

カルシウムチャネルブロッカーの現状と将来

長尾 拓*

1. Ca 拮抗薬 (カルシウムチャネルブロッカー)

細胞膜にあって Ca^{2+} を透過させるチャンネルには膜電位依存性のものと受容体作動性のものがある。膜電位依存性の Ca^{2+} チャンネルは電気生理学的、薬理学的性質の違いに基づき現在のところ、L-, N-, T- およびPタイプの4種類に分類されている。これらのチャンネルに関するこれまでの知見を表1にまとめた。

Ca 拮抗薬は、1960年代に狭心症治療薬を目指した冠血管拡張薬の中から誕生した。現在は高血圧、狭心症、不整脈などの治療薬として用いられている。その作用機序はL-タイプ Ca^{2+} チャンネルに特異的に結合して細胞内への Ca^{2+} 流入を抑

制することによる。Ca 拮抗薬はいくつかの流れがあるが、Fleckenstein は、心筋細胞の興奮-収縮連関を抑制し収縮力を下げ、この作用が外液中の Ca^{2+} を除外した時と酷似しており、 Ca^{2+} でその作用が拮抗されることから、これらの薬物を興奮-収縮連関における Ca^{2+} の作用を阻害する薬物という意味でCa 拮抗薬と呼んだ¹⁾。Ca 拮抗作用の本体が slow Ca^{2+} チャンネルの阻害によることが明らかにされ、Ca 拮抗薬は生理学的、薬理学的に興味が持たれるようになった。verapamil だけでなく、nifedipine や diltiazem もほぼこの時期にCa 拮抗薬であることが知られた。その後、これらCa 拮抗薬の作用機構に関して、標識リガンドを用いた結合実験や電気生理学的手法による解析が進展した。Ca 拮抗薬は臨床

表1 Ca^{2+} チャンネルの分類

タイプ	コンダクタンス	遮断薬	特性		存在部位/機能
			活性化電位	不活性化速度	
L	~25 ps	ジヒドロピリジン (DHP) アンタゴニスト ベラパミル類 ジルチアゼム類 calcisaptine ω -agatoxin III _A	高 電位依存性の長い電流 DHP activater, アンタゴニスト に感受性 Aキナーゼ依存性リン酸化で修飾	遅い	骨格筋 興奮収縮連関 心筋 平滑筋 分泌細胞 神経細胞の刺激分泌連関
N	~12-20 ps	ω -conotoxin	高 電位依存性	中	神経細胞のみ 神経伝達物質の遊離に関与
T	~8 pS	octanol フルナリジン	低 電位依存性	速い	心筋洞房結節 ペースメーカーに影響 神経細胞 分泌細胞の反復発火活性に影響
P	~10-12 ps	FTX (funnel web spider toxin) ω -agatoxin IV _A	中	不活性化されない	Purkinje 細胞などの中枢神経細胞

*東京大学薬学部

的に有効なばかりでなく、 Ca^{2+} チャンルの性状解析に大きく貢献したことは特筆に値する。

Ca 拮抗薬の作用機序はこのように明らかになっているといえる。しかし、薬理作用の面から未解決の問題も多い。最も単純な質問はいずれの Ca 拮抗薬も L-タイプチャンネルの α_1 サブユニットに結合するのに、どうして臨床的、薬理的な違いがあるのかということである。つまり、Ca 拮抗薬の組織あるいは部位選択性の問題である。2 つ目は Ca 拮抗薬の薬理作用が全て L-タイプチャンネルの阻害によるのかという点である。これも実験系と、化合物とその濃度の組み合わせが複雑で、問題を整理してゆく必要がある。さらに、Ca 拮抗薬のまだ知られていない作用が今後明らかになる可能性もある。

2. Ca 拮抗薬の薬理作用

1980年代に WHO で Ca 拮抗薬のクラス分けがなされた。初期の化合物には Na チャンネルと Ca チャンネルに対する選択性が低いものもあった。

Ca^{2+} チャンネルに選択性の高い代表的な Ca 拮抗薬は verapamil 類, nifedipine 類 (1,4-DHP), diltiazem 類である。それらの構造式を図 1 に示す。1,4-DHP にのみ activater と呼ばれる Ca^{2+} チャンネルを活性化する化合物がある。各薬物とも L-type Ca^{2+} チャンネルに結合して奏効すると考えられている。ほとんどすべての興奮性組織には L-タイプ Ca^{2+} チャンネルが存在し DHP 結合部位も存在するのにも拘らず、Ca 拮抗薬の作用には

組織選択性がある。nifedipine は血管拡張作用が強いのに対し、verapamil は心機能に対する収縮力抑制作用や房室伝導の抑制作用が強い。diltiazem は両者の中間作用を持つとされる。Ca 拮抗薬は血管のなかでも冠血管と脳血管に対する拡張作用が強い。また心臓など病変部位に選択的に作用し正常部位に作用しにくい臓器もある。これは臨床利用上重要な点である。このような Ca 拮抗薬の組織選択性に関して Shwartz²⁾ は以下の要因を上げている。

- 1) 細胞機能の細胞外 Ca^{2+} に対する依存性
- 2) Ca^{2+} チャンネルサブタイプ存在の可能性組織によりサブタイプが存在し、薬物の親和性が異なる可能性がある。
- 3) Ca 拮抗薬のチャンネルへの結合および作用の膜電位依存性
- 4) Ca 拮抗薬作用発現の頻度依存性
・ use-dependency (刺激の回数に応じて作用が増強されること)

また、Triggle は、これらの他に分布を含めてファルマコキネティックな要因や組織や器官の病理的状态をあげている。

ここでは、チャンネルへの Ca 拮抗薬の結合様式および作用の膜電位依存性、頻度依存性・use-dependency について簡単にまとめる。

3. 放射性リガンドを用いた結合実験

[³H]nitrendipine をはじめとするリガンド結合実験から、心臓、脳、平滑筋及び骨格筋で飽和性の特異的結合部位の存在が報告されている。特異的結合部位への結合は立体選択的である。骨格筋 T-管膜は Ca 拮抗薬の標的器官ではないが、1,4-DHP 受容体を多量に含むため、リガンド結合実験や結合部位の精製に利用された。また、1,4-DHP, verapamil および diltiazem 結合部位は独立して存在し、互いにアロステリックな相互作用を及ぼすと考えられている。例えば、diltiazem は [³H]nitrendipine の結合を、また、nitrendipine は [³H]d-cis-diltiazem の結合を増強することが知られている³⁾。この結合増強と薬理作用は、関係があるとする報告もあるが、薬理作用をもつ diltiazem の誘導体が全て 1,4-DHP 結合を増強するわけではない。一方、verapamil は 1,4-DHP の結合を不完全に非競動的に抑制する。

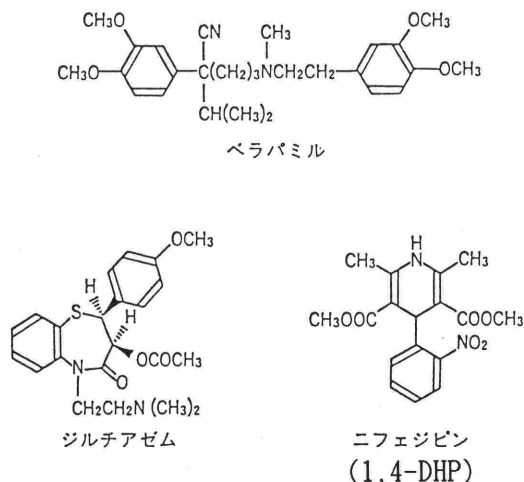


図 1 代表的 Ca 拮抗薬の構造

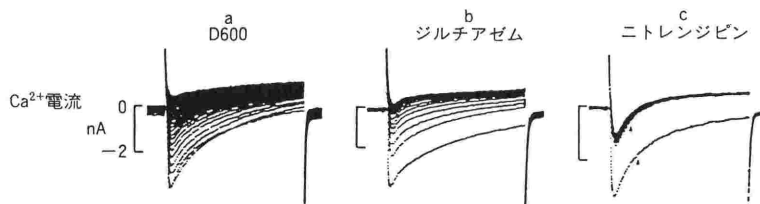


図2 Ca 拮抗薬の use-dependency
D600 (ベラパミル誘導体)

また, verapamil と diltiazem は互いの結合を見掛け上競合的に完全に阻害する。

4. 電気生理学的実験

電位依存性 L-タイプ Ca^{2+} チャネルは多くの薬物に異なった結合部位を持っている。しかし、これらの部位に対して内因性のリガンドはないかも知れない。 Ca^{2+} チャネルの主なる機能制御は、膜電位の変化である。チャネルの膜電位に対する感受性は多くの要因によって修飾される。主なものは、チャネルのリン酸化、G 蛋白やジヒドロピリジンのような Ca 拮抗薬の結合である。Ca 拮抗薬の作用機構は、電位依存性 Na^{+} チャネルに対する抗不整脈薬の作用機構の例に習って modulated receptor theory に基づいて解析が進められた。これは膜電位に依存したチャネルコンフォーメーション変化により薬物のチャネルに対する親和性が変化するという考え方である。Ca チャネルは閉状態、閉口状態、不活性化状態で異なったコンフォーメーションをとり、Ca チャネルがどの状態をとるかは膜電位により決まり、脱分極により不活性化状態のチャネルの割合が増加する。各状態の Ca チャネルに対して Ca 拮抗薬は異なった親和性を示す。たとえば、ジヒドロピリジンは不活性化状態のチャネルに高親和性に閉口状態には低親和性に結合する。膜電位変化による親和性の変化は薬の強さに決定的に重要であり、各薬物の強さの順序（ランクオーダー）は Ca チャネルの状態に応じて変わってくる。したがって、ふつう受容体作用薬で行われているようにランクオーダーから Ca チャネルのサブタイプを定義するのは危険である。実験条件によってランクオーダーが変わるからである。

我々も最近、摘出モルモット心室筋において静止膜電位が -80 mV から -60 mV に変化すると

diltiazem の陰性変力作用が 100 倍強くなり verapamil で 15 倍、nifedipine ではほとんど変化しない成績を得ている。

図2に示すように verapamil の心筋 L 型 Ca^{2+} 電流に対する抑制作用は、顕著な use-dependency を示す⁴⁾。この use-dependency は膜電位を脱分極することにより顕著になる。また、刺激の頻度を上げると顕著になる。後者の作用は頻度依存性と呼ばれている。diltiazem は部分的に verapamil 様の use-dependency を示し、同時にチャネルの活性化を必要としない 1,4-DHP 様のブロックを示すと報告されている。電気生理学的知見から、Ca 拮抗薬は脱分極した組織に対して選択的に作用しやすく、また、verapamil や diltiazem のように頻度依存性の高い薬物では房室結節をはじめチャネルの活性化頻度の高い部位に選択的に作用することが説明される。

電気生理学的知見は 3 種の Ca 拮抗薬がそれぞれ異なった状態の Ca^{2+} チャネルに結合することを示唆している。

5. Ca 拮抗薬の Ca^{2+} チャネルへの結合様式

骨格筋の 1,4-DHP 受容体は $\alpha_1, \alpha_2, \beta, \gamma, \delta$ の 5 つのサブユニットから成る。沼らのグループにより 1,4-DHP 受容体である α_1 サブユニットのアミノ酸配列が明らかにされ、 α_1 サブユニットがチャネル機能の本体であることが示された³⁾。 α_1 サブユニットは S1~S6 の膜貫通部位からなるドメインが 4 つ集まった構造をとっている (I~IV)。フォトアフィニティー標識リガンドを用いた実験から 3 種の Ca 拮抗薬はいずれも骨格筋 T-管膜 1,4-DHP 受容体の α_1 サブユニットに結合することが示された。Ca 拮抗薬がこの蛋白上のどこに結合するかという問題はその作用機構を論じる上で重要な関心事である。最近、高親和

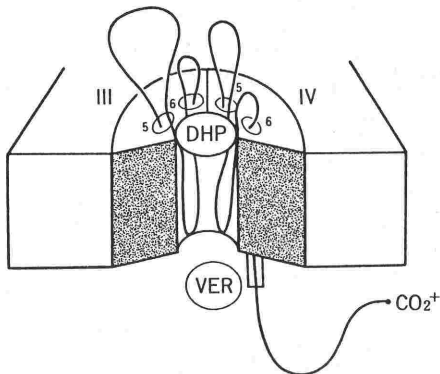


図3 提案されているジヒドロピリジン (DHP) とベラピミル (VER) の Ca²⁺ チャンネル上の結合部位

性的フォトアフィニティー標識リガンドと生化学的手法を駆使して α_1 サブユニット上の Ca 拮抗薬結合部位の特定が試みられている。また、電気生理学的実験においては Ca 拮抗薬結合部位をチャンネル機能の面から同定する上で、膜透過性が非常に低いと考えられる4級アミン誘導体が有力な手段となる。

図3に示すように1,4-DHP結合部位については、細胞の外側表面に存在する可能性が示され、verapamilの結合部位はドメインIVのS6の細胞内側の部分とされている⁵⁾。

Diltiazem結合部位については解析が遅れており、まだ結論がでていない。その最大の理由は、現在リガンド結合に用いられている diltiazem は他の2種のCa拮抗薬に比較して親和性が低く、1,5-benzothiazepine結合部位に対する親和性の高いフォトアフィニティー標識リガンドがまだ無いためである。最近、我々は diltiazem の4級アミン誘導体が心筋細胞膜の外側からも作用することを見出した。これは作用点が細胞膜の外側に存在することを示唆するものである。L-タイプCa²⁺チャンネルの α_1 サブユニットでの結合部位の生化学的検討にも参考になるデータである。

これらの結合部位の違いからpHのように薬物のイオン化率に影響を与える要因が、Ca拮抗薬の選択性に関与することも考えられる。今後キラなどの分子生物学的手法によりCa拮抗薬の結合部位の同定はより明確にされるであろう。

6. 今後の問題

電位依存性Caチャンネルの分子レベルの研究は、Nタイプなど新しいチャンネルのクローニングとL-タイプチャンネルではサブユニットの coexpression による α_1 サブユニットの機能変化が主なものである。さらに、3種のCa拮抗薬の α_1 サブユニット上の結合部位の決定が最終段階にきている。この点に関して、1,5-ベンゾチアゼピンは遅れている。より親和性の高いリガンドの開発が待たれる。

薬効面では⁶⁾、長い間実験的に知られていた虚血心筋保護作用が臨床的にも認められつつある。代表的なものは、Non-Q-waveの心筋梗塞に対するDiltiazemの効果である。Fleckensteinなどが比較的初期段階からCa拮抗薬の抗動脈硬化作用に注目しているが、モデルによりCa拮抗薬で効果が異なる。Caチャンネルブロッカーとしての機序がどのように寄与しているか興味を持たれる。

脳虚血に対するCa拮抗薬の有効性も実験的にはなされているが、臨床的には十分証明されていない。Strokeの患者に早い時期に使用することも検討されている。また、中枢作用では dementia に対する作用も注目されている。しかし、脳におけるCa拮抗薬の作用は十分解明されていない。既にいくつか知られているT-タイプCa²⁺チャンネルのブロッカーの薬理効果や、toxinで分類されているN-タイプ、P-タイプチャンネルに奏効する選択的な薬物があり得るかも今後の問題である。この場合、従来のCa拮抗薬の誘導体に可能性があるとは必ずしもいえない。

一方、nifedipineなどのCa拮抗薬が食道の収縮を抑制することはよく知られている。最近、腸管の運動を抑える薬物の中から、循環器系に作用のない新しいタイプのCaチャンネルブロッカーが出現している。たとえば、pinaveriumは二重盲検試験で過敏性腸症候群に有効である。今後の中枢作用あるいは腸管の運動を修飾する新しいCa拮抗薬が従来の誘導体の延長線上にあるか全く別の化合物になるかはメディシナルケミストリーの面からも大いに注目される。また、Caチャンネルモデュレーターの研究上も楽しみな薬物群になり得る。

7. おわりに

ここでは、治療薬として確立しており、チャネルとの相互作用の解析が最も進んでいる Ca 拮抗薬と L-type Ca^{2+} チャネルについて主として述べた。Ca 拮抗薬の L-タイプ Ca^{2+} チャネルへの結合はチャネルの膜電位に応じた構造変化に依存している。Ca 拮抗薬のこのような性質が組織選択性と深く関わっており、サブタイプの存在とならんで Ca 拮抗薬の臨床適用上、重要である。

しかし、抗不整脈作用のようにチャネルへの直接作用が明らかな場合があるが、Ca 拮抗薬の薬理作用や臨床効果が全て L-タイプ Ca^{2+} チャネル抑制によるか、不明な点も残されている。腸管の運動や多剤耐性に対しても Ca 拮抗薬は注目されたことから、そういった作用を有する今まで Ca 拮抗薬として分類されていなかった違う構造の化合物の中から、今後、よりすぐれた Ca 拮抗薬が出現するかもしれない。もともと化学構造が全く違う薬物が L-タイプ Ca^{2+} チャネルにはたらくことがわかった経緯からしても、植物成分や

新規化合物から新しいタイプのブロッカーが見出される可能性は十分ある。

文 献

- 1) Fleckenstein, A.: History of antagonists. *Circulation Res. Suppl* 52:I3~I16, 1983.
- 2) Schwartz, A.: Calcium antagonists. In: *Human pharmacology-Molecular to clinical* Eds. Wingard L. B., Brody T. M., Larner J., Schwartz, A., Wolfe Publishing Ltd, London, p. 212.
- 3) Spedding, M., Paoletti, R.: Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifying channel function, *Pharmacol. Rev.* 44: 363-376, 1992.
- 4) Lee, K.S., Tsien, R.W.: Mechanism of calcium channel blockade by verapamil, D 600, diltiazem and nitrendipine in single dialysed heart cells. *Nature* 302:790-794, 1983.
- 5) Nakayama, H., Takai, M., Striessnig, J., Glossmann, H., Catterall, W. A. and Kanaoka, Y.: Identification of 1,4-dihydropyridine binding regions within the α_1 subunit of skeletal muscle Ca^{2+} channels by photoaffinity labeling with diazepam. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 9203-9207, 1991.
- 6) Zernic, G.: Clinical future for Ca^{2+} antagonists looks more promising. *TIPS* 12:439-442, 1991.