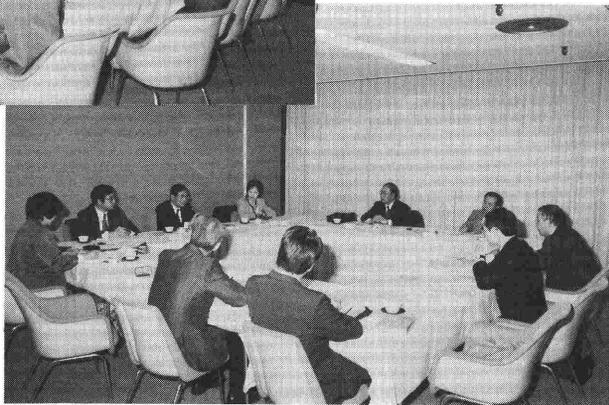


討 論

「循環制御」誌上シンポジウム

＝ 今，カルシウム拮抗剤は？ ＝

討 論 風 景



シンポジスト	長尾	拓	先生
	阿部	博子	先生
	玉置	俊晃	先生
	齋藤	康	先生
	山脇	成人	先生
モデレータ	安孫子	保	先生
	谷口	興一	先生

日 時：平成5年2月13日（土）

場 所：経 団 連 会 館



長尾 拓 先生

安孫子(旭川医科大学・薬理学) 私, 旭川医大の安孫子と申します。薬理学をやっております。きょうは紙上シンポジウムにお集まり下さいましてありがとうございます。こちらにおられますのは, 群馬県立前橋病院の院長先生の谷口先生です。内科の先生でございます。「循環制御」誌に紙上シンポジウムという企画がありまして, それはどうなのかといえますと, 各シンポジストにまず論文を書いていただきまして, その後皆さんにお集りいただきディスカッションをして, それを「循環制御」誌に載せるという企画で, なかなか評判がいいんだそうです。

そういうことで, この雑誌の編集員の中から, 「今カルシウム拮抗薬は?」という題で紙上シンポジウムをやってみてくれないかという意見が出まして, それで皆様にシンポジストをお願いしたわけです。

カルシウム拮抗薬も世に出てからもう20年ぐらいになるわけですがけれども, 血圧を下げるとか, 虚血心筋によいとか, 不整脈によいとか, そういうことはもう既に確立されていて, そういう話もはや余り興味はないと思います。

カルシウム拮抗薬はカルシウム拮抗作用のほかにも別の作用をもっているのではないかと, それはもしかしたら将来臨床的にも役に立つような作用かもしれない。本日はそういうことをテーマにして討論していただくために, 皆様にお集まりいただいたわけでございます。

きょうの御発表は5人の先生方で, 最初のお三人は基礎関係の先生方ですので, 私が司会をさせていただきます。あとのお二人は臨床の方でございますので, 谷口先生に司会をしていただくと

いうことにしたいと思います。

まずはじめに15分ぐらいの間お話しをいただいて, その後10分ぐらいディスカッションしていただきたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

その前に自己紹介をしていただいた方がよいかと思えます。私は, 先ほど申し上げましたように, 旭川医大の安孫子でございます。

谷口(群馬県立前橋病院・内科) 群馬県立前橋病院の谷口でございます。

昨年まで医科歯科大学におりましたけれども, 前橋へ移って7カ月ぐらいたっております。専門は循環器内科であります。

齋藤(千葉大学医学部・内科) 千葉大学の齋藤でございます。

私も動脈硬化症ということの血管壁の代謝などという面から検討している者の1人ですけれども, カルシウム拮抗剤については, それほど詳しい知識がございません。きょう, 先生方のお話をお聞きしながら勉強させていただきたいと思えます。

よろしく願いいたします。

山脇(広島大学医学部・神経精神医学) 広島大学の山脇と申します。

私は精神科医でもありますが精神薬理を専門にしております。特に感情障害(躁うつ病)と神経伝達物質のセロトニンに関する研究をしておりますが, 最近ではレセプターのセカンドメッセンジャーに関心を持ち, 細胞内カルシウムに注目しています。私はカルシウム拮抗薬に向精神薬としての可能性があるのではないかと信じておりますので, 今回はカルシウム拮抗薬について勉強させていただくということで参加させていただきました。

よろしく願います。

玉置(香川医科大学・薬理学) 香川医科大学の薬理学講座の玉置と申します。

主に腎臓の薬理学関係の仕事をしておりまして, 私個人の趣味としましては, 腎臓の細動脈, 輸入細動脈, 輸出細動脈の調節がどういうふうなことになっているかということ, 今, やっております。

きょう, カルシウム拮抗剤について, 主に私どもがこれまでやってきました犬の実験で得られた

データを中心にお話しさせていただきたいと思
います。

よろしくお願ひいたします。

長尾(東京大学薬学部・毒性薬理学) 長尾
と申します。

私は、実際20年ぐらいカルシウム拮抗薬の開発、
特に diltiazem をやってきましたが、3年前に学
校に戻り、今度は違う立場で、若い人と Ca 拮
抗薬等の興味あるところを研究しています。

以前よりは臨床から離れた感じがしますが、薬
理的に見て、カルシウム拮抗薬というのは結構お
もしろく、まだ続けています。

よろしくお願ひします。

阿部(近畿大学・東洋医学研究所) 近畿大
学の東洋医学研究所の阿部と申します。

恐らく、私が最もこのシンポジウムにふさわ
しくない人間なんですけれども、私は漢方の治療を
やりながら、基礎的な研究の方では生薬の薬理作
用を生体膜を場としているいろいろ考えるという事
を自分のテーマにしております。たまたまカルシ
ウム拮抗薬もその生体膜を場にして何か起こるの
ではないかしらという、単純な動機で実験してみ
まして、赤血球膜でこんなふうなことがありました
という報告をさせていただいたというだけの人間
でございます。カルシウム拮抗薬についてのいろ
んなバックグラウンドについては本当に何も存じ
上げませんけれども、とりあえず自分のやったこ
とを述べるだけで宜しいと安孫子先生がおっしゃ
ってくださいだったので、ずうずうしく出てまいり
ました。

よろしくお願ひいたします。

安孫子 それでは、長尾先生からお話しいた
だいてよろしいでしょうか。

長尾教授は現在東大の薬学部におられますが、
以前に田辺製薬の研究所におられまして、
diltiazem の生みの親ですので、diltiazem につ
いては日本で一番詳しい方であります。

先生には、カルシウム拮抗薬の現状と将来とい
うことで、お話をいただければありがたいと思
います。

長尾 今の興味は、カルシウム拮抗薬の作用
の中で、電位依存性のカルシウムチャネルブロッ
ク作用でどこまで説明がついて、どこからは違
うかということですか。



阿部博子先生

カルシウム拮抗薬は、普通受容体の拮抗薬と
違い、化学構造が違ってもかかわらず同じ薬効分
類に入っていることが昔から不思議の一つです。
各薬物群でいろいろな違いも報告されていま
すが、なぜ違うかということに興味があります。

カルシウム拮抗薬はカルシウムチャネルブロッ
カーともいいますが、膜電位依存性のカルシウム
(Ca²⁺) チャネルに特異的に働きカルシウムの細胞
内への流入を抑えます。最近では Ca²⁺ チャネルは
LタイプほかにNタイプ、Tタイプ、あるいはP
タイプも明らかにされていますし、少し違う受容
体作動性のチャネルもあります。ただ、カルシ
ウム拮抗薬といいますと、Lタイプカルシウムチャ
ネルの α_1 サブユニットに結合するというこ
で話が終わってしまったようなところがあります。

それから先の話はまた後でしますが、もともと
カルシウム拮抗薬というのは1960年代の狭心症治
療薬と、いわゆる冠血管拡張剤の中から生まれて
きたわけですし、各薬物は構造も違えば、開発し
た人たちは、後でカルシウム拮抗薬という同じグ
ループになるということを全く意識せずで独立に
やっていたわけです。そこに今でも必しもわから
ない、いろいろな作用が出てくる下地があるよう
な気がします。

カルシウム拮抗薬がカルシウムと現象的に拮抗
するということがわかったのは、恐らく1968年、
69年だと思いますが、一般に認識されたのは1972
年ごろだと思います。ナトリウムチャネルに影響
ない濃度で slow カルシウム (Ca²⁺) チャネルを
選択的に阻害した。それが verapamil の誘導体で
明らかにされて、みんなが非常に興味を持ったと
思います。



玉置 俊 晃 先生

その後、nifedipine や、diltiazem も、カルシウム拮抗薬だと去年亡くなりました Fleckenstein が認知します。

Fleckenstein が偉いのは、生理学的な手法で薬の作用機序を検討すると同時に、初期から病態モデルを使って薬効実験を並行してやったことです。カルシウムチャネルブロッカーだとわかってからも、彼は最後まで Ca antagonists だという名称を変えなかった。恐らく薬効実験の裏づけがあったため、80年代に彼が本にまとめていますが、verapamil を中心に、動脈硬化とか、白内障とか、いろんなモデルをつくってやっています。初期には、心筋のカルシウムオーバーロードの実験もしています。

主たるカルシウム拮抗薬が、Lタイプカルシウムチャネルの α_1 サブユニットに結合するということが最終的に決まったのは1989年ごろだと思います。3種の代表的なカルシウム拮抗薬ともすべて同じサブユニットに結合する。どうして従来いろいろの違いが出ていたかというのが、現在まだ十分な説明がついていないと思います。

カルシウム拮抗薬の分類が、80年代から最近まで何度か行われています。WHO の分類では verapamil 類と、nifedipine 類、これは 1, 4-DHP という一番大きなグループ、それから 1, 5-benzothiazepine の diltiazem が主なものである。

不思議なことに 1, 4-DHP 系にだけ activator, 一般には agonist と言われていますが、それは正確ではありませんで、チャネルを activate する化合物が見つっています。多分薬にはなりそうもないけれど、薬理的なツールとして興味ある

ものです。しかし、ほかの系統にはそういうものは見つかりません。

臨床的に応用されるには、組織選択性がなくてはいけないというのは当然です。心筋と血管平滑筋での違い、血管平滑筋と腸壁平滑筋での違いがあります。同じ血管の中で冠状動脈とほかの血管との違いは最初から特徴だと言われています。これらのメカニズムを Molecular レベルでわかる段階には来ていません。

一番簡単な説明は、カルシウムチャネルにサブタイプがあることだと思いますが、そのほかに Schwartz や Triggle がいろいろな理由を挙げています。

カルシウムチャネルへの結合の膜電位依存性とか、頻度依存性とか、use-dependency といって、刺激の回数に応じて作用が増強されるようなことがあります。最近の持続性のカルシウム拮抗薬について言えば、組織に長くとどまるとか、ファルマコキネティックスの要因もあります。臓器の病的な状態では膜電位が変わり、pH も変わりますので、それによっても組織選択性が出ると考えられます。

カルシウム拮抗薬研究の実験的手段では、放射性のリガンドを用いた結合実験と電気生理が双璧ですが、主として dihydropyridine 誘導体の放射性のリガンドを使ってカルシウムチャネルが明らかにされてきた。相互作用としては、diltiazem と 1, 4-DHP が互いに結合を増強することは有名な話で、これが WHO のカルシウム拮抗薬の分類で独立した三つのグループになった大きな理由になっています。

ただ、結合実験では普通 verapamil の結合部位と diltiazem の結合部位というのは、見かけ上区別がつかず一つの問題になっています。

電気生理学的にはいろいろなことがわかっていますが、不整脈の薬と同じように、modulated receptor theory という、チャネルの置かれた状態に応じて薬の作用の仕方が違ってくるとい、モデルで説明されています。つまり、チャネルが開いた状態、閉じた状態、あるいは不活性化状態によって、チャネルのコンフォーメーションが違い薬の結合も変る。例えば dihydropyridine は不活性化状態で非常に強く結合すると言われてい

verapamil の誘導体は刺激頻度に応じて、カルシウム電流の抑制が強くなるのに対して、dihydropyridine では、刺激する前の状態で抑制が強くなっていると言われています。

例えば3種のカルシウム拮抗薬の心筋に対する作用、あるいは房室結節に対する作用の違いを説明しています。

最近ではカルシウム拮抗薬のチャンネルへの結合について Molecular レベルの解析が進んでいます。千八百幾つかのアミノ酸の中のどの辺に結合するかということが詳細に詰められるようになってきました。

結論的に言いますと、図の3にありますように、dihydropyridine (DHP) は、細胞の外側に verapamil (VER) 細胞の内側に結合サイトがある。diltiazem についてはまだ決定していません。一つは、チャンネルの分子レベルで検討されていますし、一つは電気生理学的に、例えば細胞膜を通過しない4級アミンを用いて調べますと、我々は diltiazem の4級アミンが細胞の外からも作用ができることを見出しました。実は中からも作用するんですが、verapamil と違って、外から作用できるというのが一番大きな違いと考えます。

今後の問題ですが、カルシウムチャンネルにはいろいろなタイプがあるので、それぞれに特異的な化合物が見つかるとおもしろい。今の代表的な薬の誘導体に可能性があるとは思っておらず、むしろ別の作用を持つものから、新しいカルシウムチャンネルブロッカーが出てくるだろうと思っています。

臨床的には、先ほど安孫子先生がおっしゃいましたように、虚血心筋に関しては、どういうテストをしたら有効であるかというデザインができたと思います。脳虚血はまだ、有効性を証明するうまいデザインが確立してない気がします。そのほかの薬効に関しては、有効性を見る方法の確立が大事で、実験動物はそれなりの方法で、それなりのデータを出すことができますが、臨床と臨床のギャップが結構大きいのではないかと感じています。

新しいチャンネルブロッカーについてですが、新しい構造の中には、例えば植物成分のテラランドリンのように diltiazem 結合サイトに特異性が高いというものもあります。最近カルシウムチャネ



齋藤 康 先生

ルの違うタイプに効くと言われるものが、実はナトリウムチャンネルとか、カリウムチャンネルにも作用がありまして、カルシウムチャンネルブロック作用だけで、説明するのも簡単ではないと思います。しかし、これからいろいろな化合物が出てくると、もっと発展していきだろうと思っています。

安孫子 どうもありがとうございました。大変おもしろい話を聞かせていただきました。

いろいろとご討議をいただきたいと思うんですけども、いかがでございましょうか。

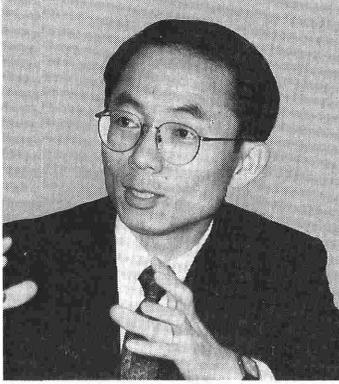
私、皮切りにということで質問させていただきます。図3で3番目と4番目のドメインのあたりにつくということですよ。それで先生、dihydropyridine は血管に対しては非常に強い作用をあらわすが、心臓に対する作用は比較的弱い。逆に verapamil は心臓作用の方が強く血管作用の方はそれほど強くない。このような違いは両薬物の結合する場所と関係があるのでしょうか。

長尾 最終的にはそうなるかもしれませんが、ついた場所によってどういうコンフォメーションが起こるかになると思います。

一つは、三つのカルシウム拮抗薬で電位依存性と use-dependency の両方がいます。どこに結合したかによってある電位における頻度に対する感受性が違うようなことがある、と思います。

ですから、血管と心臓の違いというのは、それぞれが持っている膜電位で影響されると考えます。私たちも最近モデル実験をやっていますが、心筋でも膜電位を平滑筋ぐらいに近くすると、薬によって非常に様子が違ってきます。

安孫子 なるほど、電位依存性ですので、それによって状態が違ってきて、つき方もまた違う。



山脇成人先生

長尾 例えば diltiazem は同じ心筋でも膜電位が 20 mV 違うだけで100倍低い濃度で心抑制を起こしたりしますね。普通カルシウム拮抗薬は、血管拡張作用で血中濃度を決めていると思います。心筋側の状態が変わると平滑筋と同じ濃度で作用が出る可能性がある。それは局所的ですが、ある意味では非常に都合のよい性質をカルシウム拮抗薬はもともと持っている。

安孫子 それからカルシウムチャンネルのブロッカーであってもナトリウムチャンネルにも作用があるかもしれない。

ナトリウムチャンネルの構造もカルシウムチャンネルの構造に似通ったところがありますね。Dihydropyridine もナトリウムチャンネルにつく可能性がありますか。

長尾 dihydropyridine はカルシウムチャンネルに選択性が高くてその可能性は少ないと思います。ただ、diltiazem の系統、あるいは verapamil の系統、初期に出てきたプレニルアミンだとか、高い濃度でないカルシウムチャンネルに効かないものは、ナトリウムチャンネルとの選択性がやや低いような気がします。

ナトリウムチャンネルに効く濃度はほぼ同じだけれども、カルシウムチャンネルに効く濃度が離れていると言った方がいいのかもしれません。

安孫子 例えば diltiazem でも l-cis と d-cis とあって、d-cis の方がカルシウム拮抗作用が強いけれども、l-cis の方が弱い。しかし、ナトリウムチャンネルに両者とも作用するとすれば、それは同じ程度に作用するのでしょうか。

長尾 そういう目で見たしっかりした研究はないと思いますが、確かに l-cis diltiazem という

のは作用が弱いので、その濃度で比較をしたら、また違う面があるかもしれません。

ただ、カチオンチャンネルで、ナトリウムチャンネルとは違いますが、目の桿細胞のチャンネルですと、カルシウム拮抗作用が弱い l-cis が1,000倍ぐらい d-cis よりも強く抑制します。

安孫子 組織によって違うかもしれない。

長尾 違うかもしれません。

谷口 非常に基本的なことをお聞きして申しわけありませんが、 β 遮断薬、ACE 阻害薬、カルシウム拮抗薬など、それぞれ名称が違ってつけられておりますけれども、この言葉の定義というのが何か決められており、それに合せて日本語訳がつけられているのでしょうか。

もう一つは、先ほどの先生のお話によりますと、カルシウム拮抗薬という名前は本来は妥当ではないといわれましたが、そうすると、正確な名称としてはカルシウムチャンネルブロッカーですから Ca チャンネル遮断薬というふうに言うのでしょうか。

長尾 先後の質問から答えますと、これは論争がありまして、Ca antagonists というのは Fleckenstein が最初に言ったと彼は主張しています。実はその前から言葉自体はありました。それから、Ca antagonist だと Fleckenstein, Ca entry blocker (流入阻害薬) だと Godfraind とか、それをどっちかにしますと、特定の人の名前になってしまうので、論争があったんですが、Fleckenstein がものすごく頑張って、結局カルシウム拮抗薬という形を残していますね。

それが残る一つの理由は、もちろん彼がはっきり言ったせいもありますが、Fleckenstein は病態モデルをずっとやっけていまして、さっきも言いましたけれども、必ずしもカルシウムチャンネルで単純に説明がつかない作用もあるということをやっと言い続けてきた。そういうことも多少あるのではないかと思います。

国際薬理学連合で、名称をつける委員会がありまして、それはカルシウムチャンネルに作用する薬を modify するにしていると思います。

また難しいですが、カルシウムチャンネルを modify する薬という意味で、今の Molecular レベルの解析からいくと、カルシウムチャンネルブロッカーというのが一番正確だと思います。ただ、

個々の薬がいろいろな作用を持っているということですね。

ですから、今回の話はカルシウムきっこう薬の作用ということでいかれた方が、そう単純でない部分がまだ可能性がある。

谷 口 従来どおりカルシウム拮抗薬と使った方がよろしいわけですね。

長 尾 の方がむしろおもしろいのではないかと。

安孫子 カルシウム拮抗薬研究の最初のころは、コバルトやニッケルと同じようにカルシウムの作用に拮抗するというので、カルシウム拮抗薬という名前がついたのだと思います。

長 尾 結局、コバルトとかニッケルで抑えたものがカルシウムを大量投与すると戻る。拮抗関係です。verapamil で収縮が落ち、カルシウムをやると戻る。これは現象の拮抗だったと思います。

安孫子 そういう意味では確かに正しかったんでしょうね、最初は。

長 尾 それから β 遮断薬などの定義の話ですが、国際薬理学連合に名称委員会がありまして、そこで検討して正式に決めるということになっていますが。

安孫子 あといかがでしょうか。どうぞご自由にご質問をいただきたいと思います。

玉 置 先ほど先生がいわれたように、dihydropyridine がL型のカルシウムチャンネルに結合するんですけども、最近いろいろ遺伝子レベルの実験からL型のチャンネルというのが臓器によって少し違うのではないかというような話を聞くんですけども、どのあたりまでわかっているんでしょうか、お教えいただけたらありがたいと思います。

長 尾 一番最初に明らかにされたのは骨格筋のL型チャンネルです。これはチャンネルというよりは、荷電を伝えるような役割で、意味が違いますが、それが一番大量にあります。骨格筋タイプと、あとは心臓、血管および脳ですかね、構造的には骨格筋が遠くて、脳は何種類かになりそうな感じですが、構造的には比較的近いと理解しております。脳の方はいろいろ出てくるかと思いますが。全部L型のチャンネルでいけるかどうかはわかりません。



安孫子 保 先生

山 脇 私はカルシウム拮抗薬の中枢作用に興味があるのですが、中枢に分布しているNタイプ、Pタイプに対して拮抗作用をもつ薬剤ができればカルシウム拮抗薬の中枢作用はより明確になってくるのでしょうか。この辺についての可能性について先生のご印象はいかがでしょうか。

長 尾 今選ばれているカルシウム拮抗薬というのは、血管拡張作用とか、カリウム脱分極した血管標本に効くことで、選ばれています。既に血管平滑筋に選択性が高いものが拾われて、必ずしも脳で拾っていない。

ほかのチャンネルもそうですけれども、分類はtoxin で決めるようになりつつある。これは希望ですけれども、Nとか、Pタイプチャンネルにある程度選択性が高い薬で、別の作用も持っていたり、プロトタイプとして今度はそちらのチャンネルになりピュアなものができる気がします。

よく dihydropyridine の誘導体を会社で何百と持っているから、Nタイプ、Pタイプチャンネルのスクリーニングをしたらという話もありますね。私の個人的興味もありますが別の化学構造の可能性を楽しみにしています。

齋 藤 血管の部位による差異とか、あるいは血管の平滑筋細胞、よくフェノタイプをつくらと言われますけれども、そういう病的な細胞になったときのチャンネルへの拮抗剤について、その薬の結合サイトの数の変動であるとか、あるいは性質の変化とかというような、薬に対する感受性が変化していくということは、わかっているのでしょうか。

長 尾 いわゆる Molecular レベルとか、電気生理的にも余り進んでないと思うんです。



谷口興一先生

例えばアイソフォームがどれだけあるかも、細かい差になるので、使う動物のストレインで違う可能性もあり、決めるのは大変だと思います。

骨格筋では五つのサブユニットからできています。今割に心筋などで、 α_1 サブユニットがメインなのですが、 β サブユニットと一緒に存在したらどのような違いが出てくるかなど研究されています。五つのサブユニットのそろいぐあいで、部位の差が出てくる可能性もありますし、 α_1 サブユニット自体にも差がある可能性もあります。

それか膜電位の状態によって、影響するチャネルの数とか、リガンドの結合する数が変わってしまうというような問題があると思います。

最近作用持続の長いカルシウム拮抗薬ができています。血中濃度がほとんどなくなっても効いているので、膜に溶け込んで、チャネルに働いている可能性もあります。

ファクターがあって Molecular レベルだけというわけにはいかないと思うんです。

安孫子 どうもありがとうございました。

次は、近畿大学東洋医学研究所の阿部先生に、カルシウム拮抗薬の赤血球膜に及ぼす作用ということで、お願いします。

阿部 私の方は、レセプターに拮抗薬がどんなふうに関係するとかいうふうな、現象をちょっと横に置いてカルシウム拮抗薬と生体膜との関係を見てみました。そのきっかけはカルシウム拮抗薬が実験的な肝障害の抑制作用を示すという報告を目にしたことです。実験的な肝障害抑制の作用というのが、カルシウム流入を抑制する作用とは全く違ったメカニズムによる可能性があるということが推測されておりまして、たまたま私自身も

いろいろな植物性の配糖体が肝障害を抑制したり、あるいは腎疾患の抑制作用を持っていて、その作用の基本にあるのが、膜の保護作用と申しますか、細胞膜をかなり保護するような作用が共通に見られるようなことがあったものですから、そういう点でカルシウム拮抗薬というのも、一つの単なる化学物質として見てみたときに、何か本来のカルシウム拮抗薬とは違う膜との出会いみたいなものがあるんじゃないかなということを考えました。それでまず一つ、生体膜の保護作用を最も単純で手軽に見られる方法とに赤血球を使って、まず溶血現象あるいは溶血保護作用を見てみました。これは抗炎症作用を持つような物質をスクリーニングするのに用いられていまして低張溶血ですとか、あるいは熱溶血を起こさせて、それを保護するような作用があるときには、膜の保護作用があるものと考えられます。

私が用いましたカルシウム拮抗薬は、図1に示しております。

図の2は、まず赤血球に 10^{-5} M 以上の、これは細胞と直接的に反応するにはかなり高い濃度になりますけれども、 10^{-5} M 以上の濃度で、果たして溶血が起こるかどうかということを見たものです。

あるものは溶血を起こさないですけれども、例えば NB-818、ではかなり溶血を起こすということがわかりました。そして、同じような骨格であっても、構造式がほんの少し違うとこれくらい膜との出会いの親和性といいますか、それが結構違うものなんだということがわかりました。

それから次には、低張溶血に対しては、保護作用をするかどうか。を見てみました。植物配糖体などでは生体膜との親和性が非常に高く、高濃度では溶血を起こすものは、非常に低濃度を持っていくと、逆に二相性の変化でかなり生体膜を保護する側に回るといものが結構あるものですから、カルシウム拮抗薬でも恐らくはそういう可能性があるんだろうなと思ひまして、 10^{-5} M 以下の濃度を選びまして、低張溶血に対して保護作用を持つかどうか、を見たのが図の3でございます。

これで見ましたところ、本当におもしろいことに、低張溶血を保護してくれるような作用が出てまいりまして、その保護する作用の強度といいますか、それがちょうど溶血を引き起す方の溶

血強度、要するに生体膜との親和性が高ければ高いだけ低濃度側では逆に膜保護作用が強くなるというような、結果が得られました。

それから、もう一つの溶血を起こす原因として、56度ぐらいの熱をかけますと、溶血を起こすわけですけれども、その熱による溶血を保護する作用はあるかどうか。これを見てみたのが図の4でございます。

この熱溶血に対しては、これらの物質は全く保護作用を示しませんで、むしろ促進側に回ってしまっていて、熱溶血というものに対しては全く保護を示さないんだということがわかりました。

そこで次に形態変化を見てみましょうというところで、赤血球の形態を走査電顕で見たものが図の5でございます。

赤血球をある溶液の中でインキュベーションしておきますと、様々な形態変化を示しますけれども、カルシウム拮抗薬を加えて見ておりましたら、aのコントロールに比べて、b、c、dはカルシウム拮抗薬を加えて、30分後のものなんですけれども、かなりキャップシェープというか、くぼんで、少し帽子のような形態を示すものが非常に多くなっています。

構造式がわずかに違って、膜との出会いは溶血現象でみるといろいろ程度の差があるけれど、形態変化についてはみんなキャップシェープというか、Stomatocytosis になっていくんだということが、走査電顕を見てわかったわけです。

では、一体カルシウム拮抗薬というのが膜の中の何処にどういう状況ではまり込んだときに、こんなふうになるのかなということ、いろいろ調べてみました。これは正しいかどうか、まだ全然わからないわけなんですけれども、赤血球にいろんな薬物を加えますと、それぞれ形態が変化しますが、その形態は echinocytosis (とげとげが出るような形)になるか、この図の5でお示しているような、stomatocytosis になるかの大体大きく二つに分かれるようでして、そして echinocytosis の形をとるものは、どちらかというと、膜の脂質二重層のうちの外側に薬物がはまり込むような時であり、膜の内側に入っている場合には、キャップシェープのような、stomatocytosis 的な状況になるという分け方をしている方がいまして、これが本当に正しいかどうか

かはまだまだ疑問なんだそうですけれども、もしそういうふうな可能性があるならば、この stomatocytosis 的な変化というのは、あるいは生体膜にとって、もちろんカルシウムチャネル結合ということもあるかもしれないですが、それ以外に何か脂質層の中にバサバサとはまり込んで、そして何かこういう形態変化をとらせてしまうのではないかと推測したりしています。

もちろん赤血球のこういった形態変化というのは、膜の脂質層にはまり込んだ云々だけではなくて、それがはまり込むことによって、中の細胞骨格的なものをもちろん変えまじたり、あるいはまた、細胞内にもともとあるカルシウムの遊離の状況ですとか、カルモデュリンにどういふふうにくつつくとか、そういうことも変わるかもしれませんが。しかし現在のところメカニズムは全くわかりません。

それから次に何をやりましたかといいますと、赤血球というのはこういうふうに変わるんだなということがわかりまして、その後、もし生体の中でこういうふうなことが起こったときに、一体赤血球はどうなるんだろうと思ひまして、そのときたまたま、微小循環に非常に関係のあります赤血球の変形能、変形する能力というのが、末梢循環にかなり変化を及ぼすということについて研究していましたので、そういうふうなことも何か関係があるのではないだろうかと思ひまして、次に赤血球変形能に対する作用を見てみることにいたしました。

赤血球の変形能をどんなふうにして見るかという方法論は幾つかありますけれども、私もたまたま赤血球の一つ一つがどんなふうに変形するか、変形する能力がどんなふうになるかということを見てみたいということがあったものですから、この論文の中にちょっと書かせていただきました、ヘマトクリット用の非常に細いガラスチューブの中に、一番下にグルタルアルデヒドを入れまして、そして真真中に磷酸バッファーなどをいれまして、その一番上の層のところに赤血球浮遊液をちょっと重層いたします。そしてそれをヘマトクリット用の遠心器で回しますと、遠心力によって赤血球が長く変形するんですね。

その変形したものを、図の6に示しております。赤血球が変形したものを位相差顕微鏡で見ますと

(図6), ハンドバックシェープと呼ばれるような形を示しまして, それを走査電顕で見ますと, bの方に示すような形に変形するわけでございます。

赤血球が非常に変形能があるときは, 長さがグッと長くなりますので, 変形した赤血球の長径を一つ一つはかりまして, それの平均値をとって, 変形する能力と考えてデータとしているわけです。もちろんこのときに赤血球の大きさ (MCV) などが変わりますと, とんでもない結果になってしまうとか, あるいはほかにいろんな要因によって, 変化する可能性がありますので個別にいろいろ比べていくのは正しいかどうかは問題ですけども, とりあえずカルシウム拮抗薬を添加して, この長さをはかりましたのが表の1でございます。

表の1で見ただけでするように, カルシウム拮抗薬をある濃度で加えたものでは, 比較的この長径がコントロールに比べまして延びています。

今申し上げましたような, 赤血球全体の体積がふえてしまっているときには長径だけで論じては問題なのでそれを少し補う意味で, 縦と横の比をとって計算したところ明らかにカルシウム拮抗薬を加えたものでは, この比が延びていました。だから, どうも赤血球の変形能はかなりよくなっているというか, かなり変形する能力は増大しているのではないだろうかと考えられます。この赤血球の変形能の変化を一つの方法論のみの結果から結論づけることは問題ですがもし本当に変形能が増加するとすれば, たまたまカルシウム拮抗薬が生体の中にあつたときに, 末梢循環も大変結構な状況になってくれて, 合目的かなと思うんですけども, もっとほかの方法論でこの変形能というものをもう少し厳しく見てみないと, 結論的なことは言えないと思います。

以上, 赤血球というものを場にして, カルシウム拮抗薬を加えますと, 少なくともこういうふうな現象は起こっている可能性がありますということをお示しさせていただきました。

安孫子 どうもありがとうございました。

赤血球の膜に対する作用という, カルシウム拮抗薬の作用ということからすると考えられない現象かもしれませんが, 非常におもしろい現象を見られました。これを一体どういうふうに解釈するかということがこれから問題になると思

いますけれども, いかがでしょうか。何かご質問, ご討論をお願いします。

山脇 この研究では赤血球を使われておられますが, 例えば血小板とかリンパ球とか, ほかの血球膜でも同じようなことが考えられるわけですか。

阿部 ええ。私はそう思っているんです。

この実験の最初のきっかけが, 肝細胞の保護作用を持つかもしれないということでしたので, それを説明するような, 基礎実験のつもりでやりました。ですから血小板やほかの細胞でもそういうふうなことが起こっているんじゃないかなと思っ

ているんですが。

山脇 そういたしますと, 動脈硬化の成因などで問題にされる血小板の凝集能とかに関してもカルシウムを介さないで, 膜そのものに対する作用で変化する可能性もあり得るということですか。

阿部 私はこれだけのデータしかないので余り様々な可能性は言えませんが, そういう部分があるのではないかと思います。もう少し膜の流動性とかを同時に調べておけばよかったなど, 今になってとても後悔しているんですけども, そういうものをもう少し, 巾広く調べたデータがあれば, さらにちょっと突っ込んだことが言えるかなと思うんですけども, 今のこのデータでは, まだ「そうですね」とはちょっと言えないんです。

山脇 膜の流動性に影響があるとして, G蛋白などに対しても何らかの作用を及ぼして, 結果的にセカンドメッセンジャー, 情報伝達系への影響も可能性としてはあり得ると考えられるのでしょうか。

阿部 本当に勝手な想像にすぎないんですけども, そういう可能性もあるのではないかなと思っ

ているんですけども。

安孫子 赤血球を主に使われているわけで, これは興奮性の細胞ではないですよ。

阿部 そうです。

安孫子 カルシウム拮抗薬は, voltage dependent のカルシウムチャンネルを抑制するという一般的な考え方からしますと, 先生のみられた赤血球に対する作用はカルシウム拮抗作用でないという可能性が高いと思いますが, いかがでしょうか。

阿部 今, 私がやったような, こういう実験系を説明するときには, カルシウム流入以外の作

用による可能性が大きいように思います。

安孫子 膜に対するダイレクトの作用かもしれない。物理化学的な作用とか。

阿 部 そのような気がするんですけども。

安孫子 先ほど出てきました diltiazem に d-cis と l-cis の光学異性体があり、d-cis の方がカルシウム拮抗作用が強くて、l-cis の方が弱いのです。しかし我々の実験によりますと、d-cis 型と l-cis 型の虚血心筋保護作用の強さはほとんど同じぐらいなのです。

ですから、カルシウム拮抗作用も関連はしていると思いますけれども、それプラス何か別の作用が、共通の作用というんでしょうか、そういうものがあるんじゃないかということで、先生のお話しは非常におもしろくきかせていただきました。

阿 部 先ほどの長尾先生のお話でちょっとお聞きしようかなと思っていたんですけども、チャンネルへの結合以外にいろんな脂質層にも無選択にはまり込むという可能性も、先生、あるんでしょうね。

長 尾 どのぐらい特異性があるかどうかちょっとよくわかりませんが、そういう可能性はあると思いますね。

それで、実はカルシウム拮抗薬の中にも、例えば4級アミンとあって、パーマネントにチャージした誘導体とか、いろんなのがありまして、そういう組み合わせでこれはどうなるかというのはちょっと興味のあるところなんです。そうすると、膜に溶け込みにくいとか、溶けやすいとかです。

安孫子 そういう物理化学的な性質の違いものを使っていくと、その辺がはっきりするかもしれないでしょうね。

谷 口 血球のいわゆる deformability, つまり、実際に膜だけの弾性がよくなったのか、細胞質を含めた血球全体なのかというのはなかなか難しいと思うんです。愛媛大学の生理学の前田先生が、よくやっておられますが chlorpromazine が血球の弾性を高めることを報告しています。ところが、その場合は、先ほど述べられたようにキャップシェープの形が強くなっていない。逆に楕円形になっているんですね。それで實際上、全血の viscosity なども低下している。

このデータをみますと、確かに遠心されたとき

の形は変形していますけれども、實際上、膜にだけ作用するというのはどうやって確認されるのでしょうか。

阿 部 先ほどもちょっと申し上げましたように、膜を取り出してから、本当はスピンドルで、ESR でもって、膜の流動性を一度はかっておけばよかったなと思っているんです。それでもまだ間接的なデータではありますけれども、一応「これはやっぱり膜に作用している」と言えたかなと思っているんです。

また変形能が実際に循環のときにどうかということになりますと、赤血球の形や、周りを取り巻く流体との兼ね合いとか、いろいろ条件が加わりますから流血中で果たして本当にいい作用をしているかどうかは、ちょっと疑問はあると思います。

谷 口 この血球の弾性の問題に関して、変形能に関して、例えば高血圧の場合なんかだと変形能が落ちているんですね。そうすると、カテゴラミンが高い人が余計著明に出るんですね。ですから、初めは、カテゴラミンと関係あるかと思って、今度は in vitro の実験をやってみると全然関係ないんですね。

ですから、結局、高いプレッシャーの中に血球が置かれると、だんだん固くなっていくという可能性もあり得るということで、実験条件によって大分変わるんじゃないかと思うんですけども、例えば、これはちょっと私は読み忘れたのかも知れませんが、これは人の血液ですか。

阿 部 これは違います。ラットです。

安孫子 恐らくこれはカルシウム拮抗薬に限らず、さっき出ましたけれども、chlorpromazine だとか、そのほかの薬物でもいろいろこういう作用が出てくる、つまり非特異的な作用である可能性が有りますね。でも、なぜ溶血をそんなに保護するのかというのは非常におもしろい問題で、細胞中に水が入りにくくなるのか。あるいは水が入っていても膜が丈夫になるから裂けないのか。そのどっちかになりますでしょうね。

阿 部 そうですね、本当に溶血現象って一番わかりやすい現象のように思われているんですけども、調べてみるとメカニズムは全然わからない。

安孫子 水はどうやってどこを通過していくのかということは、非常に疑問がありますね。

阿部 はい、こんなにわかっていなかったのかと驚くぐらいにわかっていない。

齋藤 先生の実験では、この薬剤が赤血球の膜にどのぐらいの量として加えられた、どのぐらいの量が結合しているとかいうのはわかるんですか。

阿部 全く調べていなくてわからないんです。

安孫子 濃度的には割に高い濃度ですね。カルシウム拮抗作用をあらゆる濃度よりも2けたぐらいは高い濃度です。

阿部 はい。

齋藤 薬物の性質から言って、赤血球に加えた場合には、ほとんど膜に集合するといいませんか、結合していると考えられるような実験なんでしょうか。

安孫子 どうでしょうね。どのぐらい結合しているかというのを見るのは非常に難しいと思いますけれども、やはり油に溶けやすいものであれば、それはかなり赤血球膜に溶け込んでいくと思います。

それでは、阿部先生どうもありがとうございます。時間が参りましたので、次に進行させていただきますと思います。

次は香川医大の玉置先生に、カルシウム拮抗薬の腎作用、腎臓のお話でございます。よろしくお願ひします。

玉置 先ほど長尾先生の方からもお話がありましたように、カルシウム拮抗薬の中でも dihydropyridine の誘導体が開発されて、dihydropyridine 系の誘導体のカルシウム拮抗薬というのが、in vivo では強力な血管拡張作用を示し、ほとんど心筋の抑制作用というものがないということで、現在広く高血圧の治療薬として使用されています。

腎臓が高血圧の発症の原因になる可能性とか、発症した高血圧を維持していくという役割があるのではないかということは、広くいろいろな実験から示されております。

こういふことで、このようなカルシウム拮抗薬は腎臓にどのような作用を持っているのかというのは非常に興味あるところで、我々、もともと腎臓の薬理関係の仕事をやっていたので、カルシウム拮抗薬の腎臓に対する作用を検討してみました。

先ほども話しましたがけれども、我々の実験は犬を使いまして、犬の腎臓に入っていく神経を全部切除しまして、腎臓に薬物を直接注入するという方法をとって腎作用を検討しております。

皆様のお手元にいらっしゃると思いますけれども、今回のデータは主に最近行いました dihydropyridine 系のカルシウム拮抗薬の madipine のデータを中心にお話しさせていただきます。

madipine を直接腎動脈の中に注入しますと、5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を腎動脈に注入しますと、平均血圧が低下するにもかかわらず腎血流と糸球体ろ過量が増加してまいります。

madipine の量を減らしまして、平均血圧に影響を与えないような量にしましても、腎血流量と糸球体ろ過量の増加は観察されました。

我々は他のカルシウム拮抗薬でも同様な検討を行っているんですけれども、他の研究者の報告なんかを読んでみましても、nifedipine とか、nitrendipine, nicardipine というような dihydropyridine 系のカルシウム拮抗薬、またそれ以外、dihydropyridine 系でないカルシウム拮抗薬 verapamil diltiazem でもほぼ同じように、腎血流量と糸球体ろ過量を増加させているということで、先ほど長尾先生の方からありましたけれども、化学構造が違って腎循環に与える影響はかなり似通ったものです。後で尿生成の話をしていただきますけれども、そちらの方に関しましても、ものすごくよく似たデータが出ております。

普通、血管拡張薬でも腎血流量をふやしても、糸球体ろ過量に影響を与えないものが多いんですけれども、カルシウム拮抗薬は糸球体ろ過量もふやすということで、少し特殊だろうと思われまます。

それでは糸球体ろ過量をふやすということはどういうことなんだろうということを検討してみますと、糸球体ろ過量を定める因子をというのは、大まかに考えて四つほど一般に考えられております。

一つは、糸球体でのろ過圧。圧が強くなれば当然糸球体ろ過量がふえるだろうということです。

それと、糸球体毛細血管のろ過係数。これが変化すれば、糸球体ろ過量は変化します。

腎血漿流量と血漿たんぱく量も GFR を定める因子です。犬の急性実験では、その中でも大きく

糸球体ろ過量に影響を与えるのがろ過圧と、糸球体毛細血管のろ過係数の二つが主な調節のファクターになっています。それではまず糸球体のろ過圧の調節ということを考えてみます。腎臓には抵抗血管が二つあります。糸球体の前にある輸入細動脈と、糸球体から出ていくときの輸出細動脈、その二つの抵抗血管の収縮のぐあいによってろ過圧が決定されます。

そういうことで、糸球体の前後に存在する二つの細動脈の血管抵抗値を計算式から求めてみると、皆様にお渡ししました図の2の方にありますけれども、カルシウム拮抗薬は、輸入細動脈の血管抵抗値を低下させまして、どうも腎血流量をふやしているようです。出ていく方の輸出細動脈の血管抵抗値にはそんなに大きな影響はないようです。

このような結果は、我々の実験だけではなくて、他の方法でも確認されています。micropuncture法を用いますと腎臓の糸球体の前後の毛細血管の圧とか、尿細管の圧とかをはかることができますけれども、この方法で検討してみても、やはり輸入細動脈の方を主に拡張させているんだと報告されています。

それとあと、腎臓には腎血流量の自動調節というのがあります。血圧を少々下げても腎血流量は変化しません。これは主に輸入細動脈の拡張能で機序が保たれているんだと考えられているんですけれども、カルシウム拮抗剤を注入しながら、その腎血流量の自動性調節を見ますと、どうもこの自動性調節が壊れてしまいます。ということは、カルシウム拮抗薬により輸入細動脈が拡張しているためそれ以上拡張できなくなっているために自動性調節が壊れるのだらうと考えられています。そういう面からもカルシウム拮抗薬は輸入細動脈を拡張させているのだらうと考えられます。

もう一つ、最近直接的に腎血管を観察できる方法がいろいろできてきてまして、その中の一つに水腎症をつくりまして、上から直接輸入細動脈、輸出細動脈の内径の変化を見てやろうと、そういう実験をやっているグループがあります。そのグループのデータを見ましても、カルシウム拮抗剤を注入したら、主に輸入細動脈を拡張させているというデータが出てきてまして、いろんなグループがいろんな実験方法で腎臓の輸入細動脈、輸出細

動脈、入っていく方と出ていく方の血管に対するカルシウム拮抗薬の作用を見ているんですけども、すべてカルシウム拮抗薬が、主に入っていく方の輸入細動脈を選択的に拡張させているというデータを報告しております。

ろ過係数に関しては、今のところまだよくわかっていない部分が多いんですけども、ラットの実験では angiotensin II で低下した Kf が verapamil により増加するというデータは出ています。

直接的にカルシウム拮抗薬を腎動脈の中に入れてやると、腎血流量が増加するというので、腎血管の拡張を意味しております。どうも腎血管拡張作用は血管の basal tone にかかなり強く影響されているということが言われております。

我々もそういうことで自然発症高血圧ラット (SHR) と WKY でカルシウム拮抗剤の影響を検討してみました。腎血管の basal tone が高いと思われ SHR の方が腎血流量の増加作用がはっきりと出てくるのが観察されました。

また、他の実験動物の報告でも、angiotensin II とか、norepinephrine で前もって処置してある動物の腎血管は、カルシウム拮抗剤により腎血管拡張作用が強くなるということが観察されております。

我々は動物実験で、正常の人のデータは持っていないんですけども、いろいろ報告を調べてみますと、同じようなデータ、要するに腎血管の拡張作用というのは、高血圧素因を持っている人に腎血流量の増加作用がはっきり見られるというようなデータが報告されているようです。

次に、尿生成に対するカルシウム拮抗薬の作用ですけれども、一番最初の図1に示してありますように、manidipine を腎動脈内に直接注入しますと、尿量並びに尿中のナトリウム排泄量は増加してまいります。

ナトリウムの排泄分画も増加することが観察されておまして、カルシウム拮抗薬は尿細管に直接的な作用を持っている可能性があると考えられます。作用部位がどこだらうということで、いろいろなクリアランススタディーをやって検討しております。

まず浸透圧クリアランスと、自由水再吸収量の変化を見ております。普通、ループ利尿薬、

furosemide みたいなループ利尿剤を投与しますと、浸透圧クリアランスというのは増加しますが、自由水再吸収量は低下してきます。カルシウム拮抗薬を投与しますと、浸透圧クリアランスは増加し、自由水再吸収量もそれに伴って同じように増加してきますので、この二つの比をとってやるとほとんど変化しないということが観察されます。

このことで少なくともカルシウム拮抗薬の利尿作用というのは、Henle の上行脚でのナトリウム再吸収を阻害しておこなうのではないだろうと考えられます。

それでは遠位の方なのか近位の方なのか、リチウムクリアランスというクリアランス法を用いて検討してみました。manidipine を投与しまして、ナトリウム排泄、リチウム排泄から近位部分、近位尿細管でのナトリウムの排泄分画、それから遠位尿細管でのナトリウム排泄分画を計算してみると、どうも近位と遠位と両方で作用があるようだとの結果を得ました。

ほかのカルシウム拮抗剤でも同じようなデータが出ております。それで他のグループでのラットの実験とか、正常の人のボランティアでのクリアランスのデータを見ましても、少なくとも人のHenle のループの上行脚に働いているというデータはないみたいです。やはり近位と遠位と両方に働いているだろうという、データが多いようです。

あとカルシウム拮抗薬の利尿機序としては、尿細管での作用というほかに、当然糸球体ろ過量も増加しておりますので、その方の作用も考えられると思います。

また、カルシウム拮抗剤は腎臓の皮質の外側と内側とを分けて考えますと、どうも内側の方の血流量をふやします。そういうことは腎髄質の血流量も増加させる可能性が十分ありますので、髄質の浸透圧物質の washout が起こり、それによって利尿が起こる可能性もあります。

しかし、washout で起こる利尿というのは、せいぜい2倍ぐらいのものなんで、それより多いということは、やはり先ほど申しましたような、直接作用があるのだろうと、我々は考えております。

あと、人間のデータをみてみますと、カルシウム拮抗剤を投与しても、腎動脈に直接投与しない限りは正常血圧の患者さんではクリアランス法で

測定する腎血流量とか、糸球体ろ過量の変化は見られません。しかしながら、急性にカルシウム拮抗剤を投与すると、短期間、1週間前後の投与では、やはり尿中ナトリウムの排泄量は増加しているというデータが多く出ています。

今までの血管拡張剤、hydralazine とか、minoxidile という血管拡張剤は、どっちかという液体貯留に働くということから考えると、血圧を調節する薬物としてはカルシウム拮抗剤は好都合な薬物ではないかと考えられます。

数カ月から数年にわたり検討したデータを見てみますと、はっきりした尿量の増加とか、尿中ナトリウム排泄の増加は観察されないようですが、少なくとも液体貯留に向かっているという報告はないみたいです。こういう面からも高血圧の薬として、カルシウム拮抗剤の腎臓作用は有効な作用を持っているのだろうと考えられております。

次に、高血圧の薬として使われているということで、レニン angiotensin 系も高血圧の発症に関与している可能性もありますので、レニンの分泌に対する作用も少し検討してみました。

レニンの分泌というのは、他のホルモン様物質の分泌とは少し異なりまして、どうも Ca イオンにより、その分泌が抑制されるようだということが一般的に言われております。そして当然カルシウム拮抗薬はカルシウム流入を抑制するということがあれば、レニンの分泌を促進するだろうと考えられます。我々の動物実験で、レニン活性をはかってみますと、少し増加してまいります。2倍から3倍程度の増加ということで、そう強いレニン分泌刺激ではないみたいですけれども、分泌刺激としてカルシウム拮抗剤は働いているみたいです。

今までお話ししてきたのが我々のデータですが、最近、カルシウム拮抗剤は、阿部先生も触れられましたが、肝臓の保護作用があるということですが、腎臓にどうも保護作用があるのではないかということが言われております。

先ほど腎循環のところでお話ししましたように、カルシウム拮抗剤は糸球体に入って行く輸入細動脈を主に拡張します。ボストンの Brenner のグループが提案しております、glomerular hypertension が進行性の糸球体の硬化症の原因で

あるという、glomerular hyperfiltration theory という仮説があります。

どういふことかという、糸球体の中の圧が高くなると、その高くなった圧でどうも糸球体を障害して、糸球体の硬化性病変を起こしているんだらうという仮説です。このような仮説を立てて、動物実験で腎臓の機能的な糸球体の数が減ったモデルとか、あと糖尿病性腎症の始まりというのが、hyperfiltration が起こってくるモデルですが、そういうようなモデルを使いまして実験をおこないどうも糸球体の圧を下げてる方が、腎臓の障害の進展を予防する面からはいいんだらうと結論しています。そういう面から考えますと、どうもカルシウム拮抗剤は輸入細動脈を広げてやって、糸球体の内圧を上げ、糸球体過量をふやすということを考えてみますと、腎機能の障害の進展にたいして悪い方向に働くのではないかと疑問が持ち上がってきました。

しかしながら、動物実験で虚血性の腎不全をつくってみたい、腎臓の機能的な糸球体の数を減らすような実験モデルにカルシウム拮抗剤を投与しますと hyperfiltration theory から考えるほど腎機能は悪くなっていかない。かえって何もしないときよりは腎臓の機能が保護できるというデータが出てきております。また移植腎の腎機能の保護とか、あといろいろな化学物質、造影剤なんかによる腎障害もカルシウム拮抗剤をやっておくと保護できるのではないかと報告もあります。安孫子先生もおっしゃっておられましたけれども、どうもカルシウム拮抗作用以外の作用で腎保護作用があるのではないかと考えられます。

今、カルシウム拮抗剤の腎保護作用がいろいろ検討されていますけれども、これが今後の課題であり、今、腎臓に対するカルシウム拮抗剤の作用としては、今後検討していかなければならない点だらうと考えております。

安孫子 どうもありがとうございました。大変おもしろい話を聞かせていただきました。

近位と遠位の両方でナトリウムの再吸収抑制が認められるということですが、実際に効いてくるのは遠位の方ですか。というのは、Henle のループに余り影響がないとすると、近位でナトリウムの再吸収を抑制したとしても、Henle でかなりキャンセルされちゃうんじゃないか。そうすると、

遠位の方がより効いているのではないかと思うのですが、その辺いかがですか。

玉置 まず、私は細かいレベルの仕事はしていないんですけれども、尿細管に、dihydropyridine のL型と呼ばれる、そういうようなチャンネルがあるかどうか、まず今のところそういうデータは見たことがありません。よくわからないんですけれども、L型カルシウムチャンネルに直接関係して、利尿作用が起こっているのかどうか、疑問なところがあるんですけれども、リチウムクリアランスというクリアランス法から見る限りにおいては、近位にもはっきりとした作用が出てきます。

先生が言われたように、近位で少々再吸収抑制があっても、ループの部位に作用がなければキャンセルアウトされてしまいますので、主な利尿効果は遠位での作用ということになりますけれども、クリアランススタディーのデータからは、両方に作用があるのではないかと考えております。

安孫子 そのメカニズムですけれども、ナトリウム再吸収を抑制するとして、これはカルシウム拮抗作用と関係あるのでしょうか。

玉置 そこは私も知りたいところでして、先ほどちょっと循環の方でも触れましたけれども、どうも化学構造が全然違う、diltiazem, verapamil, あと dihydropyridine 系でも、動物実験でやって皆同じようなデータが出てくるわけですね。

人間のクリアランスデータもよく似たデータが出てきているということで、本当にカルシウム拮抗作用が問題なのか。あともう一つ作用があるのか。ものすごく知りたいところで、これからやっていたいかなくはないところだと思っております。

安孫子 大事なところですね。私、二、三日前でしたが、自治医大の今井先生にお話を伺ったところによると、カルシウムの腎臓からの排泄を調節しているのは遠位の尿細管であらうということです。すると、遠位尿細管にカルシウムチャンネルがあるかもしれないという感じは私もしたんですが、ただ、それがナトリウムの再吸収抑制とどのように関係があるのか。その辺のメカニズムはおもしろいところだと思います。

谷口 腎動脈の中に直接カルシウム拮抗薬を

入れられる。そうしますと、輸入動脈の方は血管を拡張して血流がふえるとおっしゃっているわけですね。血管抵抗が下がる場合実際は血圧が下がる方が強いんですか。それとも血流がふえる方が大きいのですか、どちらがよく効いているんでしょうか。

玉置 腎動脈内に直接注入しています。それから除神経もしているということは、直接的な作用を見たいということで、要するに反射を起こさない。全身血圧とか心臓に対する。

谷口 それはわかりますが、どちらが効いているんでしょう。

玉置 そういうことでごく少量入れてやると、全身の血圧に全然変化をしない量で十分腎血流量がふえてまいりますので、直接的に血管を拡張させていると考えています。

谷口 私がお聞きしたいことは、血管が拡張されますと、輸入動脈の血管内圧は変わってないんでしょうか。あるいは、血流がふえているだけなんんでしょうか。それとも輸入動脈圧も下がっているんでいしょうか。

玉置 輸入細動脈圧は、だから、下がっているというよりは、そのレジスタンスの部分が少なくなっているので、若干上がりぎみになっていると思うんですけども。

谷口 そうですね。そうすると、輸出動脈の方はほとんど不変だから、その圧較差はふえるわけですね。

玉置 そうですね。だから、糸球体でのろ過圧が上昇してくるということになります。

谷口 そういう状態で今度は全身に投与した場合は変化ないんですね。

玉置 全身に投与したときは、血圧が下がって、反射による交感神経緊張が強くなりますので腎血管の拡張作用がわかりにくくなります。正常な犬とか、正常血圧ラットなんかでは、その血圧下がった分の反射でキャンセルアウトされるのか、輸入細動脈の拡張現象は見にくいというのが現状です。

谷口 腎臓の場合血液は毛細血管を2度通りますよね、これ他他の臓器非常に違うわけですが、最初に入る輸入動脈には非常に影響があるけれども、その後の血管系に対しての影響というのは余りないんでしょうか。

玉置 我々のデータから言いましても、ほかの先生方のラットとか、先ほど言いましたような、いろいろな腎臓の現象、腎血流量の自動性調節の影響なんかを見ましても、どうも出ていく方の輸出細動脈以後ではそう大きな変化がないというのが一般的な考えです。

谷口 どういうメカニズムでしょうか。

玉置 それが私も知りたいところなんですけれども、ある研究者によりますと、電位依存性のチャンネルは、どうも輸入細動脈の方に多くて、輸出細動脈は少ないんじゃないか。レセプターオペレーテッドのチャンネルがメインじゃないかというように言い方をしている人もいるんですけども、本当かどうかちょっとわかりません。

安孫子 それは輸入動脈と輸出動脈は別々に還流するのですか。それとも計算でやっておられるんですか。

玉置 私らのデータは計算でやっております。

安孫子 別々に灌流しても同じですか。誰かやっている人はいるのですか。

玉置 先ほど言いましたように、腎臓をとってきまして、一つの糸球体だけを灌流して、上から実体顕微鏡で見るというやり方とか、輸入細動脈だけをとってきて、その反応性を見るとか。

安孫子 輸出の方もできますか。

玉置 私も今そういうことをやっておるんですけども、輸出の方はちょっと小さ過ぎて、なかなか安定したデータが出ないので、輸入細動脈に関しては、カルシウム拮抗薬でかなりきれいに観察できるんですけども。

安孫子 ちょっと意地の悪い質問でごめんなさい。いいですか。カルシウム拮抗薬によって輸入細動脈が開いて、糸球体にカルシウム拮抗薬が来ますね。そうすると、そこでカルシウム拮抗薬はろ過されてしまって、輸出細動脈に届かないのではないかという意地の悪い質問に対してはどう答えますか。

玉置 動物実験では、少量投与した場合、そういうような可能性が絶対ないとは言えませんけれども、*vitro* でやっている実験では、細動脈の周りを灌流している液に加えても、どうも同じような作用が出るみたいな報告がありますので、そういうような可能性で起こるということは少ないとは思っております。

安孫子 では、輸出動脈は、薬物にあまり反応しないのか、というのがもう一つの疑問として出てきますね。

玉置 輸出細動脈に選択的に作用すると考えられる薬もあります。angiotensin II はどうも出ていく方の細動脈を主に収縮させて輸入細動脈の作用は少ないだろうと考えられています。

私も細動脈を用いた実験で確認をしています。私はウサギの腎臓で実験をやっているんですが、angiotensin II を輸入細動脈に作用させても余りきれいな収縮は見えない。けども、prostaglandin とか、nitric oxide をとめてやってやると収縮が出てきます。

それで多分レセプターはあるんだろうけれども、それをモジュレートする血管拡張薬、prostaglandin とか、nitric oxide が、どうもカウンターラクトして、表現形としては angiotensin II による収縮が起こらない。けど、angiotensin を輸出細動脈の方にやるとかなりきれいな収縮が見れるということで、表現形としては輸出細動脈に主に働くのではないかと考えられています。それで高血圧の薬の中でも ACE 阻害剤が表現形として輸出細動脈の方を主に拡張したような形に出てくると言われています。

谷口 輸出細動脈というのはある程度の内圧を維持していないと、その後にもう一回毛細管を通るといことがなかなか難しいことになりますね。

玉置 そうですね。

谷口 そのような意味から輸入細動脈と輸出細動脈とは制御機構が違うのでしょうか。

玉置 そこの詳しいメカニズムはわからないので、今いろいろ実験方法で検討されています。先生の言われるような、合目的に考えると、そういうようなことも当然ないと困りますので。

谷口 もう一つ教えてもらいたいんですが、心臓における冠動脈は全部栄養血管ですが、腎臓には栄養血管がないわけですね。

玉置 そうですね。

谷口 そうすると、腎動脈の何割ぐらい栄養血管として、作用しているのか、何か推察できるのでしょうか。

玉置 ちょっと今私のやっている実験等では答えられるようなデータは持っていないんですけ

れども。

長尾 ナトリウムの排泄増加があるということですが、カリウムの排泄が比較的少ないというデータも見たことがあります。その辺の関係は何か特徴的のものがありますか。

玉置 カリウムは変化がないというデータと、ふえてもナトリウムほどそう大きいふえはないみたいですね。だから、尿量に依存してカリウムがふえているのか、そういう可能性の方が強いかもしれません。

安孫子 そのほか何かございますでしょうか。

それでは、大体予定どおりに時間も進んでおりますので、この辺で谷口先生ひとつよろしくお願ひします。

谷口 それでは動脈硬化とカルシウム拮抗薬ということで、千葉大学の齋藤先生に、お願いいたします。

齋藤 動脈硬化症というのは、ご存じのように大変多くの危険因子と言われる、リスクファクターから成り立っていくわけでありまして、そのリスクファクターによって影響を受けてきた、動脈硬化薬という所見も大変複雑でありまして、一元的に機序、あるいは現象を説明するというのは非常難しい面のある病気、病態ではないかと思ひます。

ただ、カルシウム拮抗剤と離れましても、カルシウムと動脈硬化ということのつながりというのは、やはり何と云っても、動脈硬化薬にカルチケーションと言われるカルシウム沈着が見られてくるということが大きな現象として挙げられるのではないかと。それらは老化とともに骨粗鬆症と言われるような骨量の減少が伴って、それらが動脈壁へ移動して行って沈着をするのではないかと云うような説明もなされるように、動脈硬化症が起きてくる現象、あるいは年齢、あるいは幾つかの危険因子と言われているようなものと連動した動きではないかというふうなことが最初にとらえられてきたかと思ひます。

そして1981年ごろからだと思ひでありますけれども、Henry たちによって、動物に高コレステロール食を投与いたしまして、カルシウム拮抗剤は動脈硬化の形成の抑制が見られるかどうかという実験がなされてきていると思ひます。

それによって、どうも脂質の蓄積を初めとする

動脈硬化性所見の軽減、抑制が見られるということに気づかれまして、カルシウム拮抗剤の新たな作用として、この分野では大変注目を浴びた仕事ではなかったかと思えます。

その後に引き続きまして、それに前後するんですけれども、多くのカルシウム拮抗剤の種類を変えたモデルがいろんな違った動物で、あるいは幾つかの違った病態で行われました。しかしながら、それらの結果と申しますのは、ある実験では効果がある。ある実験では効果がないということで、必ずしも効果が統一した所見としては得られておらないというのがずっと続いております。

そういうふうな動物実験で効果がある、ないということについては、一つは、カルシウム拮抗剤の種類の違い、あるいは作用点の違いということ、それからもう一つは、動脈効果巣ができてくる過程の幾つかの違いというものも挙げられるのではないかということで、臨床的にどうであるかということについての検討というものも、さらにそれを実証するであろうということも問題として残されたままにしておりましたけれども、臨床的には、「インタクトスタディー」と言われる、ドイツを中心として冠動脈の撮影所見をもととして、3年間前後でその進展の度合いを検討する。

そこで用いられましたカルシウム拮抗剤は nifedipine でありますけれども、まだ中間報告の段階であります。結論としては、新たな病巣の発症にはカルシウム拮抗剤は抑制効果が見られるということが報告されておまして、一つの臨床的な血管の動脈硬化性形成の抑制という意味では、大変な注目を浴びている仕事ではないかと思えます。

動脈硬化巣の形成ということについての丸ごとのカルシウム拮抗剤の効果というものについては、今お話ししましたように、結果は相半ばするところでありまして、少なくとも効果があるであろうということで、多くの実験がなされてきているのが現状ではないかと思えます。

動脈硬化巣の形成と申しますのは、最初に申し上げましたように、大変複雑な背景を持っております。その中でも一番有名なのは、“Response to injury theory”と言われる、何らかの危険因子が内皮細胞に作用して、そして内皮細胞の障害、あるいは活性化ということを通じて、中膜から内膜

への平滑筋細胞の遊走や、あるいは増殖ということを通じて内膜の肥厚を形成していく。その過程でマクロファージの侵入や、あるいは LDL を中心として血管壁への脂質、コレステロールの侵入を介した泡沫細胞の形成や、あるいは細胞間物質への沈着ということが挙げられてきたかと思えます。

そういうような中で、私どもは幾つかの現象の中で、より単純にこのモデルをつくりまして、カルシウム拮抗剤がどういう作用をするかということを検討してみようということで、動物にカニキュレーションを行いまして、内皮細胞の injury を行うということを行いました。

コレステロールは全く付加をいたしませんで、カニキュレーションだけで内皮細胞の injury を起こして、そこからの肥厚、平滑筋細胞を主体とする肥厚に及ぼす影響ということを検討いたします。

そういたしますというと、カルシウム拮抗剤で用いられましたのは、nifedipine であります。それは内膜の肥厚ということを抑制しているということが観察されました。

これは恐らく動脈硬化巣を形成していく過程での平滑筋細胞の遊走、増殖というプロセスに対して作用しているであろうということを考えまして、増殖ということに注目をしまして、平滑筋細胞の増殖に及ぼすカルシウム拮抗剤の影響ということを nifedipine を用いて行ってみました。

平滑筋細胞には、中膜から内膜に遊走する過程でフェノタイプをつくりまして、内膜の平滑筋細胞というのが動脈硬化巣に出現して、中膜に比べましては増殖能の高い性質を持った平滑筋細胞であるということが言われていますが、その高い性質を持った平滑筋細胞の増殖能というのを、カルシウム拮抗剤は抑制するという結果が得られまして、内膜の肥厚抑制ということをもたらししたカルシウム拮抗剤の一つの作用には、恐らくこの平滑筋細胞の増殖能の抑制ということを通じているだろうということ、まず推測いたしました。

もう一つの細胞の動脈硬化巣の所見には、細胞の中への脂質の蓄積ということがあります。この脂質の蓄積をする細胞にはマクロファージと、それから内膜の平滑筋細胞というのがあります。それに対していずれもその起源となりますのは、血中の LDL というコレステロールを最も多くキャ

リアしているリポたんぱくであります。

この平滑筋細胞の増殖の過程でこれらが LDL を介した蓄積をしていくであろうという可能性、あるいはその蓄積を抑制するであろうという可能性を検討してみようということ、平滑筋細胞に対する LDL の結合や、あるいは LDL の細胞の中での代謝、それからその代謝を介したコレステロール・エステルの形成能ということを検討してみました。

そういたしますと、結論的には、カルシウム拮抗剤は、acyl CoA cholesterol acyl transferase という、いわゆるフリーのコレステロールと、脂肪酸からコレステロール・エステルをつくる過程を、LDL によってインダクションされた分が抑制されるということの結果を得られまして、恐らくこの酵素の抑制ということによって、コレステロール・エステルの蓄積を抑制する可能性を持っているのではないかということ推測いたしました。

こういうような、恐らくカルシウム拮抗剤が動脈硬化巣での脂質の蓄積や、あるいは肥厚というような、あるいはいわゆる fatty spot と言われるようなものを減少してきているということの報告がある中では、あるいはその作用点として増殖を抑制するという、あるいは LDL 代謝の過程でのコレステロール・エステル・蓄積させる過程でのエンザイムのインビジョンということを介して起きているのではないかということ想像しております。

こういった平滑筋細胞の動態に対する以外にもカルシウム拮抗剤は現在まで、例えば LDL が内皮細胞を通過して、血管壁に入っていくプロセスを抑制するということや、あるいは内皮細胞からの血管拡張作用を示します EDRF の抑制であるとか、あるいは血小板の凝集抑制であるとか、あるいはマクロファージの泡沫化、あるいはそのリーバストラポートと言われます、マクロファージから脂質を抜き去る作用を促進すること、あるいは中膜から内膜への遊走を抑制すること、あるいはカルシウムの沈着を抑制するということも言われています。

ただ、私どもが検討いたしました、平滑筋細胞に対する作用にしましても、あるいはそのほか今述べましたようなことにつきましても、カルシウ

ム拮抗剤は種々の種類が用いられておりまして、種類によって異なっているということがありまして、必ずしも今述べましたような作用がカルシウムの動態とカップルした現象としてだけ説明できるかということについては、まだ多くの疑問もありますし、またやっている人たちもそういうようなことは、疑問を持ってやっておられるようになります。

以上です。

谷 口 どうもありがとうございます。

動脈硬化の形成過程において、カルシウム拮抗薬はどういった役割を果たしているかというようなお話でございました。

先生方から何かご質問がございましたらどうぞ。

安 孫子 先ほど acyl CoA cholesterol acyl transferase のお話が出ましたけれども、実際にこの酵素をカルシウム拮抗薬が抑制するという試験管内の実験はあるのでしょうか。

齋 藤 この ACAT と言われる酵素と申しますものは、まだ生成されておらずで、メンブランバウンドのエンザイムであるということが一つと、それからサブストレートが内因性のコレステロールを使わないと、なかなか測定ができないというようなことがありまして、ただ、そういうクルードな系の中ではありますけれども、nifedipine を入れました濃度によっては抑制するという現象は見られます。

ただ、それがエンザイムのプロパレーションがクルードであるということ、要するに酵素とサブストレートを共有しているような測定系であるということが一つ大きなネックではあるかもしれません。

谷 口 Response to injury theory というのは、反対の意見を持つ学者もおられるのでしょうか。

齋 藤 個々のことについては、個々の細部にわたっては反対と申しましょうか、疑問といいましょうか、そういうふうなことを持っておられる方はいらっしやと思います。

例えば内皮細胞の障害ということの実態は一体何であるかということになりますというと、はがれていくということだと、これは障害ですけれども、全くはがれなくても、その場にあっても内膜の肥厚というのは起きているということがありま

すと、恐らくそれは activation ではないかということもありますし、それから内膜の肥厚ということが、説明では、血小板由来増殖 PDGF によって説明されておりますけれども、抗 PDGF 抗体によって抑制はされますけれども、コンプリートに抑制されるわけではない。もちろんほかの因子による肥厚ということも必ず関与しているということが推測され、そういう細かいことにおいては幾つかの疑問を持って、お示しになる方もいらっしゃると思いますけれども、基本の流れとしては多く受け入れられているのではないかと想像しております。

谷 口 ロスの説に基づいた実験が非常に多いように思いますけれども、現実の臨床で部位による動脈硬化の差というのは結構ございますが、そういうことに関しての意見とか、あるいはカルシウム拮抗薬の部位による効果の差異というものは何かございますでしょうか。

齋 藤 部位に関しましては、Response to injury theory は何の説明もしていないと思います。

一般に今言われていますのは、ローシエアストレスと言われる、いわゆる血流がよどむような場所ということに内皮細胞の接着分子の発現があって、なおかつそれを介した内皮細胞からの PDGF の mRNA の発現が出てくるということがありまして、動脈硬化形成のプロセスにおいては、基本的には同じようなことが起きているんだろうという説明がなされておりますけれども、イニシエーションになる機序に関しては、Response to injury theory では説明がつきにくいところになっていると思います。

それからカルシウム拮抗剤が部位の変化に対してどうであるかということについては、冠動脈ではそういう進展の抑制が見られたという事実があるだけでありまして、まだ詳しい事実というのは積み重ねられていないと思います。

長 尾 “INTACT” スタディー、新しい病変の出現が抑制されていることですが、ヘモダイナミックな影響ではなくて、血管病変のに対する作用と考えられているのでしょうか。

齋 藤 幾つかの対象のコントロールからやっております、血圧の変動であるとか、脂質の分類であるとかでございまして、現在のところでは直接的作用ではないかという解釈にはなっている

と思うんでありますけれども、まだ中間報告だということで、そのあたりは詳しいディスカッションはなされていないように私は思うんですけれども。

谷 口 先ほど先生がおっしゃいました、low shear stress では、血管壁にいろんな沈着を起こすということはあるかもしれないんですが、内皮細胞の障害ということについては、むしろ low shear stress だと起きにくいということにはならないでしょうか。

齋 藤 先生、ところが、シエアストレスがどうなのかということに関しては、動物実験では、例えば血管が二つに分かれると、分かれていく先端のところには一番血流の強く当たるところで、ストレスとしては一番強いと思うんですけれども、そこには全く肥厚というのは起きてこない。そこから離れていって、流れていって、一たん渦を巻くところの非常に遅いところに肥厚が起きてくるということで、何がどうなのかわからないんですけれども、やはりよどむところが。

谷 口 渦ということになると、むしろストレスよりも剥離といいますか、内皮を削っていく、そういう力が強くなってきて、shear stress では説明がつかないのではないかという気がするのですけど。

齋 藤 かえって強くいきますところは、内皮細胞が非常に密になるといいましようか、きちんと守るといいましようか、そういうことが電顕などでは。

谷 口 確かにそうですね。例えば冠動脈でも分岐している分岐のところには起きないで、それより数ミリ下がったところに起きていますね。

長 尾 モデルによって、あるいはカルシウム拮抗薬の種類によって効き方がいろいろだとは思いますが、どなたか、一つの標本でもいいのですが系統的に脂溶性とか、どういう物性のものがどう効くとか、研究されている人はいないのでしょうか。

齋 藤 図の5のコレステロール合成に関して、一時やられましたペーパーがございまして。アセテートからコレステロール合成に関しまして。それに関しても幾つかの物性との関連がディスカッションされておりましたけれども、ある程度コレステロール合成でもラノステロールとか、

hydropobic になってきところに, hydropobic なサブスタンスは比較的効くということのディスカスがあったかと思いますが、しかしながら、それでも nifedipine の作用などは説明つかないということも書いてありまして、なかなか難しいところがあるようです。

阿 部 内膜の平滑筋の増殖抑制があると書いてあるんですけれども、この抑制のメカニズムの詳細はもう明白になっているのでしょうか。

齋 藤 それについては現在はないと思います。ただ、そうですね、全体でしか、血清でインダクションをかけて見ているという段階ですので、どこのプロセスというものの検討はなされていないと思います。

阿 部 平滑筋に対しての特異的な作用ということになるんですかね。それとも、あらゆる増殖能を持つような細胞に対しても同じように作用するのでしょうか。

齋 藤 ほかの細胞, ファイブログラストでも抑制があるということも報告されておるようですけれども。

阿 部 それに関してどういうふうなメカニズムで抑制がかかるかという事がわかっているのでしょうかね。

齋 藤 ちょっと私には。

阿 部 まだそこまではわかっていないのでしょうか。

齋 藤 恐らくあるかもしれませんが。ちょっと私にはよくわかりません。

山 脇 まとめの図を見せていただくと、かなり多岐にわたってカルシウム拮抗薬が動脈硬化の成因のプロセスを予防しているように思えますけれども、カルシウム拮抗薬以外にこれだけの多彩な予防効果を示す治療薬というのは現在他にどのようなものがあるのでしょうか。

齋 藤 動脈硬化症というのは、さっきも申し上げましたように、大変多彩なリスクからなってきました、現在の治療法は一つ一つのリスクに対して是正をしていくというやり方をしたいと思います。最近の治療の仕方としてもう一つ、動脈壁に作用する薬剤として何かないだろうかということとトライされているのが現状だと思います。

そういうような中では、コレステロール低下剤の一部には、血小板にも作用するし、マクロファー

ジにも作用するし、ある一部では増殖も抑制するというような、これはすべてを兼ね備えているかどうかわかりませんが、そういうような薬剤というのほかにあることはあると思います。

ただ、問題はそれは効果には強弱があって図で面的にあらわしてしまいますと平らになってしまっていて、それらが非常にバラ色のようになってしまいますけれども、ほかの薬剤でもやっぱりこんなことを目指されてやっているという点はあるだろうと思います。

安孫子 ほかの血圧降下剤でも同じようなことが認められるのでしょうか。カルシウム拮抗薬に特徴的な現象なのかどうか、その辺が一番聞きたいところです。

齋 藤 降圧剤としてということですね。

安孫子 そうですね。

齋 藤 ACE 阻害剤でも、例えば PTCA などを行った後も内膜の肥厚というのが起きてきますけれども、そういうことに対して効果があるという報告をされているのもありますので、カルシウム拮抗剤に、それだけが特異的であるということとはなかなか言えないんじゃないかと思います。

谷 口 ほかにございますか。

それでは、また後で質問があるかもしれませんが、それではカルシウム拮抗薬と精神疾患ということで、広島大学の山脇先生、お願いします。

山 脇 今までのお話に比べて私のお話しします精神疾患というのは症状の客観的評価が困難であるために病態研究がやりにくい面がありますし、適切な動物モデルが作成できていないのが現状です。

精神疾患の代表としては、精神分裂病や躁うつ病などがあげられますが、これらの治療薬はモノアミン仮説に基づいて開発されてきました。例えば精神分裂病では、ドーパミンの過剰が想定されているので、ドーパミンレセプターの遮断作用がハロペリドールなどの抗精神病薬の主な薬理機序として考えられてきました。

また、抗うつ薬の場合は、中枢のノルアドレナリンとか、セロトニン (5-HT) というモノアミンの異常が推定されて、imipramine などの三環系抗うつ薬はシナプスのニューロンからの取り込み阻害作用によりシナプス間隙のモノアミンを増加させることで抗うつ効果が発現されると考えられ

てきました。

このようなモノアミン仮説に基づいて数多くの抗精神病薬や抗うつ薬が開発されてきましたが、1950年代に登場した薬剤の効果をはるかに越えるという薬剤はまだないと言っても過言ではないと思います。

最近では、レセプター以後の情報伝達系の解明が進むにつれて、モノアミンレセプターについてもそのサブタイプごとの情報伝達機構が明らかにされています。その中でG蛋白とかカルシウムイオンなどが異ったレセプターの共通項として関与していることが興味深いと思われまます。

精神疾患の病態にも細胞内情報伝達機構の異常が想定されていますが、われわれは特に細胞内カルシウムに注目しておりまして、カルシウム拮抗薬が向精神作用を示すのではないかと考えています。

精神疾患とカルシウム拮抗薬の研究は緒についたばかりですので、それ程多くの研究があるわけではありません。その中では感情障害(躁うつ病)に関する研究が比較的精力的に行われています。先ほど言いましたように、感情障害はセロトニンとかノルアドレナリンのような、モノアミンの異常が推測されてきましたが、一方で、カルシウムと感情障害の関係を示唆した報告が、1920年代から既にありまして、血清カルシウムがうつ病や躁病で変化していることが報告されています。

最近では、細胞内の情報伝達系が明らかになるにつれて、細胞内カルシウムに注目した報告も幾つかあります。これは1980年代に入ってからですけれども、Dubovsky らのグループがカルシウム拮抗薬である verapamil が躁病に対して効くということを最初に報告しましたが、その後彼らは感情障害の患者の血小板のカルシウムを測定して、resting な状態のときのカルシウム濃度と、トロロンピンで刺激したときのカルシウム濃度を測定した結果を報告しています。感情障害には躁状態とうつ状態を繰り返す双極型と、うつ状態のみを繰り返す単極型がありますが、双極型の躁状態のときには resting で上昇しているけれども、うつ状態のときとか、単極型のうつ状態のときには変化がない。また、トロロンピンで刺激した場合の上昇反応は、双極型の場合は、躁状態でもうつ状態でもともに亢進しているというような報告をしてお

ります。さらに、彼らは双極型の患者さんの血小板だけでなくリンパ球においても同じ結果が得られたというような報告もしております。

我々は、これまで感情障害とセロトニンに関する研究を行ってまいりましたけれども、患者の生体サンプルから客観的な指標を見つけたいということで、血小板を用いてセロトニン₂ (5-HT₂) レセプター機能を調べています。血小板には 5-HT₂ レセプターが存在し、G蛋白を介してイノシトールリン脂質~カルシウム動員系と共役しているということがわかっておりまして、中枢のセロトニン神経と非常によく似ているので、そのモデルとして研究がされています。セロトニン刺激による血小板内カルシウム上昇反応を双極型、単極型の感情障害で調べましたところ、双極型で優位に上昇していることがわかりました。そういうことで、細胞内カルシウムと、感情障害の関係が何かありそうだということに我々は大変興味をもつようになりました。

一方、躁病の治療薬として広く使用されている。リチウムが1982年に Berridge らがイノシトールリン代謝に関与する酵素を特異的に阻害するというものを発見しまして、そのことが結果的に IP₃ を介した細胞内カルシウムを動員する系に対して影響を与えるということがわかりまして、非常にリチウムの薬理作用に細胞内カルシウムが関与していることが明らかになり、躁病とカルシウムの関連が強く推測されると思います。

過去に報告された、躁病に対するカルシウム拮抗薬の効果を文献的に調べてみますと、1982年から1992年までいろいろありますが、これはほとんどが verapamil に関するものでありまして、有効であるという報告が多く verapamil とリチウムがほぼ同等の効果を示したという報告、あるいはその他の躁病治療薬と同じ効果を示したというのがほとんどで、症例数もかなり多くきちんとした Placebo-controlled をやった報告もあります。

これに對しましてうつ病に関しては有効だという症例報告も一部ありますが、Placebo と余り変わらなかったという報告が多く、躁病に対してほどは効果がないようです。

一方、分裂病に対するカルシウム拮抗薬の効果は余り効いたという報告はありません。てんかんに関しては、モデル動物を使った動物実験でカル

シウム拮抗薬の抗けいれん作用を示した報告がいくつかあります。臨床でも幾つかてんかんに対するカルシウム拮抗薬の有効性を論じた報告があります。ですから、てんかんに関しては効くという報告が、動物実験、臨床ともにあります。不安神経症の一種である Panic disorder の Panic attack にカルシウム拮抗薬が有効であったという報告が1つだけあります。

それから、先ほど長尾先生のお話にもありましたが、アルツハイマー型の dementia に対しては、これはなぜか dihydropyridine 系が多いような気がします。nicardipine, nimodipine が有効であったという報告が幾つかあります。さらに、抗精神病薬の長期間の投与によって誘発される錐体外路性の副作用で遅発性ジスキネジアに対してカルシウム拮抗薬が効いたとか、あるいはパーキンソン症候群や小児科領域で注目されているチックを伴うジルドウラトウレット症候群に対しても効いたという報告があります。

これらの報告からしますとカルシウム拮抗薬には中枢作用があって精神疾患や神経疾患に対して有効性を示す可能性が十分考えられると思います。カルシウム拮抗薬の化学構造の基本骨格と有効であるとされる精神疾患の関係をみてみますと、大ざっぱに言って、dihydropyridine 系は、どうも錐体外路症状とか、てんかん、あるいは痴呆に対して有効であるという報告が多いことと、verapamil は感情障害の躁病、あるいは Panic disorder に対して有効であるということになるかと思えます。またメジャートランキライザーである pimozide だとか、thioridazine はドーパミンレセプター阻害薬として分裂病に使用されていますが、これらがカルシウム拮抗作用があるということは大変興味深いと思います。

今日はカルシウム拮抗薬の専門家の先生方に、ご意見をうかがい新しいタイプの向精神薬としてカルシウム拮抗薬が開発できるヒントがいただければ幸いに存じます。

谷 口 精神疾患においてカルシウム拮抗薬が使われている従来からの状況を説明していただき、そして最近の問題に触れていただき、またこれからの将来に対する精神科領域におけるカルシウム拮抗薬の展望について、幅広く話していただきました。

長 尾 80年代にカルシウム拮抗薬のバイディング実験ができるようになって、驚いたのは、我々は心臓血管系の薬だと思っていたのが、脳に結合部位が多いことです。どのカルシウム拮抗薬もそうなんです。

それで楽しみにしていたのですが、普通の生活状態には影響なくて、ある臨床症状によく効くとか、何か特徴はありますか。

山 脇 先程申しましたようにカルシウム拮抗薬が最も有効であると言われているのは躁病です。これは躁病のときですから、躁病といいますと、非常に気分がハイになって、多弁になって、hyper active でいろんなことにエネルギーになるわけですが、それがだんだん空回りしてきて、ひずみが起こって問題が起こるんですけれども、これが非常におさまっていく。これがなかなか理解しにくいと思うんですが、ベースラインは落としてないかと言われていると、もうベースラインということ以前に、すべての発動性とか、いろいろなものが亢進していますから、それが抑えられる。

これはお答えになるかどうかわからないんですが、例えば躁病に対しては、多弁、多動、意欲亢進などが認められますが、カルシウム拮抗薬はこれらの病的な症状を抑えるということで、決してほかの正常な精神機能まで抑制するようなことはないと思います。リチウムの場合も同様で、病的な部分のみを治していくということになります。もちろん副作用として好ましくない作用はどちらにもあるとは思いますが。

安孫子 そのリチウムの作用は非常におもしろいんで、リチウムも、コバルトだとか、ニッケルと同じような作用はないのでしょうか。

山 脇 リチウムによる細胞外からのカルシウム流入抑制作用については、はっきりと覚えておりませんが、いくつか報告があったように思います。しかし、それよりもリチウムが細胞内情報伝達系のイノシトールリン脂質代謝の酵素を特異的に阻害して、細胞内カルシウム貯蔵部位からのカルシウム流出を抑制する作用の方が注目されていると思います。

安孫子 特異的な酵素というとどれですか。

山 脇 イノシトールリン代謝脂質回転について簡単に説明しますと、レセプター刺激によって

ジアセリグリセロールと IP_3 が産生され、 IP_3 が細胞内カルシウムを動員します。 IP_3 はさらに IP_2 , IP_1 へと、分解されて再びイノシトールが産生されぐるぐると回転しています。リチウムは IP_1 がイノシトールへ変換される所のイノシトール 1リン酸フォスファターゼ活性を特異的に阻害することが知られており、イノシトールリン脂質代謝回転を測定するときの薬理的ツールとして使用されています。

谷口 躁病にリチウムまたはカルシウム拮抗薬を使いますと、効き方というのは両者とも大体同じようにあるのでしょうか。

山脇 今はご存じのように、GCP がありまして適応外の薬を使用することができませんので、高血圧を合併した躁病の人にはなるべく投与して見るようにしているんですけども、十分な症例はもっておりません。文献的にはリチウムとほぼ同等かむしろ速効性に作用することが報告されています。

ただ、心配なのは、それによって循環器系への影響が出てこないかなということですね。

安孫子 脳に行きやすいということからすると、フルナリジンが効くような気がしますけど。

山脇 フルナリジンは、不思議なことにつつを誘発するんですよ。パーキンソンも誘発するんですね。逆に言うと、これも中枢作用があるということを示しているのですが、方向性としては必ずしも好ましい方向にいていないもので、副作用として報告されています。

長尾 フルナリジンはTチャンネルに効くと言われていますが、フルナリジンのチャンネル遮断作用以外の用じゃないかと。

山脇 フルナリジンにはドーパミンレセプターの阻害作用がしりますので、この作用がパーキンソンニズムを誘発しているというふうに理解されております。

安孫子 分裂病にもフルナリジンは効くのでしょうか。

山脇 そうですね。ただ、これをドーパミンブロッカーとして利用するんだったら、メジャートランクライザーを使った方がはるかにブロック作用が強いので、わざわざそれを使うようなところまでいっておりませんけれども。

谷口 しかし、先ほど先生がおっしゃいまし

たけれども、リチウムというのは、最近いろいろ医学に応用されています。例えば心臓ペースメーカーの電池にもリチウムが使われている。もともとこれは1価の元素ですけれども、第I族に属します。リチウムから見て、リチウム、カリウム、ナトリウム、ルビジウムと、同じ族になりますね。ですから、物理化学的には非常にナトリウム、カリウムに似ているわけですね。ところが、実際に生体においては非常に違った作用を示しています。

山脇 本当に興味深いというか、精神科医にとってリチウムというのは、単純な1価の陽イオンなのに、複雑な精神症状に作用するのだから、精神疾患の解明のためのヒントが隠れていると思います。ですからその薬理機序を解明することで、重要な情報が得られると思います。

これまでの向精神薬もモノアミンなどに注目していましたが、意外とシンプルな作用点が共通してあることも考えられるのではないのでしょうか。ですからリチウムのようなシンプルな薬物はその共通項に作用すると考えられると思います。カルシウム拮抗薬もその共通項に作用する可能性があるので多彩な向精神作用を示すことが期待されます。

谷口 今まで先生が話しされたことは verapamil が多いですね。精神疾患にはほかのカルシウム拮抗薬というのは余り有効でないということがはっきりしているのか。それとも verapamil が一番古くからあるためか。どちらでしょうか。

山脇 私は後者の方だと思います。決してさまざまな種類をチャレンジされたんじゃないかと、やはり verapamil というのが非常にポピュラーなカルシウム拮抗薬であるし、比較的投与しやすく、安全性もそれなりに確認されているので多く試されたのだと思います。

谷口 将来的にはどうなのでしょうね。カルシウム拮抗薬の精神神経疾患に対する効果というものは。

山脇 これまでのカルシウム拮抗薬が血管あるいは心臓をターゲットにして、開発されてきましたので脳への移行性は無視されていたと思います。ですから、脳に移行しやすいカルシウム拮抗薬の開発とか、Nタイプとか、Pタイプのような中枢作用が報告されているカルシウム拮抗薬の開

発が可能となれば新しい展望が開けると思います。

安孫子 抗てんかん作用があるというのはどんなふうに説明されますか。

山 脇 てんかんの方は専門ではありませんので余り勉強してないんですけれども、これは電気生理学的に検討されていると思います。てんかんは症状が評価しやすいので研究はやりやすいのではないかと思います。

安孫子 抗てんかん作用であれば、動物実験することができそうですね。

山 脇 ええ、おそらく多くの研究成果がすでにあると思いますが。

谷 口 精神疾患の場合は、電位依存型の方が今後いいんでしょうか、カルシウム拮抗薬のタイプとしては、どうなんでしょうか。

山 脇 過去の報告を見ますと、電位依存型のカルシウム拮抗薬の報告しかありません。先ほどの長尾先生のお話でいくと、L型ではない方が中枢作用が期待されるのとことですが、臓器選択的に脳にいきやすいものを開発していけば、L型でも十分作用はあるんじゃないかなという期待は持っています。

長 尾 実験で、アルコールの退薬症候群に効いたという報告を時々見ますが。

山 脇 オピエートの退薬症候群の報告も随分ありまして、その他の薬物依存に関するカルシウム拮抗薬の報告は非常に多いんですね。

ですから、退薬症候群のメカニズムが、レセプターの変化が関与していると言われてはいますが、そういうところにもカルシウム拮抗薬は作用があるのではないのでしょうか。中枢神経系のカルシウムチャンネルの研究をもっと行う価値はあると思いますが。

長 尾 チャンネルがあるというのはわかっているのですけれどもね。

安孫子 構造がちょっと違うんですね。

山 脇 まだまだ研究されていないので、十分にわかっていないのではないのでしょうか。

谷 口 それでは、これで先生のお話は一応終わりにしたいと思います。

そうしますと、一応5時までで予定しておりますので、あと30分間、今まで討論が足りなかったようなところを先生方、それぞれ何かございましたら、出していただければと思います。

玉 置 先ほど最後の方で、私の腎臓の作用のところで話をさせてもらったんですけれども、どうもカルシウム拮抗剤に、腎機能保護作用があるようです。私どもは正常な腎臓に対する腎作用しかやっていませんので、詳しくないんですけれども、ここらは阿部先生の方がお得意なのかもわかりませんが、そういうふうなカルシウム拮抗剤の、そのカルシウム流入阻害以外の作用での肝臓保護とか、腎臓保護とか、あと動脈硬化の予防の方も一緒かも知れませんが、そこで最近わかっていることとか、情報、そういうのを教えていただければと思うんですけれども。

安孫子 非常にその辺は難しいところなんですけれども、いかがですか。阿部先生。

阿 部 そうですね、私もまだ文献は実際に調べていないんですけれども、腎保護作用について今現在検討されていると書かれているものを読みました。肝細胞とか、赤血球の膜とかへの作用を見ておきますと、恐らく腎の病態モデルで保護作用があってもおかしくないのではないかなというふうに思っています。

ちょっと興味深いですね。

安孫子 我々のところは心臓でカルシウム拮抗薬に虚血心筋保護作用があると思っていますが、それを発揮する濃度というのが、カルシウム拮抗作用を発揮する濃度よりもかなり高い濃度なんです。もしかしたらナトリウムチャンネルをブロックした結果、心筋保護作用が出たのかも知れません。

阿 部 そのときは先生、濃度依存性がかなり高濃度のところであるわけでしょうか。

安孫子 ありますね。

長 尾 非興奮性組織での作用は、電気生理を中心に進んできた薬ですので、まだよくわかっていないと思います。

谷 口 それと絡んでですけども、平滑筋がある臓器に対してカルシウム拮抗薬はどうでしょうか。例えば消化器だとか、気管支だとか、そういった方向への活用の仕方というのは将来どうなるのでしょうか。

長 尾 平滑筋は、私も例を一つ挙げてありますが、腸の動きを抑える薬を調べたら、dihydropyridine のチャンネル結合部位に特異的にくっつくのがわかったものもありますね。

その薬自体は循環系には影響なくて、腸にだけよく効くんですね。そういうのを探していくと、中枢にも作用があるものが出てくるかなと、興味を持って見えています。

谷口 何かほかにございませんでしょうか。

安孫子 なかなかおもしろいシンポジウムをしていただきまして、カルシウム拮抗薬の新しい面といたしましうか、あるいはこれからどういふふうな局面が開けていくのかということで、非常におもしろいシンポジウムを開いていただけたと思います。

腎臓もそうですし、それから脳の方もそうですし、赤血球とか、動脈硬化の問題、非常に新しい問題がたくさんありまして、これからそれに合ったような薬がもし開発されていけば、非常におもしろいだろうと思います。まだまだ研究は続くと思いますけれども、これからはカルシウム拮抗薬のバリエーションの時代になっていくのではないかと思います。

きょうはお忙しいところをどうもありがとうございました。