

氏 名 (本籍)                    おお 大            いづみ 泉            きよ 喜 代 し 志

学 位 の 種 類                    博            士 ( 薬   学 )

学 位 記 番 号                    薬            第   3 5 6   号

学 位 授 与 年 月 日                平 成 7 年 3 月 8 日

学 位 授 与 の 要 件                学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

学 位 論 文 題 目                    新 規 ジ ヒ ド ロ ピ リ ジ ン 系 カ ル シ ウ ム 拮 抗 薬 CS-905  
の 腎 機 能 に 及 ぼ す 影 響 を 中 心 と し た 薬 理 学 的 検 討

論 文 審 査 委 員                    ( 主 査 )  
教 授 佐 藤                    進            教 授 大 泉            康

教 授 大 内 和 雄

## 論文内容要旨

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は既存の降圧薬と比べ副作用が少ないことが知られており、現在変換酵素阻害薬とならんで高血圧治療の第1次選択薬となっている。しかしニフェジピン、ニカルジピンなどのカルシウム拮抗薬は作用の持続が短く、高血圧患者は1日3回ないし4回の服用を強いられる。また作用の発現が急速であるため、動悸やめまいを引き起こすことも知られている。CS-905はこれらの欠点を改善する目的で開発された薬物であり、その薬理学的特性を第1、2章においてニカルジピンと比較検討した。

降圧薬はただ単に血圧を下げればよいというものではなく、腎、心、脳などの主要な臓器の機能に悪影響を及ぼさないことが要求される。特に高血圧患者は腎機能低下を合併している症例が多く、降圧薬を使用する場合、その降圧薬の腎機能に及ぼす影響を考慮する必要がある。このような観点から、第3章においてCS-905の腎機能への影響についてニカルジピンと比較検討した。第4章ではカルシウム拮抗薬の利点として知られる水、Na利尿作用の機序について、第5、6章においてはCS-905慢性投与による心行動態および腎機能への影響を検討した。

第1章 CS-905を本態性高血圧のモデルとされるSHR（高血圧自然発症ラット）に0.3、1.0、3.0mg/kg経口投与すると用量に依存した降圧作用を示した。降圧作用の発現は緩徐であり、作用の持続は12-24時間におよんだ。体液貯留型の高血圧モデルであるDOCA・Naラットやレニン依存性高血圧モデルRHRにおいても用量依存的かつ持続的な降圧作用を示した。また降圧に伴う心拍数の上昇はニカルジピンの場合と比べ軽微であった。心拍数の上昇は圧受容体反射に基づくものであり、圧受容体反射は降圧作用の大きさだけでなく、降圧の速度によっても決定される。CS-905の場合、降圧速度が緩徐であることが心拍数への影響が少なかった要因と考えられる。CS-905の緩徐な作用発現および持続的な作用は静脈内投与および摘出血管を用いた実験においても確認された。この機序として、CS-905が平滑筋細胞膜に達してからカルシウムチャンネルに到達するまで時間がかかること、そして作用部位に長時間残留する可能性が考えられる。またCS-905はニカルジピンと異なり静脈内投与と門脈内投与した時の降圧効果がほぼ同等であったことから、肝臓において初回通過効果を受けにくい薬物であることが示唆された。

第2章 腎周囲炎性高血圧犬を作製し、レニン-アンジオテンシン系への影響を血漿レニン活性(PRA)を指標に検討した。In vitroの実験系においてレニン分泌細胞であるJG cell内のカルシウムイオン濃度が増加するとレニン遊離が阻害されることが証明されていることから、カルシウム拮抗薬の直接作用としてレニン遊離を促進する可能性が考えられる。ニカルジピン1,3mg/kgやCS-905 3mg/kg投与群においてPRAが上昇した。しかし、CS-905 1mg/kg投与では持続的な降圧を示したにもかかわらずPRAには影響しなかった。従って、既存の作用発現の早いニカルジピンなどで報告されているPRAの上昇はJG cellへの直接作用に基づくものではなく、血圧の低下に伴う交感神経の活性化などの二次的

なものによる可能性が高い。同程度の降圧を示すニカルジピン 1mg/kg と CS-905 3mg/kg 投与での PRA の上昇は前者においてより顕著であった。CS-905 は緩徐に降圧作用を発現するため降圧に伴う昇圧系の活性化をおこしにくいことが推測できる。

第3章 高血圧患者は腎機能が低下している場合が多い。SHR にピューロマイシンアミノヌクレオシドを投与することにより腎機能の低下した高血圧モデルを作製し、カルシウム拮抗薬の腎機能への影響を検討した。正常の腎の場合、血圧がある程度変動しても腎の自動調節能により腎血流量や糸球体濾過率 (GFR) は一定に保たれるが、障害のある腎においては自動調節能の範囲が狭くなっており、血圧の低下に伴い GFR も低下しやすくなっていることが知られている。CS-905, ニカルジピン共に 10mg/kg 投与すると GFR が低下した。しかし降圧と GFR の低下との関係は薬物によって異なっていた。ニカルジピンでは最大降圧時に GFR が低下し、血圧の上昇と共に GFR も回復した。CS-905 の場合、最大降圧に達する前に GFR が低下し、血圧が最も低下した時には元のレベルに回復した。GFR の低下が降圧の大きさだけに起因するものではないことを示唆するものである。また CS-905, ニカルジピンいずれも投与後同程度の最大降圧を示したが、心拍数の増加および GFR の低下は CS-905 投与群の方が軽微であった。第2章の成績から、CS-905 は昇圧系の活性化を起こしにくい。降圧に伴い交感神経系あるいはレニン-アンジオテンシン系などの昇圧系が賦活化され、血中にノルエピネフリンやアンジオテンシン II が増加した結果、糸球体を構成するメサンギウム細胞が収縮し、GFR が低下する可能性がある。両薬物共に GFR の低下した時点は心拍数の増加のピークと一致したことは、この可能性を示唆するものである。GFR の低下は、降圧の大きさ以外に降圧に伴う昇圧系の活性化の程度にも依存すると考えられる。

第4章 ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は既存の血管拡張薬と異なり水、Na 利尿作用を有し、血圧下降そのものによる尿量の減少を補い、なお水、Na 利尿作用を示すことが知られており、降圧薬としての大きな利点になっている。しかし、その機序については統一した見解が得られていない。CS-905 を静脈内投与すると用量に依存して血圧が下降し、水、Na 利尿および GFR の増加が観察された。しかし全身血圧に影響しない用量の CS-905 1 および 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  を Munich Wistar ラットの腎動脈内に持続注入すると GFR の増加を伴わずに用量依存的な水、Na 利尿が生じた。GFR の増加が CS-905 の水、Na 利尿の作用機序ではないことが明らかである。また、GFR の増加が起これなくても水、Na 利尿作用が認められたことから尿細管-糸球体フィードバックの阻害の可能性も低い。

次に腎髄質血流の増加による medullary washout が考えられる。腎髄質血流は直血管血流が中心的役割を果たしている。そこで上記と同じ Munich Wistar ラットを用い髄質内層部の直血管血流をビデオ蛍光顕微鏡法により測定した。このラットは腎髄質の先端が腎盂内に突出しており輸尿管を切断することにより髄質表面の直血管血流を直接的に観察できる利点がある。CS-905 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で直血管血流が増大したが、最も尿量の増加した 2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  では直血管血流に変化はなかった。CS-905 による水、Na 利尿は、髄質への血流の移行による medullary washout でも説明できない。

CS-905の水、Na利尿作用の機序は尿細管での水、Na再吸収の直接的な阻害によって生じる可能性が高い。

第5章 CS-905 1,3mg/kgをSHRに1日1回15週間連続投与後の心血行動態の変化を放射性マイクロソフィア法により検討した。CS-905は連続投与によっても用量依存的な降圧作用を示した。心拍出量は増加し、総末梢血管抵抗は減少した。心重量/体重は無投与群に比べ低値だった。CS-905は心臓に対する陽性変力作用を持たないことから、心拍出量の増加は末梢血管が拡張し心臓の後負荷が減少したためと考えられる。また、心臓の後負荷が減少したことによりSHRの心肥大が改善されたものと考えられる。

心拍出量の各臓器への分配率は不変であった。組織血流は脳、脾臓、腎臓で有意な増加を示し、他の臓器血流は不変であった。腎血流量の増加が特に著明であり、無投与群に比べCS-905 1,3mg/kg投与群でそれぞれ36, 51%の増加を示した。老齢のSHRでは同週齢のWKYラットに比べ腎血流が減少していることが報告されており、CS-905長期投与による腎血流の増加は、SHRの腎血行動態の改善と考えられる。

第6章 CS-905連続投与後の腎機能への影響を検討した。SHRの尿蛋白排泄量は27週齢以降急激に増加した。CS-905を23週齢のSHRに15週間連続投与すると、用量依存的な蛋白尿の減少を示した。また、無投与群のSHRでは小葉間動脈、弓状動脈の増殖、糸球体硬化、尿細管上皮細胞の壊死および変性、尿細管の拡張および円柱が認められたが、CS-905連投後これらの病変は軽減されていた。CS-905がSHRの腎傷害の進展に対し抑制的に働いていることを示唆する。カルシウム拮抗薬は*in vitro*の実験系において輸出細動脈に比し輸入細動脈を優位に拡張させることが報告されており、糸球体内圧が上昇する可能性がある。糸球体内圧の慢性的な上昇は糸球体硬化を引き起こすというBrennerらのhyperfiltration theoryを考慮すると、カルシウム拮抗薬は腎機能に悪影響を及ぼすことが危惧される。しかし、本研究よりCS-905が腎保護作用を持つことが明らかとなった。このことから、CS-905による糸球体内圧上昇作用はあったとしても微弱なものであり、腎血行動態の改善など他の要因によってSHRの腎機能の悪化を抑制したものと考えられる。

CS-905の水、Na利尿作用は長期投与においても認められた。このことが長期投与においても耐性の発現なく持続的に血圧を低下させた要因と考えられる。

以上、本研究より次のことが明らかとなった。CS-905は緩徐に降圧作用を発現する。そのため(1)心拍数の上昇が少ない、(2)レニン-アンジオテンシン系などの昇圧系の活性化が少ない、(3)過度の降圧がおこっても腎機能を低下しにくい。また(4)著明な水、Na利尿作用を有し、この機序として尿細管への直接作用が考えられる。慢性投与によっても(5)水、Na利尿作用は保持され、このため(6)耐性はおこらず持続的な降圧作用を示す。SHRにおいて(7)腎血流の増加、(8)蛋白尿の抑制、(9)腎病理学的所見の改善などの腎保護作用を示す。これらの成績はすべてCS-905の降圧薬としての有効性を示唆するものである。なお本薬物は現在第Ⅲ相臨床試験中である。

## 審査結果の要旨

細胞内カルシウム流入抑制作用をもつニフェジピンで代表されるカルシウム (Ca) 拮抗薬の開発は、高血圧症に対する薬物療法の分野に大きな進展をもたらした。Quality of life の観点から、作用発現の緩徐性と作用の持続性の付与が新しい Ca 拮抗薬の開発に求められてきている。また高血圧と腎機能は密接な因果関係があることから、新規 Ca 拮抗薬の前臨床試験での腎機能への影響についての精査は最重要な検討課題である。以上の背景を踏まえて本学位論文は、ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬 CS-905 の薬理学的特徴の解析を内容としている。CS-905 について主に既存の Ca 拮抗薬ニカルジピンと比較して得られた実験結果は下記の通りである。

- 1) 実験的高血圧ラットにおいて、より緩徐で持続的な降圧作用とより少ない心拍数の上昇作用を特徴とし、その一因として肝における初回通過効果を受けにくい可能性を立証した。
- 2) 腎性高血圧イヌで緩徐な降圧作用の発現のため圧反射の発動が少なく、そのためレニン-アンジオテンシン系の活性化が少ない。つまり降圧に伴う昇圧系の活性化を起こしにくい特徴を有する。
- 3) ピューロマイシンアミノヌクレオシド投与による糸球体濾過量 (GFR) の低下した高血圧自然発症ラットにおいて、GFR の低下作用の程度は小さく、その理由として反射性の交感神経系の活性化が少ないことを指摘した。
- 4) 低用量投与による GFR の増加を伴わない Na 利尿作用について精査し、そのうち腎髄質血流の増加する可能性につき、腎髄質の先端が腎盂内に突出している特徴を持つ Munich Wistar 系ラットを用い、直血管の血流量測定という新しい手法で検討した。その結果、低用量投与による水、Na 利尿作用は尿細管での Na 再吸収抑制によることを明らかにした。
- 5) 高血圧自然発症ラットへの長期投与で、持続的降圧、心拍出量の増加、総末梢血管抵抗の減少、脳、脾臓および腎臓での血流増加が観察され、とりわけ抗高血圧薬としては望ましい腎血流量増加作用が顕著であることを見出した。
- 6) 長期投与により、高血圧自然発症ラットにおける老齢化に伴う尿蛋白排泄量の増加は抑制され、併せて病所的見による病変の出現率の減少も観察されたことから、最終的に腎機能の低下を招来するという危険は認められないことを明らかにした。

本研究で得られた以上の知見は、CS-905 の臨床試験に当たって有用な情報を提供するばかりでなく、新しい Ca 拮抗薬の開発に当たってさらに改良すべき示唆に富むいくつかの問題点も提示した。従来、とすれば Ca 拮抗薬の前臨床試験としての動物実験では心・血管系に対する影響という点にのみ重心がおかれる傾向があり、臨床の場で重要視される腎機能への影響という観点からの実験成績は十分ではなかった。その意味から本研究における、新しい評価方法を取り入れた腎機能への影響の検討成績は貴重であり、腎臓の基礎生理学の研究分野にも寄与するいくつかの示唆に富む知見は注目に値する。

よって、本論文は博士 (薬学) の学位論文として合格と認める。