の各領域で分離して計測する実験系を開発した。この手法を用いてCa拮抗薬のニフェジピンとシルニジピン、さらにRhoキナーゼ阻害薬ファスジルが各領域の血管弾性に及ぼす影響を測定・解析した</p> <p>ニフェジピンは降圧作用出現時に大動脈領域の血管弾性を低下させ、大腿動脈領域の血管弾性には無影響であった。<math>\alpha 1</math>受容体遮断条件下でニフェジピンにより大腿動脈領域の血管弾性の上昇作用が認められ、当該領域の血管弾性調節機構において交感神経系の関与が確認された。また、ファスジルは<math>\alpha 1</math>受容体への非遮断条件下で大腿動脈領域の血管弾性の上昇作用を示したことから、当該領域の血管弾性調節にRhoキナーゼが関与し、交感神経活性化条件においても同機構が作動している可能性が考えられた。これは第一世代Ca<sup>2+</sup>拮抗薬ニフェジピンとは異なる結果であった。一方、大動脈領域の血管弾性低下作用は両薬物に共通した作用であり、血圧低下に伴う大動脈の基礎張力低下に起因する可能性がある。第四世代Ca<sup>2+</sup>拮抗薬シルニジピンのN型Ca<sup>2+</sup>チャネル遮断による交感神経活性化の抑制で説明可能であった。Ca<sup>2+</sup>拮抗薬の大動脈の血管弾性に対する作用は各薬物の作用特性により異なることが示唆された。</p> <p>本研究は血管弾性の制御機構を分子レベルで理解する上で重要な情報を含んでおり、研究の進展により臓器血流保持効果に優れた高血圧治療薬の選択への貢献が期待される。研究目的は明確であり、その目標に向けた研究計画を論理的に組み立て、適切に実施している。得られた結果は公正に判断され、それに基づいて次なる実験を計画して研究成果を積み重ねてきたことが学位論文から判断される。手法としては心臓足首血管指数を主体とし、それに組織化学的手法を併用して結論の信頼度を高めている。審査委員との面談においても実験内容や結果の解釈についての説明は丁寧かつ科学的根拠に基づいていた。病院薬剤師の激務と並行して研究に取り組む姿勢は好感が持てるものであり、学術的な知識を含め審査委員全員が評価している。</p> <p>佐藤啓氏の研究成果は腎臓障害の軽減を意識した今後の薬物治療戦略構築に向けた新しい情報と知見を与えるものである。この学位論文の内容は既に学術論文英文誌に公表されている。以上より、本審査論文は博士（薬学）の学位に十分に値するものと評価する。</p>	