

氏名(本籍)	もり 森	た 田	とみ 富	のり 範
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	医	第	2004	号
学位授与年月日	昭和63年9月14日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
最終学歴	昭和52年3月 大阪大学大学院薬学研究科(応用薬学専攻) 修士課程修了			
学位論文題目	Undifferentiated Effects of Calcium Antagonists on Pressor Responses to Selective Alpha-1 and Alpha-2 Adrenoceptor Agonists in Anesthetized, Spinal Dogs. (脊髄犬において, Ca拮抗薬は選択的 $\alpha_1$ および $\alpha_2$ 作動薬の昇圧作用を区別なく抑制する)			
論文審査委員	(主査) 教授 平 則 夫 教授 渡 辺 建 彦 教授 吉 永 馨			

# 論 文 内 容 要 旨

## 〔目 的〕

近年、 $\alpha_2$  受容体は $\alpha_1$  受容体と同様に血管平滑筋細胞膜にも存在し、血管の収縮に関与することが明らかになっている。1981年に、Van Meelらが脊髄破壊ラットで $\alpha_1$  受容体を介した昇圧はCa拮抗薬により何ら影響されないが、 $\alpha_2$  受容体を介した昇圧は著明に抑制されることを報告した。この様な現象はネコや家兎においても認められたことから、現在、抵抗血管 $\alpha_2$  受容体を介した昇圧には細胞外からの $\text{Ca}^{2+}$  流入が関与していると考えられている。しかし、この事は臨床でCa拮抗薬が十分血圧を低下させる高血圧症患者において、選択的 $\alpha_1$  遮断薬のprazosinもまた著明な降圧効果を示す事実と一致しない。動物実験の結果から導かれた結論と、ヒトにおける臨床知見との間に横たわる矛盾を説明する可能性として、次の2つのことが考えられる。1) 種差；ラット、家兎およびネコとヒトとでは異なる可能性、2) 投与時期の違い；動物実験の様にCa拮抗薬を $\alpha$  作動薬の投与前に投与する場合と、高血圧症患者の様に血圧が高く持続した後にCa拮抗薬を投与する場合では異なる可能性である。そこで、種差の問題を解決するためにイヌを使用した。また、投与時期の問題を解決するために、Ca拮抗薬を $\alpha$  作動薬による昇圧の持続相に投与することにより、これらの問題を検討した。

## 〔実験方法および実験材料〕

雌雄雑犬をpentobarbitalで麻酔し、気管に挿入したカニューレを介して人工呼吸を行なった。イヌの頭を脳定位固定装置で固定した後、脊髄を $\text{C}_1$  レベルで切断した。さらに、両側の迷走神経も切断した。全身血圧は大腿動脈に挿入したMillar Mikro-tip圧トランスジューサを介し、また心拍数は心電図（第II誘導）のR波で心拍計を駆動することにより測定した。すべての薬物は大腿静脈内に挿入したカニューレを介して投与した。薬物は選択的 $\alpha_1$  および $\alpha_2$  作動薬として、methoxamine (Met) およびxylazine (Xyl) と、選択的 $\alpha_1$  および $\alpha_2$  遮断薬としてprazosinおよびyohimbineをそれぞれ使用した。またCa拮抗薬として、化学構造のまったく異なる3種のCa拮抗薬、nifedipine, diltiazem およびKB-944を使用した。

### 1. $\alpha$ 遮断薬の作用

$\alpha_1$  および $\alpha_2$  作動薬による昇圧の初期相ならびに持続相に対する $\alpha_1$  および $\alpha_2$  遮断薬の作用を検討した。初期相での検討は累積的に投与したMetおよびXylによる昇圧の用量-作用曲線を $\alpha$  遮断薬の非存在下と存在下で比較することにより行った。また持続相の検討は同程度の昇圧を示す用量のMet (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) およびXyl (1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) を投与し昇圧が一定になった所で、 $\alpha$  遮断

薬を累積的に投与し、その作用を測定した。

## 2. Ca拮抗薬の作用

3種のCa拮抗薬を1分間隔で累積的に投与することにより、Ca拮抗薬のbase-lineの平均血圧に対する作用を検討した。次に、Met (100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) またはXyl (1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) による昇圧の持続相にCa拮抗薬を累積的に投与し、その作用を測定した。

### 〔結果ならびに考察〕

#### 1. $\alpha$ 遮断薬の作用

Met (3–100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) およびXyl (3–300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) は平均血圧を持続的に上昇させたが、心拍数にはほとんど作用しなかった。Metによる昇圧の初期相および持続相はいずれもprazosinにより、またXylによる昇圧はいずれもyohimbineにより選択的に拮抗された。これらの結果から、イヌの末梢動脈床には $\alpha_1$  および $\alpha_2$  受容体が存在すること。またMetによる昇圧の初期相および持続相はいずれも $\alpha_1$  受容体を介し、Xylによる昇圧の両相は $\alpha_2$  受容体を介することが示唆された。

#### 2. Ca拮抗薬の作用

3種のCa拮抗薬、nifedipine (0.3–3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )、diltiazem (10–100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) およびKB-944 (10–100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) はいずれもbase-lineの平均血圧を下降させたが、心拍数にはほとんど作用しなかった。また、同用量のnifedipine、diltiazemおよびKB-944はMetまたはXylによって上昇した血圧を著明に下降させ、この作用はいずれもbase-lineの平均血圧に対する作用よりも明らかに強かった。これらの結果から、Ca拮抗薬はbase-lineの平均血圧よりも $\alpha_1$  または $\alpha_2$  作動薬により上昇した血圧をより著明に下降させることが明らかになった。また、 $\alpha_1$  受容体を介する昇圧の持続相には、 $\alpha_2$  受容体を介する場合と同程度か、むしろそれ以上に細胞外からの $\text{Ca}^{2+}$  流入が関与していることが示唆された。この結論は、Van Meelらにより提唱された、 $\alpha_1$  ではなく $\alpha_2$  作動薬による昇圧は細胞外からの $\text{Ca}^{2+}$  流入によるとする仮説と一致しない。しかし、本研究の結果は高血圧症患者においてCa拮抗薬も $\alpha_1$  遮断薬もいずれ血圧を低下させる事実をよく説明している。

## 審査結果の要旨

Ca拮抗薬は本態性高血圧症の治療に用いられている降圧薬であるが、その作用機序は血管平滑筋のCaチャンネルに作用してCa流入を抑制し、血管を拡張させることにあることが確立されている。一方、血管平滑筋は $\alpha$ 受容体刺激で収縮するが、最近の研究によれば、 $\alpha$ 受容体には $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ の亜型が存在し、血管平滑筋はいずれの亜型の刺激でも収縮するという。ところで、脊髄破壊ラットの血圧の変化を指標にした実験でVan Meelらが、Ca拮抗薬が抑えるのは $\alpha_2$ 受容体を介した昇圧の方であることを見出すと、彼等は、 $\alpha_2$ 受容体がCaチャンネルと密接な関係をもつとの仮説を提唱した。興味ある仮説なので大変関心を呼んだが、 $\alpha_1$ 受容体遮断薬もCa拮抗薬も共に本態性高血圧症患者の血圧下降に有効なことを考えると、この仮説を抵抗なく受け入れるわけには行かない。ラットの実験で立てた仮説と臨床における $\alpha_1$ 受容体遮断薬およびCa拮抗薬の有効性との不一致はラット対ヒトという種差、あるいは昇圧と薬物投与との時間的關係の差——Van Meelらの実験ではCa拮抗薬を投与してから $\alpha_1$ ないし $\alpha_2$ 受容体刺激薬を投与しているのに対し、高血圧症患者の場合には既に血圧が高くなっている状態でCa拮抗薬が投与される——などによると考えられた。それで本論文は血行動態がヒトに近いイヌを用い、これを脊髄犬にし、選択的 $\alpha_1$ 受容体刺激薬のメトキサミン、選択的 $\alpha_2$ 受容体刺激薬のザイラジンの静脈内投与で持続する昇圧を起こし、この持続的昇圧相に化学的に構造の異なる3種のCa拮抗薬を投与し、Ca拮抗薬は果して選択的 $\alpha_2$ 受容体刺激薬の昇圧のみに有効か否かを検討した。

Ca拮抗薬の効果を検討するに先立ち、メトキサミンとザイラジンがイヌでもそれぞれ選択的 $\alpha_1$ 受容体刺激薬、選択的 $\alpha_2$ 受容体刺激薬かを薬理学的に検討し、これらの刺激薬の使用の妥当性を証明している。そして、最終的に3種のCa拮抗薬のニフェジピン、ジルチアゼム、KB-944は、メトキサミンないしザイラジンで同程度の昇圧を起こした場合に、そのいずれによる昇圧の持続相でも降圧作用を示し、ニフェジピンはジルチアゼムとKB-944より約30倍強力であることを証明した。3種のCa拮抗薬の降圧作用の効力比はイヌにおける冠血管拡張作用の効力比に一致し、Ca拮抗薬としての作用の現われと考えられる。

本論文の結果は、 $\alpha$ 受容体刺激薬とCa拮抗薬の投与順がVan Meelらのものと異なっているの、彼らの仮説の直接的反証とはならないが、少なくともイヌでは彼等の仮説が成立しそうなことを示している。翻って、本論文の結果は、臨床において、Ca拮抗薬も $\alpha_1$ 受容体遮断薬も共に本態性高血圧症患者に有効なことへの実験的根拠を提供している。

以上のように、本論文はVan Meelらの仮説に対する反論の先駆けとなったものなので、学位論文に値すると考えられる。