

氏 名（本籍）	やま だ ひろ あき 山 田 博 章
学位の種類	博 士（医 学）
学位記番号	医 第 2617 号
学位授与年月日	平成 6 年 2 月 23 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当
最 終 学 歴	昭和 60 年 3 月 3 日 岐阜薬科大学大学院薬学研究科 修士課程修了
学位論文題目	2つの作用メカニズムをもつニコランジルに対する血管部位による反応差

(主 査)

論文審査委員	教授 平 則 夫	教授 渡 邊 建 彦
	教授 白 土 邦 男	

論 文 内 容 要 旨

Nicorandilは新しいタイプの抗狭心症薬であり、2つの作用メカニズムにより血管を拡張させることが知られている。ひとつはnitrateとしての作用であり、もうひとつは K^+ -channel openerとしての作用である。本研究の目的はこれらの作用メカニズムが、血管の部位によって異なった発現をするのかどうかを検討することにある。そこで細い血管に対する作用としては、種々の神経調節を除くために脊髄麻酔を施した麻酔犬での血圧反応を指標として用いた。また太い血管に対する作用としては、nicorandilが狭心症の治療薬であることから摘出イヌ冠動脈リング標本を用いてその弛緩反応を指標とした。なお対照薬として代表的なnitrateであるnitroglycerin、比較的純粋な K^+ -channel openerであるcromakalimを用いた。また K^+ -channel openerとしての作用を評価する目的でその拮抗薬であるglibenclamideを、nitrateとしての作用を評価する目的でguanylate cyclaseの阻害剤であるmethylene blueを用いた。

1) Noradrenalineを持続注入することにより血圧を維持した脊髄麻酔犬においてcromakalim ($3\text{-}100\ \mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.), nicorandil ($30\text{-}1000\ \mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.) およびnitroglycerin ($0.3\text{-}100\ \mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.) は用量依存性に血圧を低下させた。Cromakalim および nicorandil の用量-反応曲線はglibenclamide ($3\ \text{mg}/\text{kg}$, i.v.) を前投与することによって右に平行移動したが、nitroglycerinの用量-反応曲線には影響が認められなかった。ただし、血圧を50%低下させる用量で比較すると、cromakalimの用量-反応曲線は約6.7倍移動したのに対して、nicorandilでは約2.2倍にすぎなかった。

2) この実験系において高用量でcromakalim ($100\ \mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.) および nicorandil ($1000\ \mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.) はLV dp/dtmaxを低下させたが、glibenclamide ($3\ \text{mg}/\text{kg}$, i.v.) の前投与により抑制された。

3) アゴニストであるU46619 (10^{-7}M) またはKCl (25mM) によって収縮した摘出イヌ冠動脈リング標本においてcromakalim ($3\times 10^{-8}\text{-}3\times 10^{-5}\text{M}$), nicorandil ($3\times 10^{-6}\text{-}10^{-3}\text{M}$) およびnitroglycerin ($3\times 10^{-8}\text{-}10^{-5}\text{M}$) は濃度依存性にこれを弛緩させた。Nicorandil とnitroglycerinは両収縮物質によって収縮した血管を完全に弛緩させた。しかしcromakalimはU46619によって収縮した血管は完全に弛緩させたが、KClによって収縮させた血管では最大で72.6%までしか弛緩させなかった。

4) Cromakalimの濃度-弛緩反応曲線はglibenclamide (10^{-7} , 3×10^{-6} , 10^{-6}M) 存在下で濃度依存性に右方へ平行移動したが、nicorandil および nitroglycerin の濃度-弛緩反応曲線には影響は認められなかった。しかしmethylene blue (10^{-5}M) 存在下ではnicorandil および

nitroglycerin の濃度-弛緩反応曲線は右方へ移動したが、 cromakalim の濃度-弛緩反応曲線には影響は認められなかった。さらに、 methylene blue 存在下で nicorandil の弛緩作用をある程度抑制した状態で glibenclamide を添加したが、 nicorandil の濃度-弛緩反応曲線は 10^{-6} M の glibenclamide 存在下でも全く影響を受けなかった。

本研究ではまず nicorandil の抵抗血管に対する作用メカニズムを検討する目的で脊髄麻酔犬の実験を行なった。 glibenclamide は nitroglycerin の血圧低下作用には影響を及ぼさず、選択的に cromakalim 及び nicorandil の血圧低下作用に拮抗した。これより cromakalim および nicorandil の血圧低下作用すなわち抵抗血管拡張作用は K^+ -channel opener として発現していると考えられる。しかし nicorandil の用量-反応曲線の移動の程度が cromakalim と比較して小さいことより、 nicorandil の血圧低下作用には容量血管拡張による心拍出量減少、すなわち nitrate としての作用も関与している可能性も考えられる。第二の実験系として血管の太い部分に対する nicorandil の作用メカニズムを検討するために摘出イヌ冠動脈リング標本を用いた。 Cromakalim はこの実験系において、 glibenclamide により濃度-弛緩反応曲線が右方に平行移動し、 KCl により収縮させた血管を完全には弛緩しなかった。これらは K^+ -channel opener 特有の反応であるが、 nicorandil では全く認められず nitroglycerin のように弛緩作用が methylene blue 存在下で抑制された。すなわち nicorandil は冠動脈の太い部分では nitrate としての作用がかなり優位に作用していることが考えられる。

以上まとめると nicorandil の2つの作用メカニズムは血管の部位により異なった発現をすることが明らかになった。

審査結果の要旨

ニコランジルは硝酸エステルとしての作用とKチャンネル開口薬(KCO)としての作用と2つの作用メカニズムをもつことが知られている。しかし、この2つの作用メカニズムが血管の部位によって異なって発現している可能性がある。本論文はこの疑問を明らかにするために、抵抗血管の活動の指標として脊髄麻酔犬の血圧を、伝導血管として摘出イヌ冠動脈リング標本用い、ニコランジルの作用を解析した。対照薬として代表的な硝酸エステルであるニトログリセリンを、比較的純粋なKCOとしてクロマカリムを用いた。

結果は次の通りであった。

1) ノルアドレナリンの持続注入により血圧を維持した脊髄麻酔犬においてニコランジル、クロマカリムおよびニトログリセリンは用量依存性に血圧を低下させた。クロマカリムとニコランジルの降圧作用はKCOの拮抗薬のグリベンクラミドによって拮抗されたが、ニトログリセリンの降圧作用は全く影響を受けなかった。

2) アゴニストのU46619またはKClで収縮させた摘出イヌ冠動脈リング標本において、ニコランジル、クロマカリムおよびニトログリセリンは濃度依存性に弛緩を起こした。しかし、クロマカリムのみはKCl収縮を完全に抑制することはできなかった。クロマカリウムの弛緩作用はグリベンクラミドで拮抗されたが、ニコランジルの弛緩作用はニトログリセリンの作用と同じようにグリベンクラミドで何ら影響されなかった。反対に、ニコランジルの弛緩作用はニトログリセリンと同じように、グアニル酸シクラーゼ阻害作用をもつメチレンブルーで抑制された。クロマカリムの弛緩作用はメチレンブルーで影響を受けなかった。

以上の実験結果に基づき、本論文提出者はニコランジルは抵抗血管に対しては主としてKCOとして作用し、伝導血管では主として硝酸エステルとして作用すると結論している。

本論文はニコランジルのこれまでの基礎研究で明らかにされている2つの作用メカニズムが、血管の部位によって異なって発現していることを明らかにした点で評価でき、よって学位論文に値するものと認められる。