

[目でみる循環器病シリーズ 13]『循環器病の薬物療法』
メジカルビュー社、1998年12月1日、pp132-143
ISBN 4-89553-744-7 C3347

第2章 6-1)

Ca 拮抗薬の分類と作用機序:Ca 拮抗薬の分子薬理学

東北大学大学院 医学系研究科 生体機能制御学講座 分子薬理学分野
(略称:東北大学医学部分子薬理; 旧 第二薬理学講座)

柳澤輝行、布木和夫、村上 学

(やなぎさわてるゆき、ぬのきかずお、むらかみまなぶ)

Teruyuki YANAGISAWA, Kazou NUNOKI, Manabu MURAKAMI

はじめに	2
1) 電位依存性 Ca^{2+} チャネルの構造と分類	2
2) Ca 拮抗薬とその化学構造的・世代的分類	3
3) Ca 拮抗薬の心血管作用プロファイルと血管選択性による分類	3
4) Ca 拮抗薬の結合部位	4
a) Ca 拮抗薬の結合部位とそのルート	4
b) DHP 結合部位	4
c) PAA 結合部位	4
d) BTZ 結合部位	5
e) ペプチド性遮断薬とアミノグリコシド抗生物質の結合部位	5
f) サブユニットによる修飾	5
5) 使用依存性遮断と遮断からの回復	5
おわりに	6
文献	7
図と図の説明	10
表1 電位依存性 Ca^{2+} チャネルの構造と分類	20
用語解説(ヘテロマルチマー、両親媒性)	21

はじめに

細胞の電氣的活動と細胞内カルシウムイオン濃度 ($[Ca^{2+}]_i$) に影響する細胞内への Ca^{2+} 流入は種々の通路を通して生じる。興奮膜を持つ細胞では電位依存性 Ca^{2+} チャネルが最も主要な Ca^{2+} 流入路となっている。 Ca^{2+} チャネルに結合しそれを遮断してその薬理作用を示すものを Ca 拮抗薬と呼ぶとすると、極めて多種類の薬物がこの仲間に入る。狭義の Ca 拮抗薬は特異的に電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルに結合して、細胞内への Ca^{2+} 流入を遮断し、電氣的活動と $[Ca^{2+}]_i$ を低下させて作用を表す¹⁾。分子薬理学の知見を交えて、 Ca^{2+} チャネルと Ca 拮抗薬を分類し、組織選択性の機序を概説する。種々の細胞の Ca^{2+} 動態^{2,3)}や Ca 拮抗薬の薬理作用に関しては総説¹⁾や著書^{4,4)}を参考にされたい。

1) 電位依存性 Ca^{2+} チャネルの構造と分類

電位依存性 Ca^{2+} チャネルというファミリーは大きな脱分極で活性化される(高電位活性化)HVA と低電位活性化(LVA)T 型(タイプ)の2つのサブファミリーに大きく分けられる(表1、図 1)^{1,5-9)}。HVA Ca^{2+} チャネルは 1,4-ジヒドロピリジン(dihydropyridine: DHP)系 Ca 拮抗薬感受性 L 型と非感受性の N, P/Q, R 型との 2 グループに分けられる。

L 型 Ca^{2+} チャネルを別名”DHP 受容体”と呼ぶ。それは、DHP 系 Ca 拮抗薬が高親和性に結合し^{10,10)}、その結合を指標に骨格筋の T 管に存在する DHP 受容体が精製され、サブユニット構造を含めて分子構造が明らかにされたからである。 Ca^{2+} チャネルは、 α_1 、 α_2 、 β 、(γ)、 δ の 4~5 個のサブユニットで構成されたヘテロマルチマーである。 α_1 サブユニットは Ca^{2+} を選択透過させるイオン透過孔(ポア pore)をその構造の中心にもち Ca 拮抗薬の結合部位を有し、 Ca^{2+} チャネルの主要な機能部である。

全ての型の α_1 サブユニットの構造的特徴は膜を貫通する 6 個のセグメントを 1 ドメインとし、このドメイン構造が 4 回(I~IV)繰り返される点で、このドメイン1つ(α_1 サブユニットの 1/4)は電位依存性カリウムイオン (K^+) チャネルサブユニット(4つでチャネル導管 α サブユニットを形成)の遺伝子生成物と同じ膜貫通構造である。電位依存性チャネルは、 K^+ チャネル、その遺伝子重複により4個のユニットが連なった Ca^{2+} チャネル、次いでナトリウムイオン(Na^+) チャネルの順に系統発生してきたと考えられている^{11,12)}。それゆえに K^+ チャネルはイオンチャネルの「ロゼッタ・ストーン」といわれている。 Ca チャネルの研究は他のイオンチャネルの知見を取り入れて極めてダイナミックに進展している。最近、X 線解析により 3.2 Å のレベルでの K^+ チャネルの分子構造が明らかとなり、 Ca チャネルの構造と機能を考える上で、極めて示唆に富む情報を与えてくれる¹²⁾。

L 型の中でも骨格筋(S)、心筋(C)、神経内分泌系(D)に存在しているクラスがある。さらに C クラスの中に心筋(C-a)、平滑筋(C-b)、神経(C-c)に存在するスプライスバリエントであるサブクラスがあり、Ca 拮抗薬の分類と作用機序そして組織選択性の基礎と

なっている¹³⁾。

2) Ca拮抗薬とその化学構造的・世代的分類

広義のCa拮抗薬にはCa²⁺チャネルの型を認識する生物由来のペプチド(性Caチャネル遮断)毒や他の薬理作用を持ちながらCa²⁺チャネルも遮断する薬物(例、キニジン、パパベリン)がある(表1)。臨床で用いられているのは、L型Ca²⁺チャネル遮断薬の狭義のCa拮抗薬(Ca antagonist, Ca²⁺ channel blocker など)であるので、以下L型Ca²⁺チャネル遮断薬をCa拮抗薬として扱う。

代表的なCa拮抗薬、いわゆる第一世代のCa拮抗薬は、それぞれ異なった化学構造を持つ3グループとその他に大きく分類される。DHP系(誘導體)のニフェジピン、ベンゾチアゼピン(benzothiazepine: BTZ)系のジルチアゼム、フェニルアルキルアミン(phenylalkylamine: PAA)系のベラパミル、そしてジフェニルピペラジン系のフルナリジンなどである(図2)。

これらの基本薬物の構造に修飾を加えて、副作用の軽減、高い効力、長時間作用、そして組織選択性をめざして新しい薬物が開発されてきた¹⁴⁾。第二世代のCa拮抗薬には例えば、ニカルジピン、ニソルジピン、ニトレンジピンなどのDHP系Ca拮抗薬やPAA系のガロパミル、アニパミル、そしてBTZ系のクレンチアゼムなどがある。さらにそれらの特徴や改良点が組み合わされて新たな特徴を有した第三世代ともいべき薬物が登場してきている。なかでもDHP系Ca拮抗薬ではL型とともにN型Ca²⁺チャネルをも遮断するもの(シルニジピンとアムロジピン)がある¹⁵⁾。交感神経終末からのノルアドレナリンやコトランスミッター(ATP, ニューロペプチドY)の遊離にはN型Ca²⁺チャネルが関与している(表1)ので、これを遮断することにより治療にとって不利益な反射性頻拍を抑制し、長期的に有益な効果をもたらす可能性が高い。作用としてはCa拮抗薬から離れるが、抗不整脈作用(クラスI, III, IVの作用機序を持つ)のめざましいベプリジルやPAA系誘導體の特異的徐拍薬が開発されてきている(図2)。

3) Ca拮抗薬の心血管作用プロフィールと血管選択性による分類

図3は当教室のイヌ摘出血液灌流心標本を用いて得られたCa拮抗薬の心血管作用プロフィールである^{16,17)}。冠血流量が薬物非投与時の2倍になる用量のCa拮抗薬を心標本に動脈内注射した時に、種々の心機能がどのように変化するかを一目で読み取れるように工夫したものである。ニフェジピンは他の心機能に大きく影響しない。これを血管選択性があるという。血管拡張作用が十分に生じている時、ベラパミルとジルチアゼムの心拍数低下・房室伝導遅延作用が顕著である。この作用を積極的に利用して上室性頻拍の治療に用いられている。

4) Ca拮抗薬の結合部位

種々のCa拮抗薬の結合部位をCa²⁺チャネルの一次構造上で詳細に明らかにし、チャネル機能を担う構造部位の解明が追求されている。また、神経、筋、内分泌器など各種組織に発現している異なった型、クラスのCa²⁺チャネルにおける結合部位の分子レベルでの検討により、Ca拮抗薬の組織選択性の解明や生物由来のトキシンよりも有用な新しい特異的Ca拮抗薬の開発が期待されている。

a) Ca拮抗薬の結合部位とそのルート

3つの系のCa拮抗薬はいずれも、L型Ca²⁺チャネルの α_1 サブユニットに結合するが、それぞれ別個の結合部位をもつ^{10,10'}。さらに、異なった系の薬物同士であっても、Ca²⁺チャネルとの結合においてアロステリック相互作用が認められる。ジルチアゼムが存在すると、[³H]DHPの結合親和性は増大する(正の効果)。また、PAAとDHPの間にも負、あるいは正のアロステリック相互作用が観察されている。一方、BTZとPAAの間にも負の相互作用がある。さらにDHP結合がCa²⁺により増強され、BTZ・PAA結合がCa²⁺により抑制される。

電気薬理学的研究を手がかりとして、生化学的・分子薬理学的研究により、Ca拮抗薬の結合部位が明らかになってきている。例えば、PAA系Ca拮抗薬の中で4級アンモニウム構造(N⁺を持ち常に+に荷電している)のD890を単離心室筋細胞に用いて、細胞外投与ではCa拮抗作用は生じないが、細胞内投与により遮断作用を生じた。そこで、Ca²⁺チャネルのPAA系Ca拮抗薬の結合部位は、細胞内からアプローチできる所にあると推定されていた(図4a)^{1,19)}。それに対して、+の電荷を持ち細胞膜を透過できないDHP系Ca拮抗薬のアムロジピンが細胞外からのみチャネルに作用し、細胞内からは無効であった¹⁹⁾。

b) DHP結合部位

DHP系Ca拮抗薬はドメインIIIのポア部分とドメインIVのS6膜貫通部(IVS6)を含む疎水性結合部位に不活性化状態である時に膜ルートを通じて結合すると考えられている(図4a)^{18,19)}。キメラや点変異Ca²⁺チャネルを作成して、さらに詳細な結合部位として図5に示すようなアミノ酸残基が特定されてきている²⁰⁻²²⁾。DHPの場合、他のCa拮抗薬の結合部位と異なり疎水性でドメイン間にまたがる特徴がある^{10',19)}。

c) PAA結合部位

電気薬理学や光アフィニティラベル法によりPAA結合部位はIVS6とそれに続く細胞質側と推定され^{18,19)}、さらに分子薬理学的に+に電荷したPAAのターゲットとして3~4個のアミノ酸残基が特定された(図5)²³⁾。この部位はIVS6のDHP結合部位とも一部重なりPAA系薬物がDHP系結合に及ぼす負のアロステリック効果も理解しやすい。また、膜貫通構造S6の細胞内に近い部位は内口部(inner mouth)と呼ばれている

構造の一部をなしていると考えられている。

d) BTZ 結合部位

BTZ 結合部位として外口部 (outer mouth) 近傍のドメイン III と IV の S6 とが推定された^{7,18)}。チャンネル遮断様式も DHP 系 (電位依存性遮断) と PAA 系 (使用依存性遮断) との複合したものである¹⁾。BTZ は DHP と同様、細胞膜の外側から Ca^{2+} チャンネル分子の結合部位に到達すると考えられる。分子薬理学的に特定された BTZ が結合する IVS6 のアミノ酸残基は 3 個である (図 5)²⁴⁾。これらは PAA 結合部位ともよく一致しており、この結果は、PAA 系薬物と BTZ 系薬物との結合実験で得られた負のアロステリック効果をよく説明する。

e) ペプチド性遮断薬とアミノグリコシド抗生物質の結合部位

ω -コトキシンの結合部位 (ドメイン III の S5 と SS1-SS2 との間) も図 5 に示す²⁵⁾。細胞外からポア近傍に結合して Ca^{2+} チャンネルに栓をするようなイメージで遮断機序を理解できる。神経筋接合部でアセチルコリンの遊離 (P/Q 型 Ca^{2+} チャンネルが関与) を抑制し、筋弛緩をもたらす副作用を持つアミノグリコシド抗生物質は、効力の違いはあるがほぼ全ての Ca^{2+} チャンネルを遮断する。アミノグリコシド抗生物質は ω -コトキシンの結合を 1:1 で抑制し、しかもこの効果は 2 価の陽イオンで拮抗される²⁶⁾。

f) サブユニットによる修飾

ヘテロマルチマーである Ca チャンネルは α_1 サブユニットのみの研究では生体機能を説明するのに不十分である。遺伝子改変動物 (ノックアウトマウスなど) や共発現細胞を用いたりして、 β サブユニットによる修飾に関する研究が行われている。 β サブユニットと α_1 サブユニットとを共発現させることにより、 α_1 サブユニットのみの発現に比べ DHP などの結合数は増加し、 Ca^{2+} 電流の大幅な増加が観察されている^{6, 27)}。ペプチド毒と DHP 系 Ca 拮抗薬の作用に関しては、 β サブユニットと α_1 サブユニットとの共発現の実験系では顕著な影響はないが、PAA 系拮抗薬に関しては共発現細胞で遮断効果が増強したという報告がある^{6, 27)}。

5) 使用依存性遮断と遮断からの回復

ベラパミルとジルチアゼムは血管選択性のない Ca 拮抗薬¹³⁾ で心筋の Ca^{2+} チャンネル遮断作用、とくに顕著な洞房・房室結節抑制作用と使用・頻度依存性遮断という特徴を持つ。これが抗不整脈作用の機序である。 Ca^{2+} チャンネルが開いた時に + に電離したベラパミルが細胞内から PAA 受容部位に結合して、 Ca^{2+} チャンネルを遮断するという作用様式がおもなものと考えられている (図 4a)。再分極に伴って Ca^{2+} チャンネルは静止状態になり、薬物は比較的遅い速度で Ca^{2+} チャンネルから離れる。この解離は電位依存性

である(図 6a)。固有心筋の静止膜電位は $-80\sim-90$ mV であり、結節細胞の最大弛緩期電位は約 -55 mV であるので、数 10 倍解離が遅いことになる。すなわち、同じ血中濃度のベラパミルが作用しても結節細胞の Ca^{2+} チャネルは遮断されやすいことになる。また、活動電位の頻度が高ければ高いほど Ca^{2+} チャネルから解離する割合が低くなり、ベラパミルの作用は累積的に強く生じる。詳細な使用依存性遮断の研究により、PAA 系 Ca 拮抗薬が Ca^{2+} チャネル開状態で結合した後に遅い不活性化状態への移行を促進して、遮断効果が蓄積すると推定されている(図 6b)²⁸⁾。

おわりに

Ca 拮抗薬は今後も循環器系疾患の重要な治療薬であることは間違いない。近い将来には各組織特異的 Ca^{2+} チャネルを認識するクラス選択的な Ca 拮抗薬やチャネルのゲート状態を感知して刺激したり遮断したりする Ca チャネル作動薬が登場し、種々の疾患の特徴を考慮した新しい治療が生み出されるであろう。ターゲット部位に関する研究の深化が顕著であり、他のイオンチャネルにおける知見との交流がめざましい。Ca 拮抗薬の重要性に気付いた薬理学者の先鞭に続いて、種々の分野の成果を取り入れて Ca 拮抗薬の分子薬理学的研究が行われ、逆にそれらの分野にダイナミックに影響していることが見てとれる。現在、分子薬理学を志す大学院生を募集中である。

文献

- 1) McDonald TF, Pelzer S, Trautwein W, Pelzer DJ: Regulation and modulation of calcium channels in cardiac, skeletal, and smooth muscle cells. *Physiol Rev* 74: 365-507, 1994.
- 2) 柳澤輝行: 心筋・血管平滑筋細胞のCaシグナリング. *循環器専門医* 2: 97-106, 1994.
- 3) Karaki H, Ozaki H, Hori M et al: Calcium movements, distribution, and functions in smooth muscle. *Pharmacol Rev* 49: 157-230, 1997
- 4) 矢崎義雄, 遠藤政夫(編者): カルシウム拮抗薬—解明された基礎と臨床への応用. 医薬ジャーナル社, 大阪, 1995.
- 4') 柳澤輝行(編著): 新薬理学入門. 南山堂, 東京, 1997.
- 5) Zhang J-F, Randall AD, Ellinor PT et al: Distinctive pharmacology and kinetics of cloned neuronal Ca^{2+} channels and their possible counterparts in mammalian CNS neurons. *Neuropharmacol* 32: 1075-1088, 1993.
- 6) Hofmann F, Biel M, Flockerzi V: Molecular basis for Ca^{2+} channel diversity. *Annu Rev Neurosci* 17: 399-418, 1994.
- 6') Perez-Reyes E, Schneider T: Calcium channels: Structure, function, and classification. *Drug Develop Res* 33: 295-318, 1994.
- 7) Mori Y, Mikala G, Varadi G et al: Molecular pharmacology of voltage-dependent calcium channels. *Jpn J Pharmacol* 72: 83-109, 1996.
- 8) 村越隆之、田邊 勉: 中枢シナプス機能と Ca^{2+} チャネル. *日薬理誌* 109: 213-222, 1997.
- 9) Perez-Reyes E, Cribbs LL, Daud A et al: Molecular characterization of neuronal low-voltage-activated T-type calcium channel. *Nature* 391: 896-900, 1998.
- 9') Cribbs LL, Lee J-H, Yang J et al: Cloning and characterization of $\alpha 1H$ from human heart, a member of the T-type Ca^{2+} channel gene family. *Circ Res* 83: 103-109, 1998.
- 10) Glossmann H, Striessnig J: Molecular properties of calcium channels. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 114: 1-105, 1990.
- 10') Striessnig J, Grabner M, Mitterdorfer J, et al: Structural basis of drug binding to L Ca^{2+} channels. *Trends Pharmacol Sci* 19: 108-115, 1998
- 11) Hille B: Evolution and diversity. in "Ionic Channels of Excitable Membranes (2nd ed)" Sinauer, Sunderland, Mass., 1992, pp.525-544.
- 12) 柳澤輝行: 血管のKチャネル その2. K_{Ca} と K_V チャネルの分子薬理. *血管と内皮* 8: 186-190, 1998.
- 12') Doyle DA, Cabral JM, Pfuetzner RA, et al: The structure of the potassium channel: Molecular basis of K^+ conduction and selectivity. *Science* 280: 69-77, 1998

- 13) 柳澤輝行: カルシウム拮抗薬の臓器選択性のメカニズム. カルシウム拮抗薬—解明された基礎と臨床への応用 (矢崎義雄, 遠藤政夫編), 医薬ジャーナル社, 大阪, 1995, p54-68.
- 14) Nayer WG: "Calcium Antagonists", London, Academic Press, 1988. 平 則夫 (監訳), "Calcium Antagonists" 《日本語版》 Churchill Livingstone Japan, 1992.
- 15) Fujii S, Kameyama K, Hosono M et al.: Effects of cilnidipine, a novel dihydropyridine Ca⁺⁺ channel antagonist, on N-type Ca⁺⁺-channel in rat dorsal root ganglion neurons. *J Pharmacol Exp Ther* 280: 1184-1191, 1997.
- 16) Taira N: Differences in cardiovascular profile among calcium antagonists. *Am J Cardiol* 59: 24B-29B, 1987.
- 17) 平 則夫: Ca⁺⁺拮抗薬のプロファイル. "Ca拮抗薬—基礎と臨床" (木村栄一, 平則夫編), 医薬ジャーナル社, 1983, p13-30.
- 18) Nakayama H., Kuniyasu A: Identification of binding sites for calcium channel antagonists. *Jpn Heart J* 37: 643-650, 1996.
- 19) Catterall WA, Striessnig J: Receptor sites for Ca²⁺ channel antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 13: 256-262, 1992.
- 20) Peterson BZ, Catterall WA: Calcium binding in the pore of L-type calcium channels modulates high affinity dihydropyridine binding. *J Biol Chem* 270: 18201-18204, 1995.
- 21) Peterson BZ, Tanada TN, Catterall WA: Molecular determinants of high affinity dihydropyridine binding in L-type calcium channels. *J Biol Chem* 271: 5293-5296, 1996.
- 22) Mitterdorfer J, Wang Z, Sinnerger MJ et al: Two amino acid residues in the IIIIS5 segment of L-type calcium channels differentially contribute to 1,4-dihydropyridine sensitivity. *J Biol Chem* 271: 30330-30335, 1996.
- 23) Hockerman GH, Johnson BD, Sheuer T, Catterall WA: Molecular determinants of high affinity phenylalkylamine block of L-type calcium channels. *J Biol Chem* 270: 22119-22122, 1995.
- 24) Hering S, Aczel S, Grabner M, et al: Transfer of high sensitivity for benzothiazepines from L-type to class A (BI) calcium channel. *J Biol Chem* 271: 24471-24475, 1996.
- 25) Ellinor PT, Zhang J-F, Horne WA, Tsien RW: Structural determinants of the blockade of N-type calcium channels by a peptide neurotoxin. *Nature* 372: 272-275, 1994.
- 26) Pichler M, Wang Z, Grabner-Weiss C et al: Block of P/Q-type calcium channels by therapeutic concentrations of aminoglycoside antibiotics. *Biochemistry* 35: 14659-14664, 1996.

- 27) Strube C, Beurg M, Powers P, et al: Reduced Ca^{2+} current, charge movement, and absence of Ca^{2+} transients in skeletal muscle deficient in dihydropyridine receptor β_1 subunit. *Biophys J* 71: 2531-2543, 1996.
- 27') Lacinova L, Bosse LE, Flockerzi V, Hofmann F: The block of the expressed L-type calcium channel is modulated by the β_3 subunit. *FEBS Lett* 373: 103-107, 1995.
- 28) Hering S, Aczel S, Kraus R et al: Molecular mechanism of use-dependent calcium channel block by phenylalkylamines: Role of inactivation. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 13323-13328, 1997.
- 29) Tsien RW: Key clockwork component cloned. *Nature* 391: 839-841, 1998.
- 30) Kawada M, Satoh K, Taira N: Analysis of cardiac action of the bradycardic agent, AQ-A 39, by use of isolated blood-perfused dog-heart preparations. *J Pharmacol Exp Ther* 228: 484-490, 1984.
- 31) Herbette LG, Mason PE, Sweeney KR et al: Favorable amphiphilicity of nimodipine facilitates its interactions with brain membranes. *Neuropharmacol* 33: 241-249, 1994.
- 32) Welling A, Kwan YW, Bosse E et al: Subunit-dependent modulation of recombinant L-type calcium channels. Molecular basis for dihydropyridine tissue selectivity. *Circ Res* 73: 974-980, 1993
- 33) Ludwig A, Zong X, Jeglitsch M et al: A family of hyperpolarization-activated mammalian cation channels. *Nature* 393: 587-591, 1998.
- 34) Goethals M, Raes A, van Bogaert PP: Use-dependent block of the pacemaker current I_f in rabbit sinoatrial node cells by zatebradine (UL-FS 49). On the mode of action of sinus node inhibitors. *Circulation* 88:2389-2401, 1993.

図と図の説明

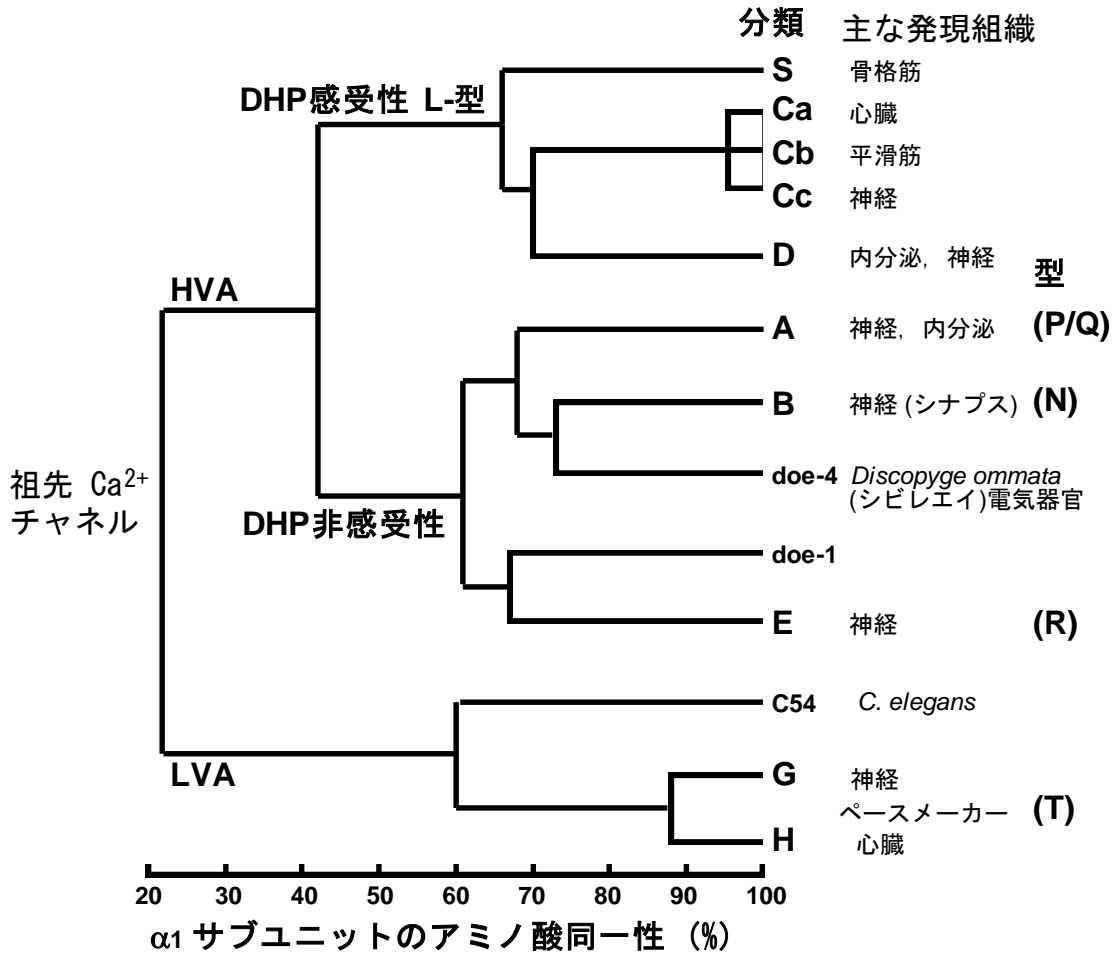


図1. 電位依存性 Ca チャンネルの系統発生

最近、T型 Ca チャンネルの α₁ サブユニット (G, H, I クラス) のアミノ酸配列 (一次構造) が明らかにされ^{9,9)}、系統発生的な分類に分子構造の面から基盤が与えられ、電位依存性 Ca チャンネルファミリーの全貌が明らかになりつつある。

文献 9',13, 29 より作図)

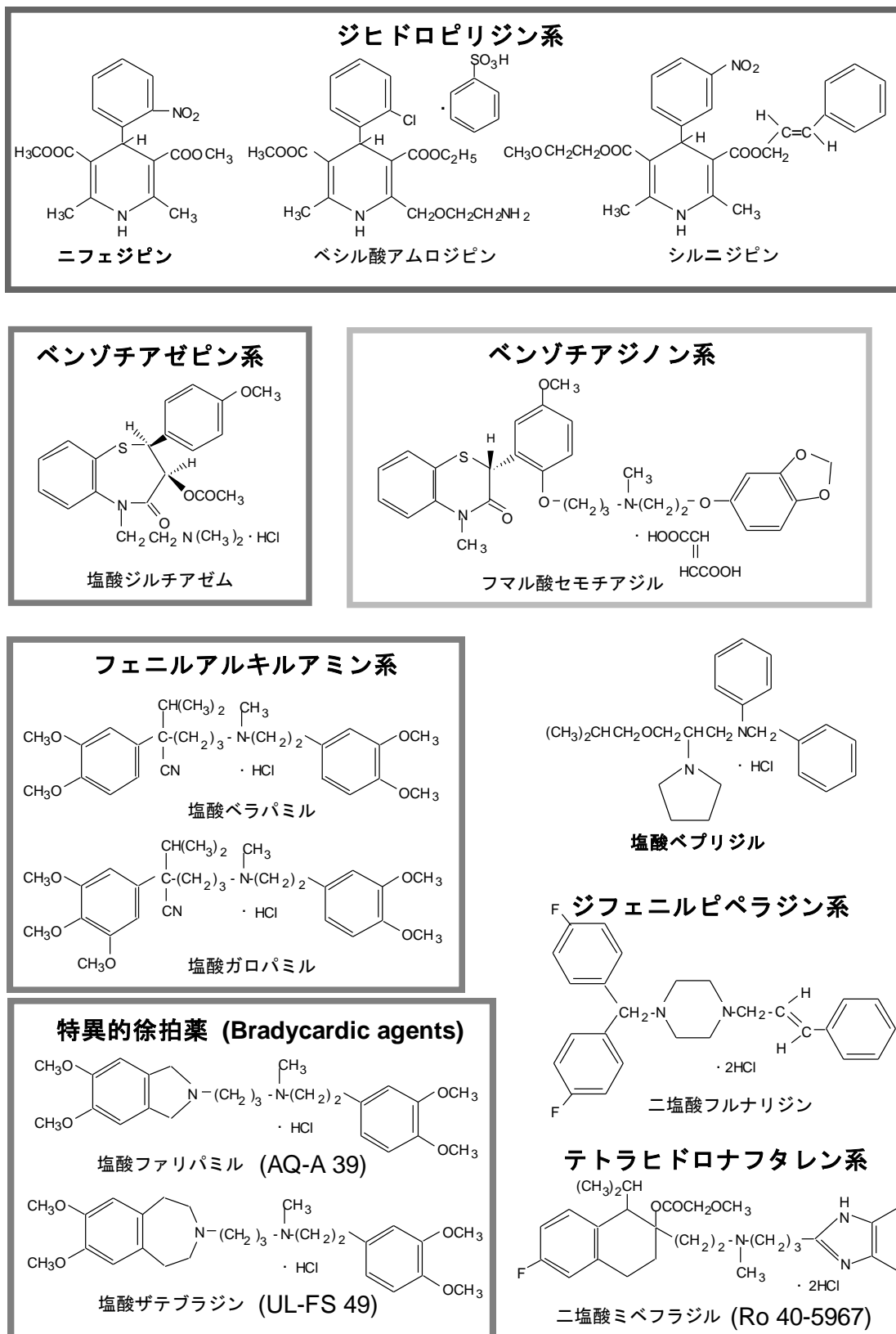


図2. Ca 拮抗薬の化学構造と分類.

Ca 拮抗薬はその化学構造から大きく4つ(3+1)に分類される。血管選択性の高い

DHP系が開発の大きな流れであるが、他の構造を持った特徴的な薬物がある。ベンゾチアジノン系はBTZ系に近い。特異的徐拍薬はPAA系に近い。抗不整脈薬のベブリジルはジフェニルピペラジン系に近い。

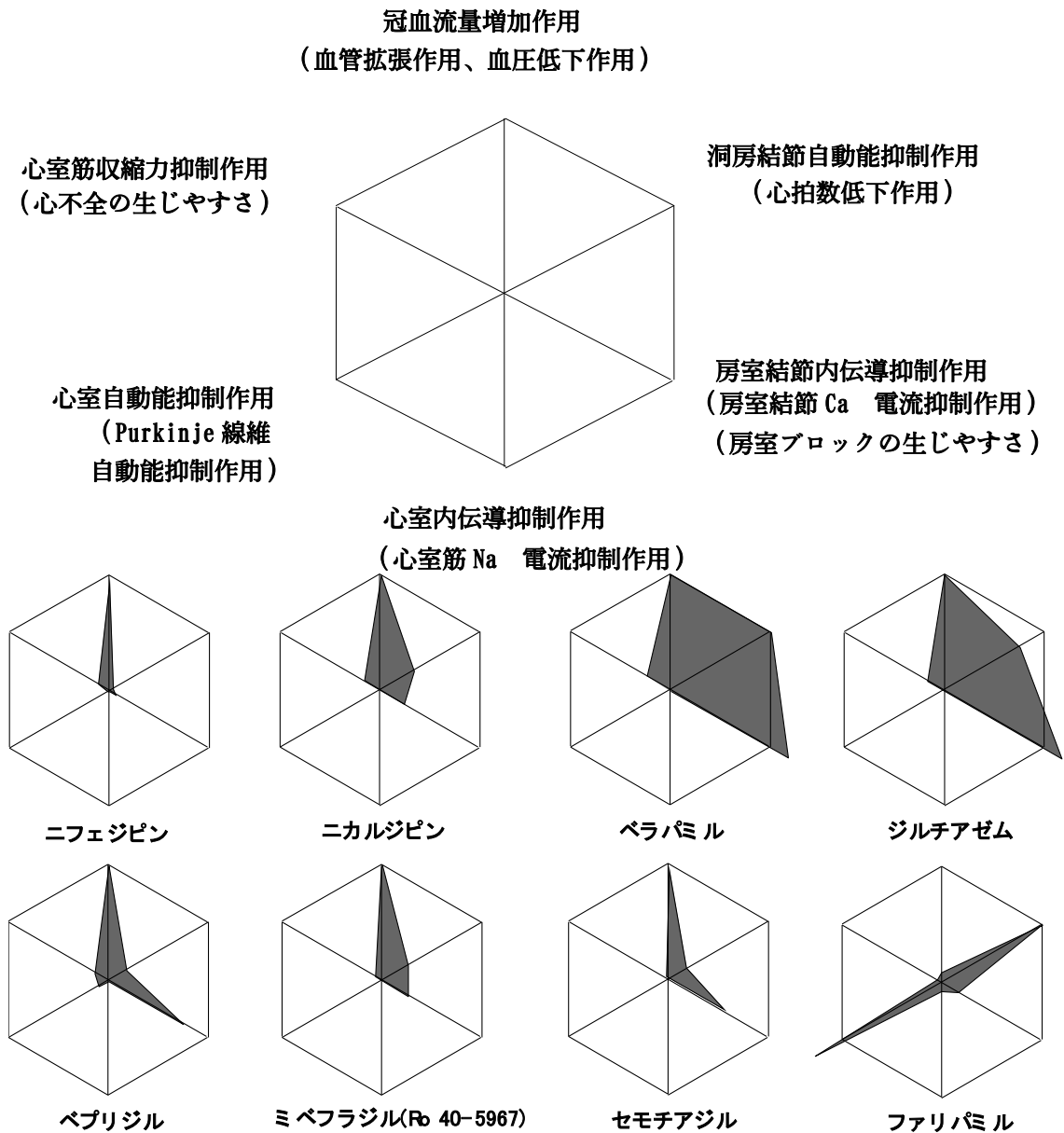
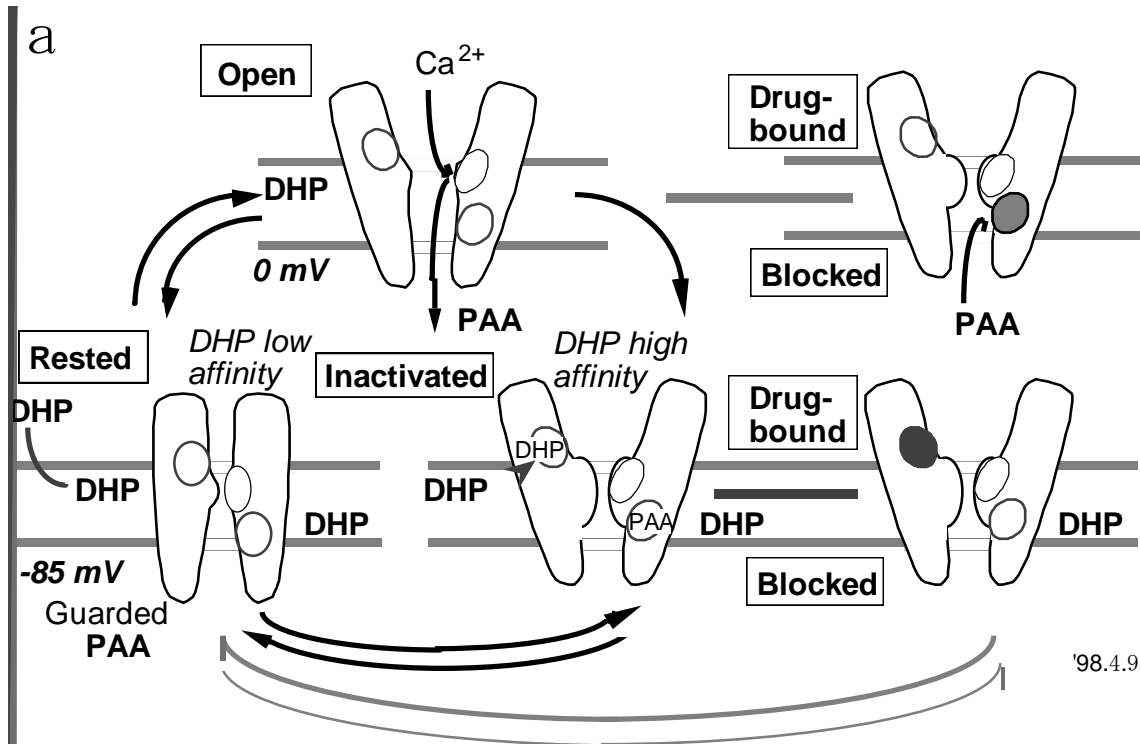


図3. Ca拮抗薬の冠血管対心筋作用のプロフィール 文献 13,16,17 より作図)

冠血管拡張作用に対する洞房結節自動能抑制・房室結節内伝導抑制・心室内伝導抑制・心室自動能抑制・心室筋収縮力抑制作用の相対効力比(選択性)を示している。パターンが正六角形に近ければ血管拡張作用と5種類の心機能のいずれにもそのCa拮抗薬は選択性がないことを示す。逆に六角形の中心に近ければ近いほど、そのCa拮抗薬は問題にしている心機能に対してよりも、血管拡張作用に選択性が高いことを示す。血流量と5つの心機能に対するCa拮抗薬の作用は EC_{50} に相当する用量がほぼ100%となるように表してある。現在あるいは将来臨床で用いられるCa拮抗薬は、スクリーニングの結果なのか、心筋収縮力抑制作用はおおむね血流量の増加作用に比較して弱く、血管拡張薬としての基本的性質を示している。セモチアジルも狭心症

や高血圧ばかりでなく上室性頻拍の治療に有効であろう。同じDHP系Ca拮抗薬でもニフェジピンに比べ、ニカルジピンが洞房・房室結節抑制作用を若干持つことや徐拍薬のファリパミルが血管拡張作用が弱いことも読みとれる³⁰⁾。DHP系Ca拮抗薬がもつ血管選択性の機序に関する説明を図4bに掲げた。

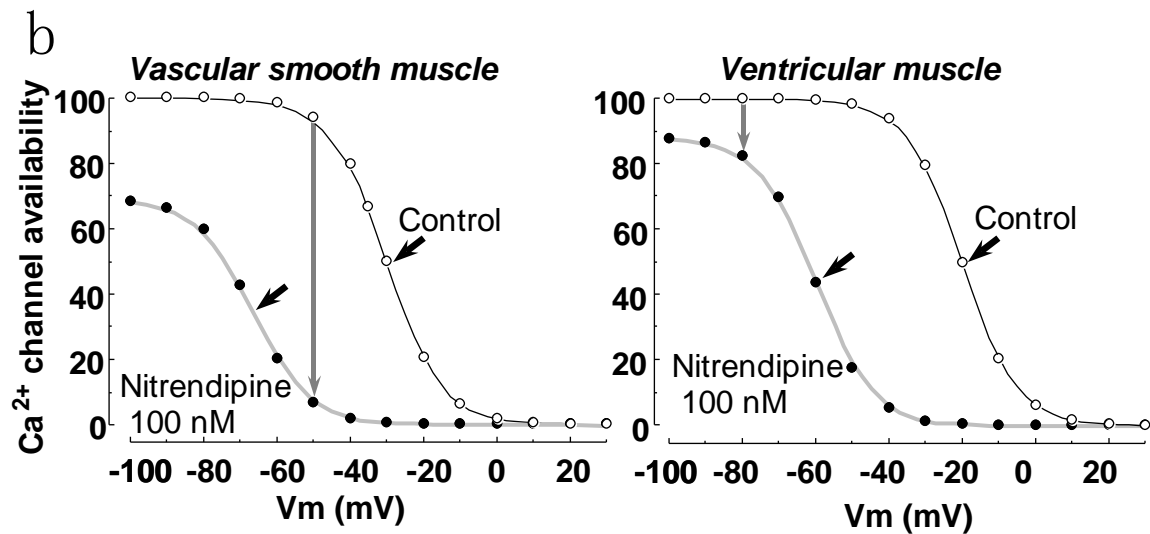
図 4. Ca 拮抗薬の作用様式モデルと血管選択性の機序

a. Ca^{2+} チャネルの状態とCa拮抗薬の作用様式

Ca^{2+} チャネルは静止 (rested、閉、closed)、活性化 (activated、開、open)、不活性化 (inactivated) の 三つの状態をとる。PAA 系のベラパミルは、主に細胞内ルートよりチャネルが開いた時にその受容部位に結合して Ca^{2+} チャネルを遮断する (open channel block、guarded receptor 説)。 Ca^{2+} チャネルを遮断した後、膜電位が静止膜電位に戻れば、 Ca^{2+} チャネルは静止状態に戻り、薬物は比較的遅い速度で Ca^{2+} チャネルから離れる。この解離は電位依存性である。活動電位の頻度が高ければ高いほど Ca^{2+} チャネルから解離する割合が低くなり、PAA系Ca拮抗薬の作用は蓄積することになる¹⁾(使用・頻度依存性遮断)。一方、DHP系Ca拮抗薬(『膜ルート』を持つ)は不活性化状態の Ca^{2+} チャネルにきわめて親和性が高く、静止膜電位で静止状態になると親和性が大きく低下する(modulated receptor 説)。『膜ルート』とは、DHP系Ca拮抗薬は細胞外液から細胞膜に入り、リン脂質二重層内に高い濃度で存在し、不活性化状態の Ca^{2+} チャネルが存在すると高い親和性で結合し遮断することである¹³⁾。細胞膜が再分極し、 Ca^{2+} チャネルが静止状態となると親和性が低下し比較的速やかに離れ、膜内に留まる。ニフェジピンはこの解離が極めて速やかで、その遮断作用は使用依存性や頻度依存性がほとんどない。長時間作用型DHP系Ca拮抗薬(ベシル酸アムロジピン、塩酸ベニジピンや塩酸マニジピンがある)は脂質二重層で定常状態になるのに時間がかかり(緩徐な作用発現)、washoutにも抵抗性(長時間作用)であると考えられている。この残存性を説明するのが、『細胞膜における両親媒性(amphiphilicity)』と言う

概念である³¹⁾。

(文献4', 13より改変引用)



b. DHP系Ca拮抗薬の血管選択性の機序

血管平滑筋(上)と単離心室筋細胞(下)のCa²⁺チャンネル利用率(availability)に対するニトレンジピンの効果には静止膜電位の影響が大きい。実線矢印はCa²⁺チャンネル利用率50%の膜電位を表す。血管平滑筋ではコントロールで-30 mV、ニトレンジピン100nMでは-66.6 mVとなり、過分極側に36.6mV移動する。またニトレンジピン存在下では最大Ca²⁺電流はコントロールの69%となる。この結果より不活性状態のCa²⁺チャンネルに結合して抑制作用を生じる定数K_I=0.46nM、また静止状態のCa²⁺チャンネルへの結合定数K_R=222nMが得られる。一方、単離心室筋細胞をニトレンジピンで検討して得られたK_I=0.36nM、K_R=730nMという値から計算されたCa²⁺チャンネル利用率の膜電位依存性を下に示す。冠動脈の静止膜電位は-50 mV(生体位ではさらに脱分極していると考えられる)で、固有心筋のそれは-80~-90mVであること(波線矢印)を考慮すると、DHP系Ca拮抗薬の作用が血管選択性が高いことが理解できる。クローニングに成功した大動脈Caチャンネルα₁サブユニット(C-b)を発現した卵母細胞において、血管のCa²⁺チャンネルは心筋のCaチャンネル(C-a)よりもニソルジピンに感受性が高いことが示された³²⁾。DHP系Ca拮抗薬の高い血管選択性の理由の一つがそのCa²⁺チャンネルタンパク質の違いによる。

(文献13より引用)

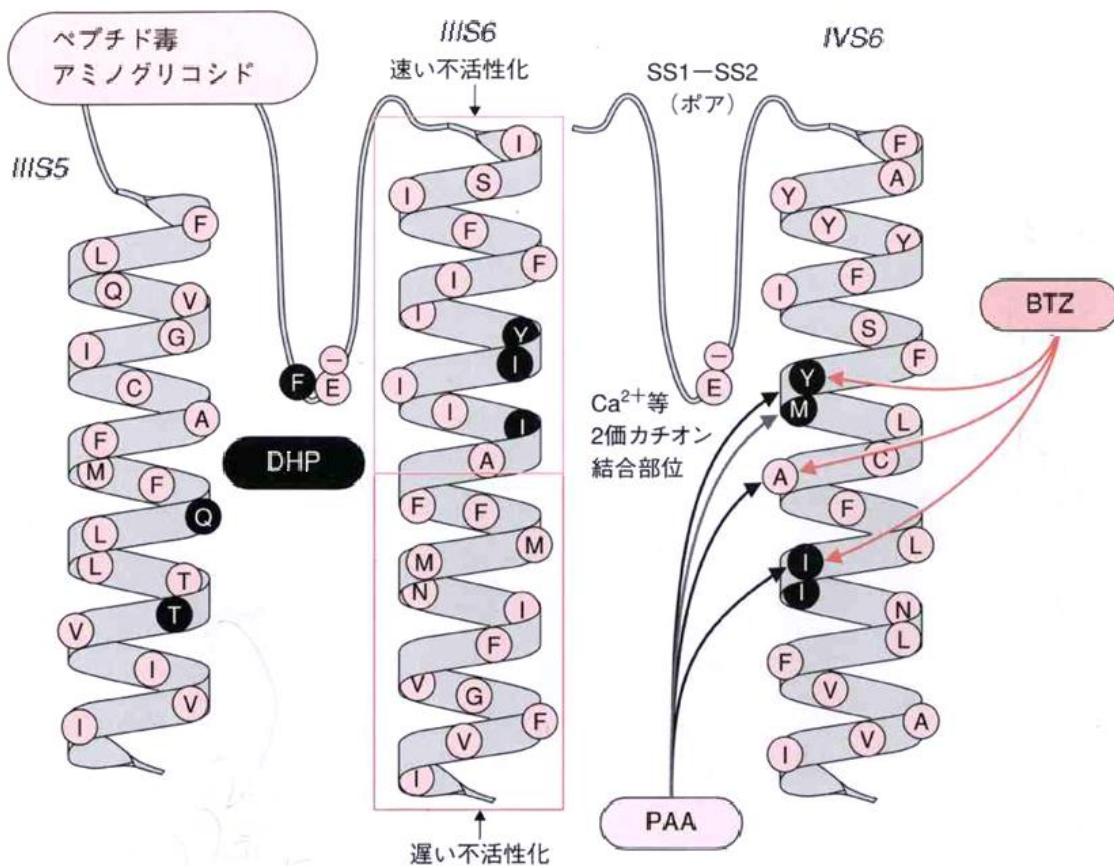
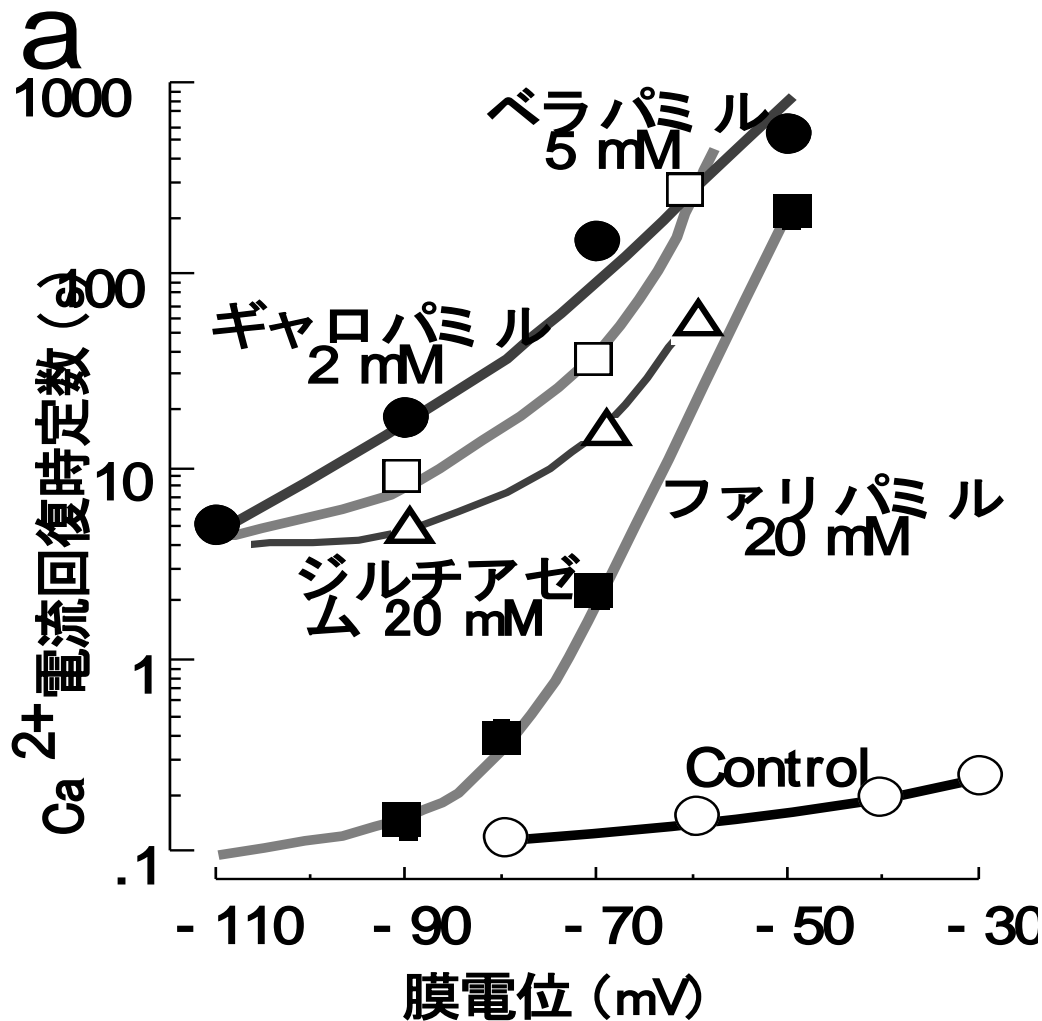


図5. 3種類のCa拮抗薬とペプチド(性Ca²⁺チャネル遮断)毒の結合部位

Ca²⁺チャネル α_1 サブユニットにおいて光アフィニティラベル法によりDHP系の結合部位(黒丸)としてドメインIIIのS5とS6をつなぐリンカー部分とドメインIVのS6を含む部分が推定され、分子薬理的にドメインIII S5, S6も結合部位であると特定された^{18,19}。また、ドメインI~IVのSS1-SS2構造に存在する4つのグルタミン酸(E)はCa²⁺選択性と透過性に関与するCa²⁺結合部位であり、この部位(特にドメインIIIのE)の近傍がDHP結合を安定化する部位であると特定された²⁰。PAA系の結合部位はIVS6とそれに続く細胞質側と推定されていた。さらに分子薬理的にIVS6の3~4個のアミノ酸残基(Y, M, A, I)が特定された。この部位は+に荷電した局所麻酔薬が細胞内からのルートで結合して、Na⁺チャネルを遮断する部位と相同の部位である²³。BTZ系の結合部位はドメインIVのS6の外口部近傍と推定されていた。分子薬理的に特定されたBTZが結合するIVS6のアミノ酸残基はPAA結合部位とよく一致している²⁴。またドメインIIIのS6も結合に関与すると言われている。ペプチド性Ca²⁺チャネル遮断毒(ω -コトキシンの結合部位はペプチド性K⁺チャネル遮断毒(カリブドトキシンの結合部位と相同部位である^{12, 25})。

(文献10', 12', 20-26より作図)

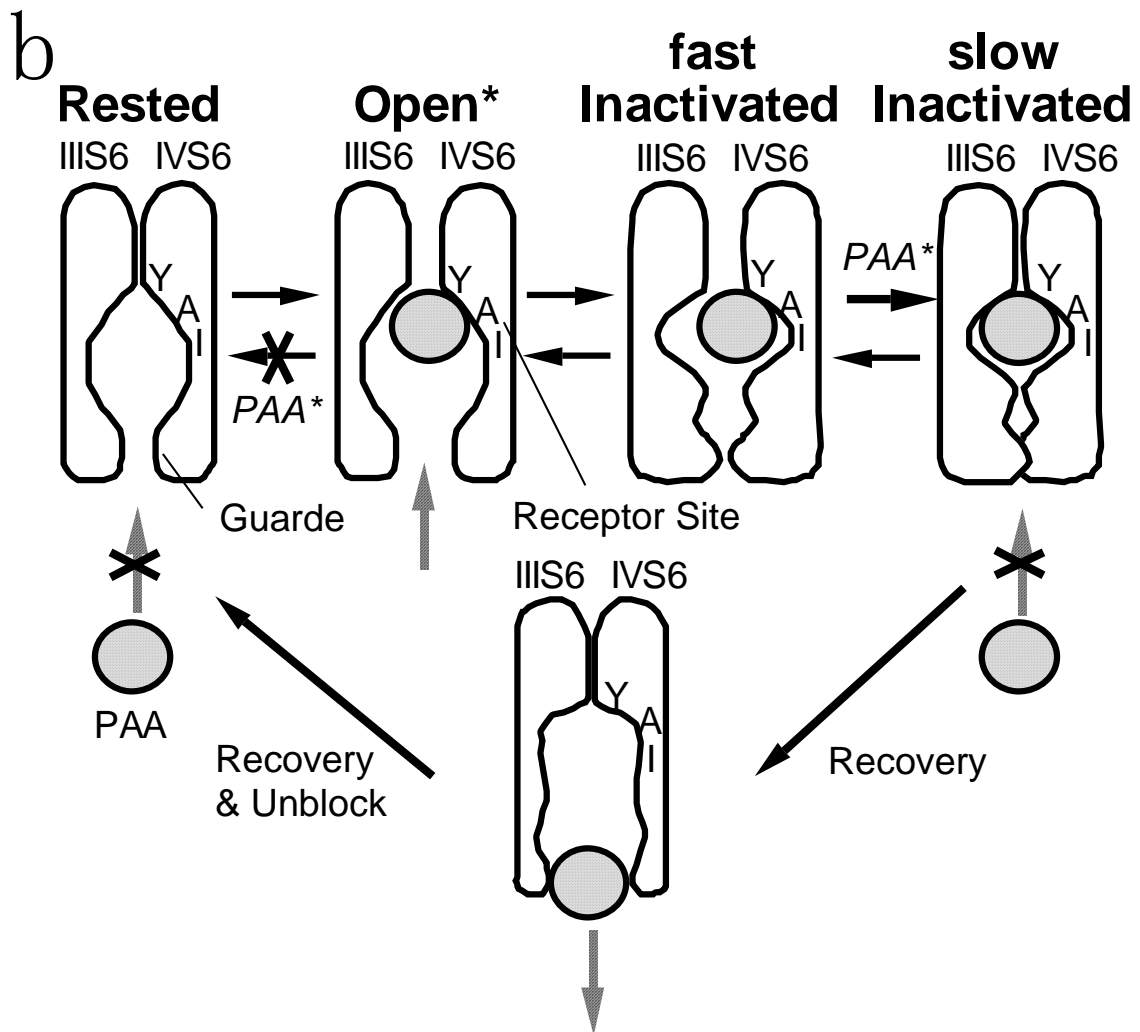
図6. Ca拮抗薬の膜電位依存性回復およびチャンネル遮断・回復の分子モデル



a. 血管選択性のないCa拮抗薬の解離時定数の膜電位依存性.

PAA系Ca拮抗薬やジルチアゼムの抗不整脈作用や洞房結節、房室結節抑制作用を理解するためにはCa²⁺チャンネルからの解離に対する静止膜電位の影響を明らかにしなければならない。特異的なPAA系徐拍薬のファリパミル(AQ-A 39)のCa²⁺チャンネルからの解離の膜電位依存性はガロパミルよりも著しく、-50 mVの静止膜電位では2倍の速度で解離する程度なのに-90mVでは約150倍速く解離する。その結果、心室筋収縮にはほとんど影響せず、洞房結節や房室結節の頻度を低下させることが出来ると言われている。ただし、特異的徐拍薬の作用機序としてペースメーカー電流(I_h)³³⁾を抑制するためとの説もある³⁴⁾。

(文献13より改変引用)



b. PAA系Ca拮抗薬のチャンネル遮断・回復の分子モデル。

PAA系Ca拮抗薬は静止状態ではPAA受容部位への到達がガードされている。開状態でガード部位が外れPAA受容部位へ到達して結合する。PAA系Ca拮抗薬が結合したためにチャンネルは遮断され、かつ静止状態への移行が抑制される。Ca拮抗薬を結合したチャンネルは速い不活性化状態を経て遅い不活性化状態への移行が促進され、脱分極が持続したり高頻度で興奮すると、遅い不活性化状態のチャンネルが蓄積することになる。ブロックが外れ、静止状態に回復するには深い静止膜電位と興奮の休止が必要となる。

(文献28より改変引用)

表1 電位依存性Ca²⁺チャネルの構造と分類

表1 電位依存性Caチャネルの分類とCa拮抗薬

型 (type) α ₁ サブユニット遺伝子 によるクラス	High-Voltage-Activated (HVA)			Low-Voltage-Activated (LVA)
	L (long lasting, DHP-sensitive)	N (neuronal)	P/Q (小脳Purkinje)	T (transient)
	S, C-a, C-b, C-c, D	B	A	G, H, (E?)
局在	興奮性細胞全般	ニューロンのみ	ニューロン	興奮性細胞
機能	興奮収縮連関(骨格筋S・ 心筋C-a・平滑筋C-b) 興奮分泌連関(内分泌細胞D・ ある種のニューロンC-c)	神経伝達物質の遊離 交感神経終末 (ノルアドレナリン遊離) G蛋白共役受容体により 調節される	神経伝達物質の遊離 神経筋接合部 (アセチルコリン遊離) 神経活動	ペースメーカー活動 (洞房結節・ニューロン・ 内分泌細胞)
遮断薬(ブロッカー)	DHP系Ca拮抗薬 ベラパミル(PAA系) ジルチアゼム(BTZ系) カルシセブチン	ω-コノトキシンGVIA アミノグリコシド抗生物質 シルニジピン (アムロジピン)	ω-アガトキシンIV ω-コノトキシンMVIIC アミノグリコシド抗生物質 FTX	フルナリジン(非選択的) ミベフラジル U-92032, Ni ²⁺ オクタノール
電気生理学的性質				
γ	25pS	12~20pS	9, 14, 19pS	8pS
活性化電位(以上)	高(心筋:-40mV, 神経:-10mV)	高(-20mV)	中(-50mV)	低(-70mV)
不活性化速度	遅い(τ>500msec)	中	非常に遅い, なし	速い(τ=20~50msec)
脱活性化速度	速い(τ=0.2~0.4msec)	—	—	Lより遅い(τ=~5msec)
細胞内Ca ²⁺ による不活性化	あり	あり	なし	なし
再分極時の再活性化	速い(τ=144msec)	遅い	—	L, Nより遅い

γ: 単一チャネルコンダクタンス(~100mM Ba²⁺が電荷キャリアー, チャネルを通るCa²⁺流入量の大きさの指標), DHP: ジヒドロピリジン, PAA: フェニルアルキルアミン, BTZ: ベンゾチアゼピン, FTX: funnel-web spider toxin。

(文献13より改変引用)

用語解説(ヘテロマルチマー、両親媒性)

ヘテロマルチマーheteromultimer: hetero (ギリシャ語 heteros、異なった) + multi (ラテン語 multus、多) + mer (ギリシャ語 meros、部分) のハイブリッド語。異なった性質や機能をもつサブユニット数種類からなる機能複合体のこと。Caチャンネル α_1 サブユニットはその中に多数の機能(電位センサー、活性化機構、Ca²⁺の導管、不活性化機構、Ca拮抗薬結合部位、リン酸化部位)を合わせ持つ一つのタンパク質である。その上に、その性質や機能を修飾する α_2 、 β (Gタンパク質 β γ 抑制性結合部位)、 γ 、 δ サブユニットを複合体として結合して、Caチャンネルはさらに複雑な機能調節を営む複合体になっている。

両親媒性:極性(水)、非極性(脂質)の溶媒に対してともに親和性をもつこと。アムロジピンは一端にDHP構造という疎水基をもち、側鎖の一端に-NH₂というアミン基をもつ。これまた両親媒性であるリン脂質二重層の膜に溶け込みやすい性質を有する。両親媒性の薬物は水溶液中ではミセルを形成する傾向があり、界面活性剤とともに用いると薬物の効力に影響が生ずる。