

SPⅢ-1 高血圧とカルシウム

Ca拮抗薬の開発史：化学と臨床をつなぐ薬理学から見た

柳澤 輝行

東北福祉大学 東北大学名誉教授

20180520, 9:00-9:30 みやこめっせ

第7回臨床高血圧フォーラム

伊藤 正明 会長

5月20日(日) 9:00-10:30 第1会場

高血圧とカルシウム

座長：大屋 祐輔 琉球大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・神経内科学講座

伊藤 正明 三重大学大学院医学系研究科 循環器・腎臓内科学

SPⅢ-1 Ca拮抗薬の開発史：化学と臨床をつなぐ薬理学から見た

柳澤 輝行

東北福祉大学 東北大学名誉教授

SPⅢ-2 血管トーン制御におけるCa²⁺シグナリング ～ Ca²⁺感受性制御を中心として～

伊藤 正明

三重大学大学院医学系研究科 循環器・腎臓内科学

SPⅢ-3 Ca拮抗薬の安定した降圧力とイベント抑制

大屋 祐輔

琉球大学 大学院 循環器・腎臓・神経内科学

SPⅢ-4 Ca拮抗薬サブクラスとその有用性

林 晃一¹、菅野 直希²、徳山 博文³、本間 康一郎⁴、坂巻 裕介¹、脇野 修³、横尾 隆²、
伊藤 裕³

¹ 東京歯科大学 内科学講座、² 東京慈恵会医科大学 腎臓高血圧内科、³ 慶應義塾大学 医学部 腎臓内分泌代謝内科、

⁴ 慶應義塾大学 医学部 救急医学講座

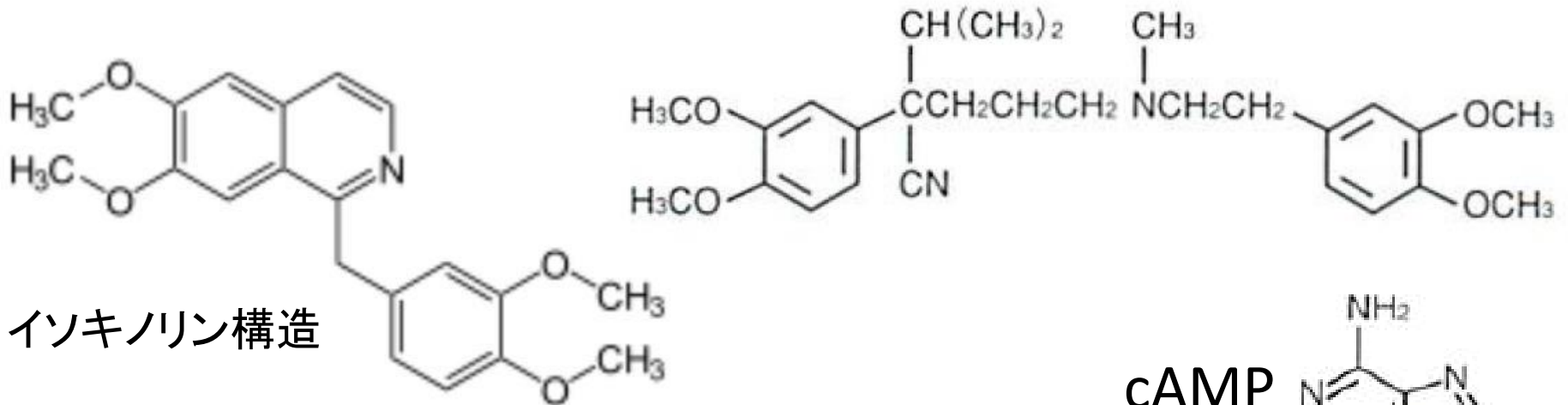
日本高血圧学会 COI 開示

東北福祉大学 柳澤輝行

演題発表に関連し、開示すべきCOI 関係にある
企業などはありません。

ベラパミル：PAA系

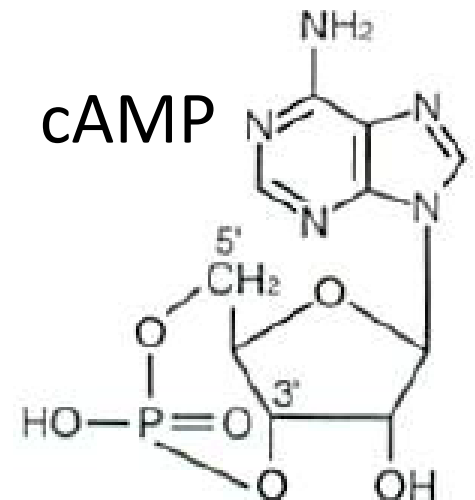
- ドイツのクノール社でアヘンアルカロイドのパパベリン（左）人工合成の副産物としてベラパミル（右）が発見された（1962年）。
- 翌年、抗狭心症薬として、日本で1965年に発売された。



イソキノリン構造

鎮痙薬：強力な平滑筋弛緩作用

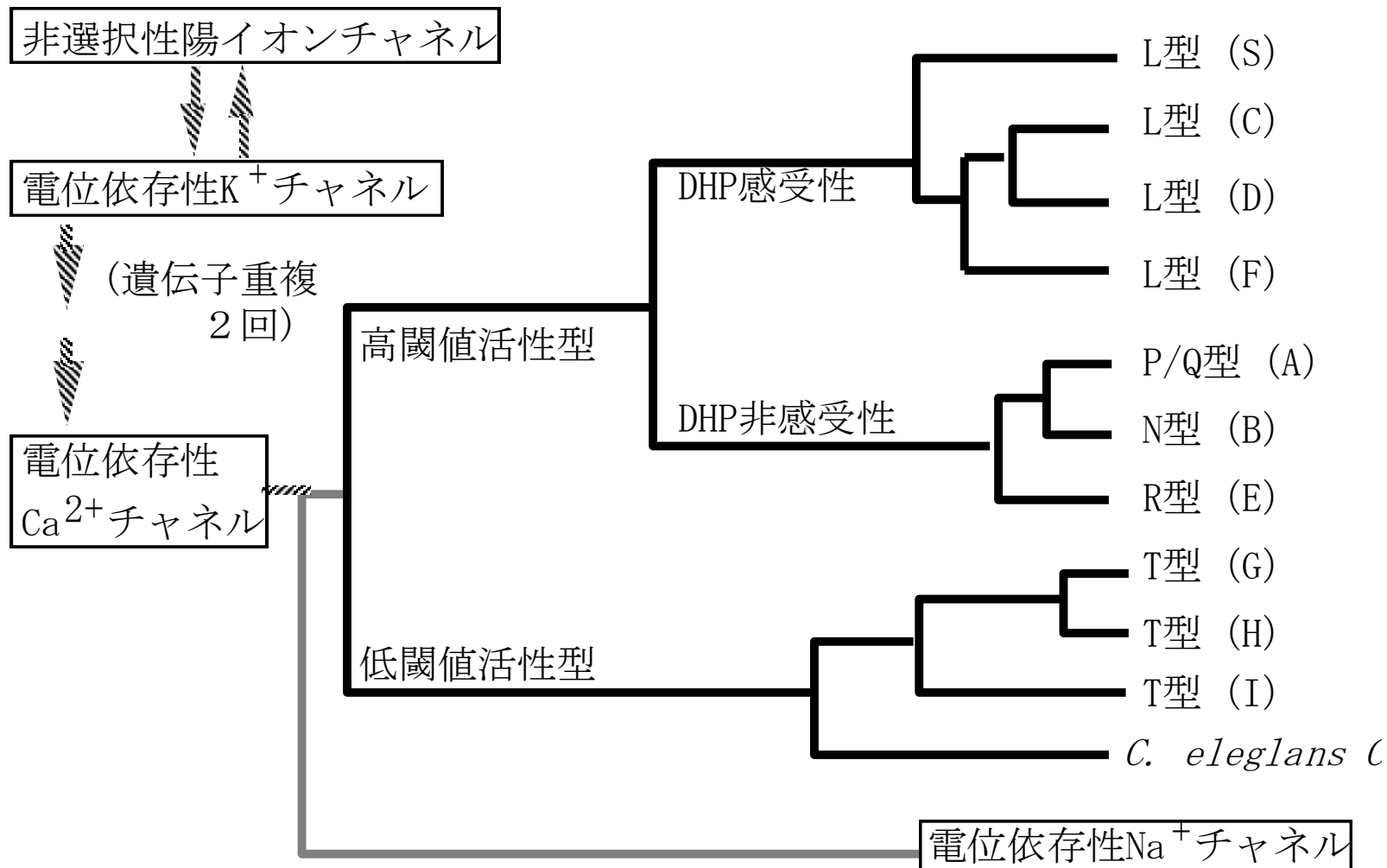
作用機序：Ca拮抗作用＋PDE阻害作用
ただし、バイオアベイラビリティが悪い。



Ca拮抗作用の発見; Ca²⁺ channels

- Ca²⁺ channelの存在と機能はまだ知られてはいなかった。
- Fleckensteinらは、ベラパミルの心筋収縮抑制作用は低Ca液の効果に似ていることから、Ca拮抗作用を持つと発表した。
- 「Ca antagonist、Ca拮抗薬」の概念が登場した(Z Kreislaufforsch 1967;56:716-44, 839-53.)。
- その後のCa²⁺ channelsに関する研究
 - Reuter H, Beeler GW. Science 1969;162:399-401.
 - Nowycky MC, Fox AP, Tsien RW. Nature. 1985;316:440-3.

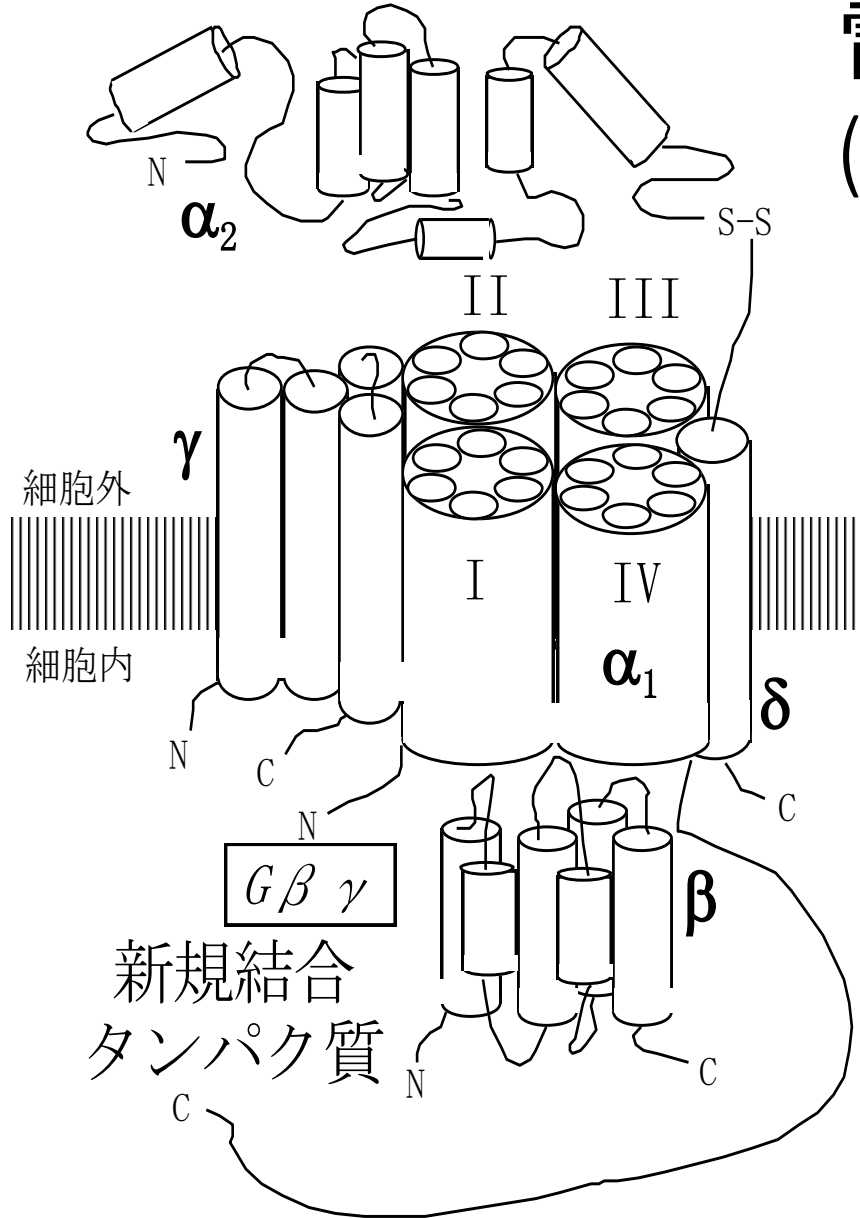
電位依存性Ca²⁺チャネルの分子進化系統樹



0 20 40 60 80 100

α_1 サブユニット相同性 (%) (CLUSTAL W)

ヘテロマルチマー 電位依存性Ca²⁺ channels ($\alpha_1/\beta/\alpha_2-\delta/\gamma$).

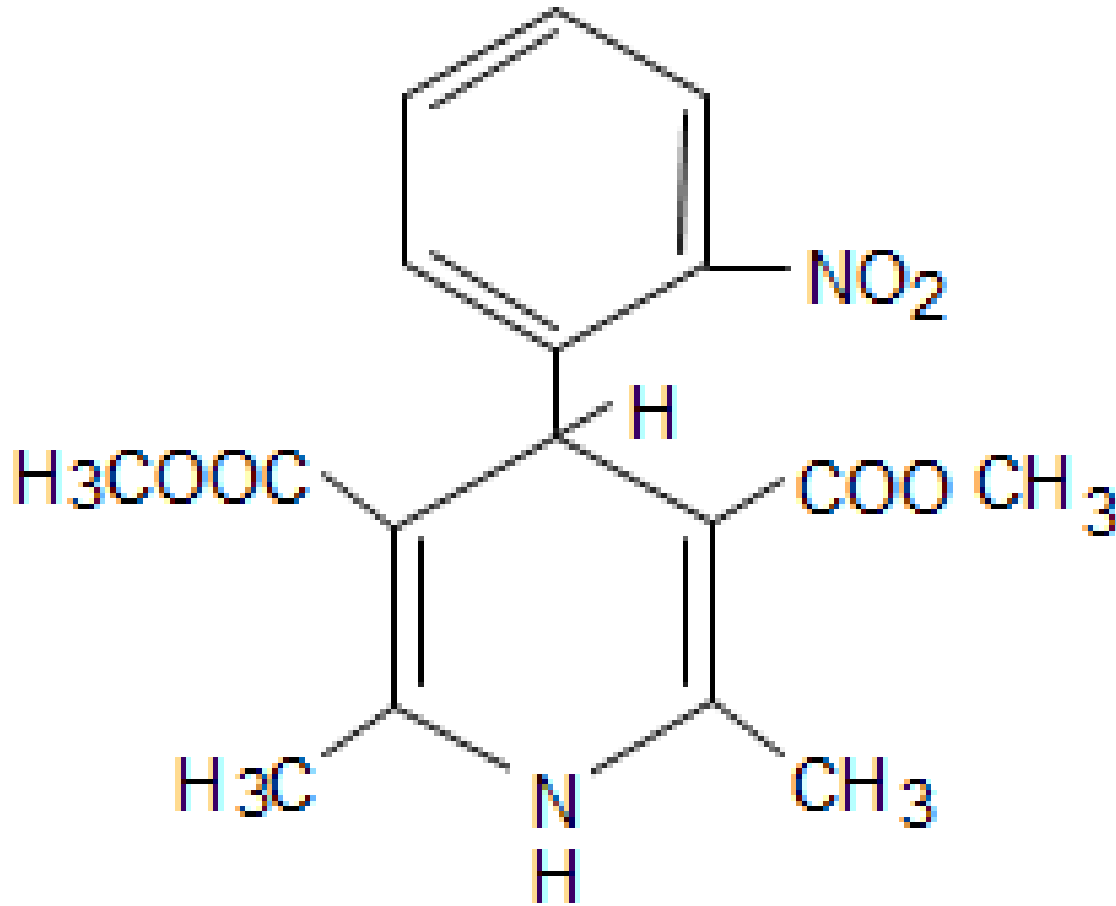


Ca²⁺チャネル α と β サブユニットのサブタイプの共役

骨格筋L型	α_1S	β_1
心筋	α_1C-a	β_2
血管平滑筋	α_1C-b	β_3
N型	α_1B	β_3
P/Q型	α_1A	β_4

ニフェジピン (Bay a 1040) : DHP系

- 1966年に研究の過
- 特許期間しようとし
- 1968年、片岡 (Kronebe循環器系六のもとに開発研究
- なお、Kro



ニフェジピン

の開発
した。
薬を開発
究者
駆使して、
橋本虎
全面的に
は1969年。

ニフェジピン (Bay a 1040) : DHP系

- 1966年にバイエルン社で、ジヒドロピリジン系薬の開発研究の過程で、ニフェジピン (Bay a 1040) が誕生した。
- 特許期間などの関係で企業内では他のDHP系薬を開発しようとした。
- 1968年、前者の製品化の夢が捨てられない研究者 (Kronebergら) が、東北大学で血液還流標本を駆使して、循環器系薬理学で目覚ましい業績をあげていた橋本虎六のもとに、Bay a 1040の原末をもって来日し、全面的に開発研究を依頼した。
- なお、KronebergがFleckenshteinに依頼したのは1969年。

東北大学医学部薬理学教室



橋本虎六先生
Methoxamine
Nifedipine

1911.3.2 ~ 1990.3.14

平 則夫先生
Ca拮抗薬の血管選択性
ニコランジル

1931.11.14

一九九六年（平成八年三月）
橋本虎六
「薬理学の回顧と展望」
非売品
発行者 大塚製薬株式会社
〒771-01 徳島市川内町加賀須野六三一〇
電話 〇八八六一六五―二二二六番代
印刷者 株式会社 アド井上
〒409-38 山梨県中巨摩郡田富町流通団地三―四―五
電話 〇五五二―七三―六一四―番

TOUR
東北大学機関リポジトリ

<http://hdl.handle.net/10097/62969>

学生時代(1972年～)に経験したイヌ腎動脈血流の自己調節実験

Ono H et al.: Abolition by calcium antagonists of the autoregulation of renal blood flow. Naunyn-Schmiedeb Arch Pharmacol. 1974;285:201-07.

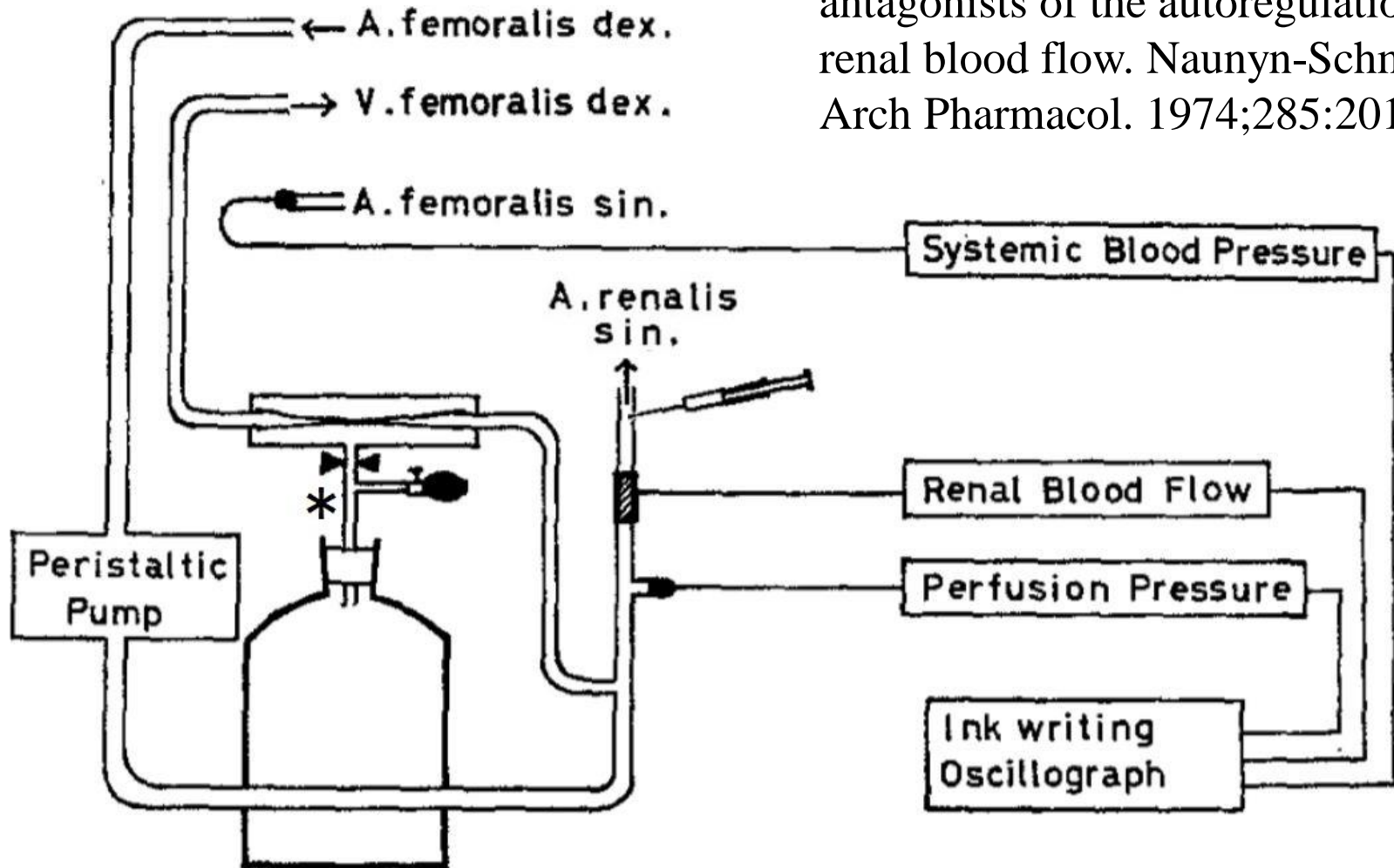


Fig.1. Schematic diagram of the perfusion system

腎動脈血流の自己調節

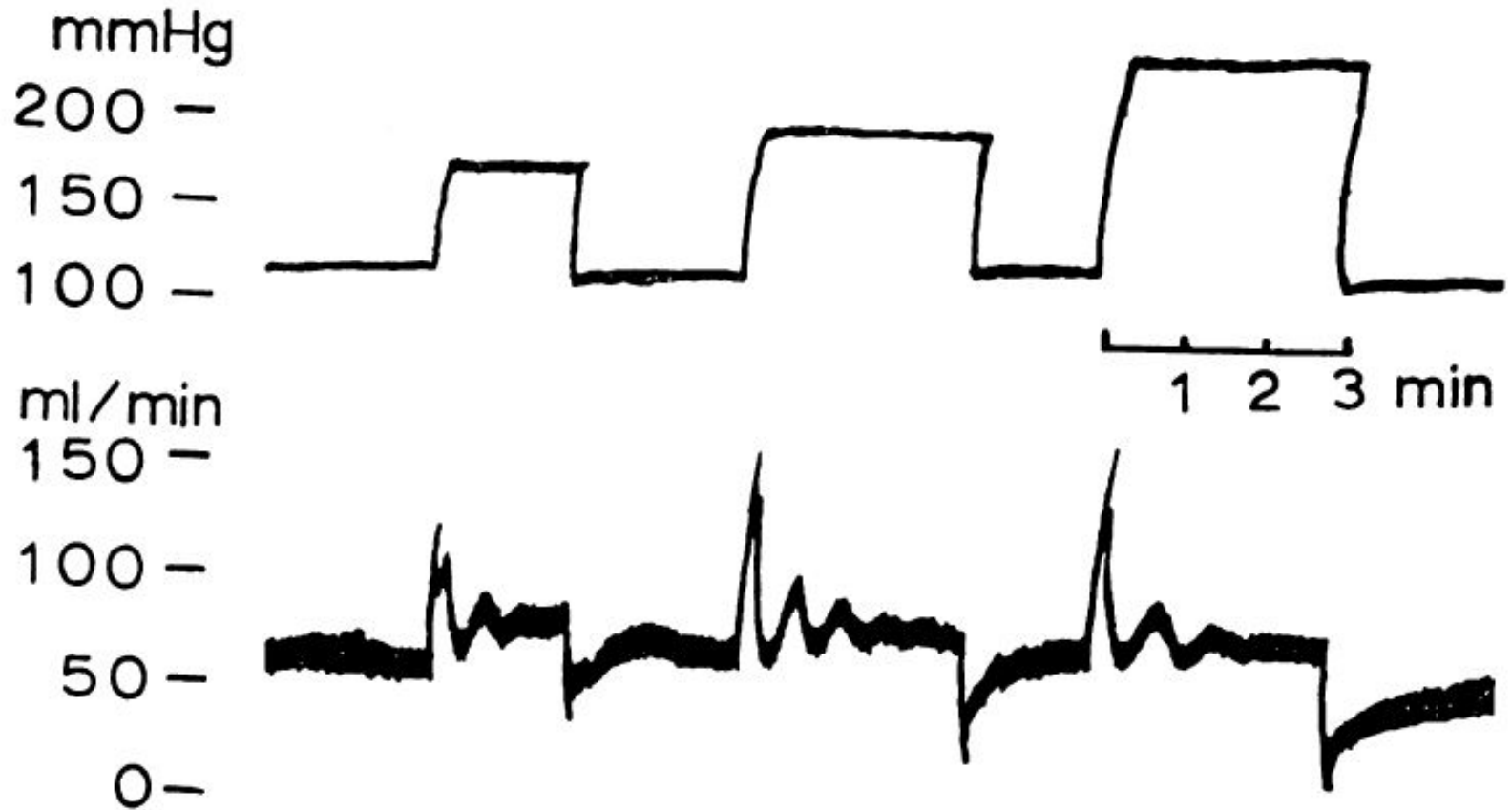


FIG. 2. One of the typical records of the autoregulatory response of the renal blood flow (lower curve) to sudden changes of the perfusion pressure (upper curve).

Ono, H. Inagaki, K. and Hashimoto, K.: A pharmacological approach to the nature of the autoregulation of the renal blood flow. Japan. J. Physiol., 16, 625-634, 1966.

日本の研究が先導したニフェジピン

- 1968年、極めて強力な冠血流増加作用が見いだされ、その後、血管選択性が極めて高い薬理効果が明らかにされた。
- 日本医大の木村栄一らの臨床成績が素晴らしく、ついにニフェジピンが1975年にドイツで、翌年には日本で発売され、
- 冠攣縮性を含め狭心症治療薬として高い評価を得てきた。
- 1972年、金沢医大の村上暎二により、強い降圧作用も実証され高血圧治療薬としての地位も確立した。

Nifedipine:
coronary dilator



» ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG «

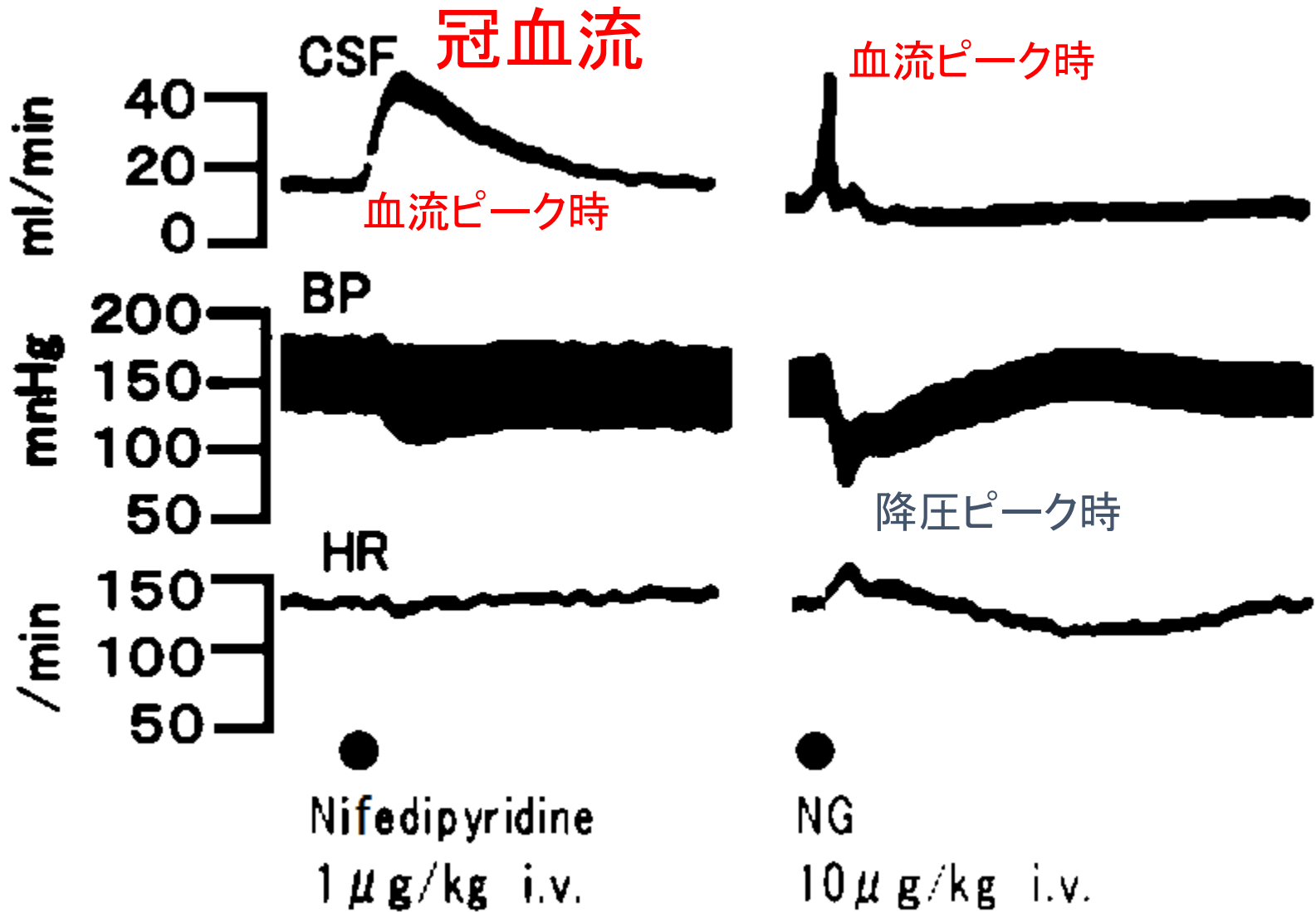
» DRUG RESEARCH «

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 22, 15—21 (1972)

Cardiohemodynamic Effects of BAY a 1040 in the Dog

Koroku Hashimoto, Norio Taira, Shigetoshi Chiba,
Keitaro Hashimoto Jr., Masao Endoh, Masaru Kokubun,
Hisako Kokubun, Toshihiko Iijima, Tomohiko Kimura,
Katsumi Kubota, and Katsunori Oguro

橋本虎六先生 nifedipine 1968年



冠動脈抵抗 Coronary resistance

Nifedipine

血流 (電流 I) 血流ピーク時

15ml/min 50ml/min

平均血圧 (電圧 V)

150mmHg 130mmHg

抵抗 ($R=V/I$)

150/15=10 130/50=2.6
(約1/4)

Nitroglycerin

血流ピーク時 降圧ピーク時

50ml/min 15ml/min

150mmHg 100mmHg

150/50=3.0 100/15=6.7

ニフェジピンは心拍出量を増加する

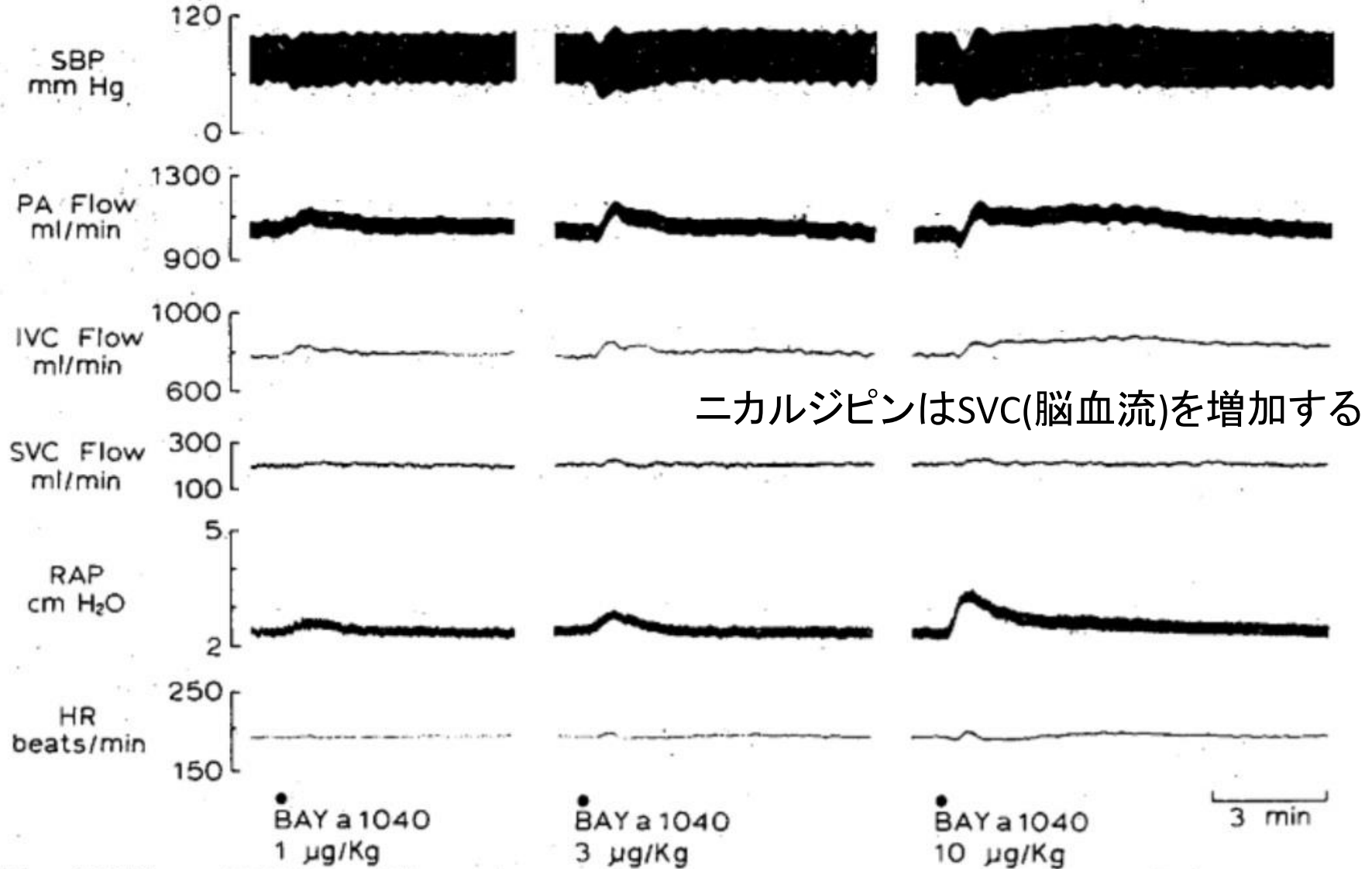
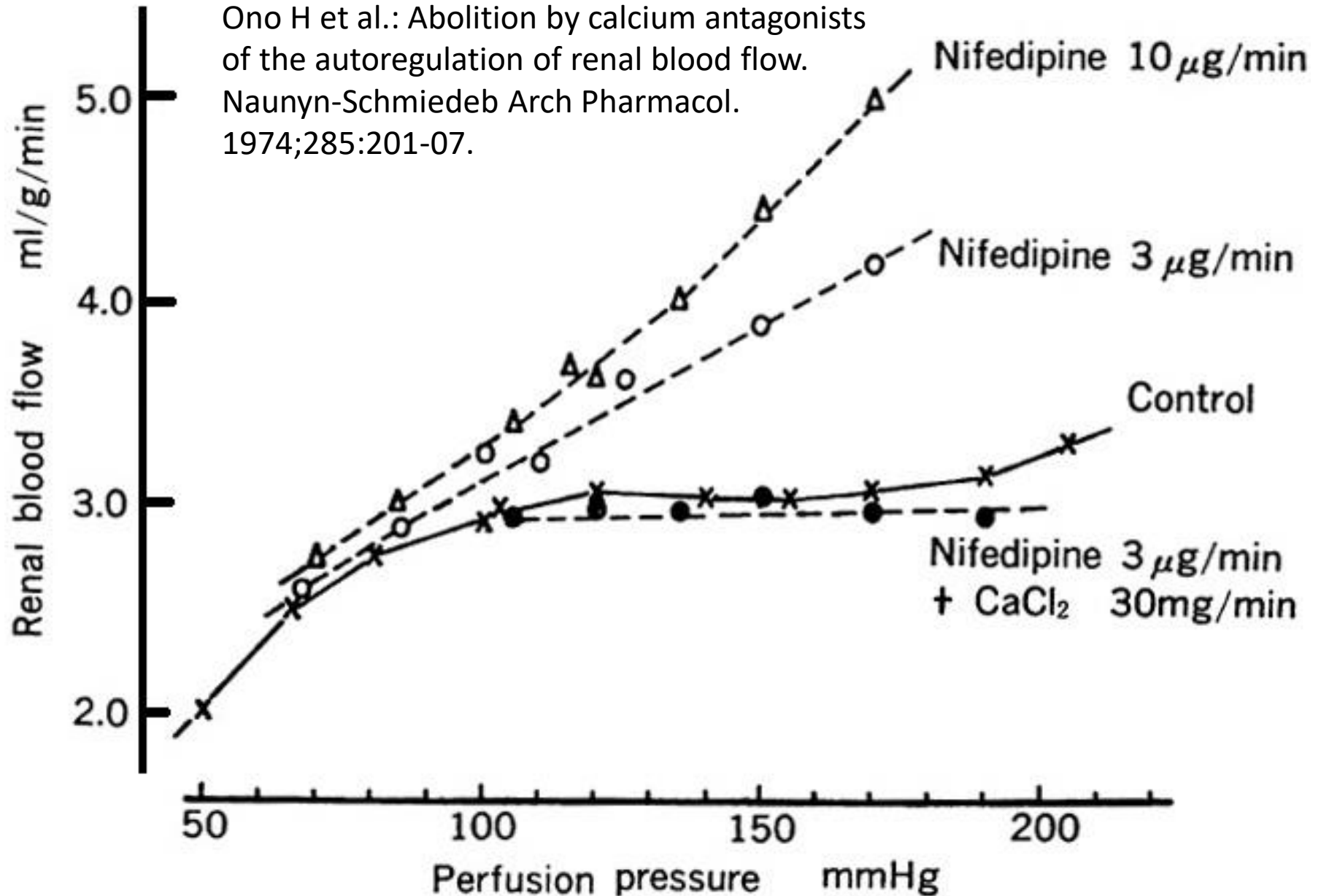


Fig. 4: Effect of BAY a 1040 on the total cardiac output, venous return, right atrial pressure and heart rate. **SBP:** systemic blood pressure; **PA Flow:** blood flow in the pulmonary artery; **IVC Flow:** blood flow in the inferior caval vein; **SVC Flow:** blood flow in the superior caval vein; **RAP:** right atrial pressure; **HR:** heart rate.

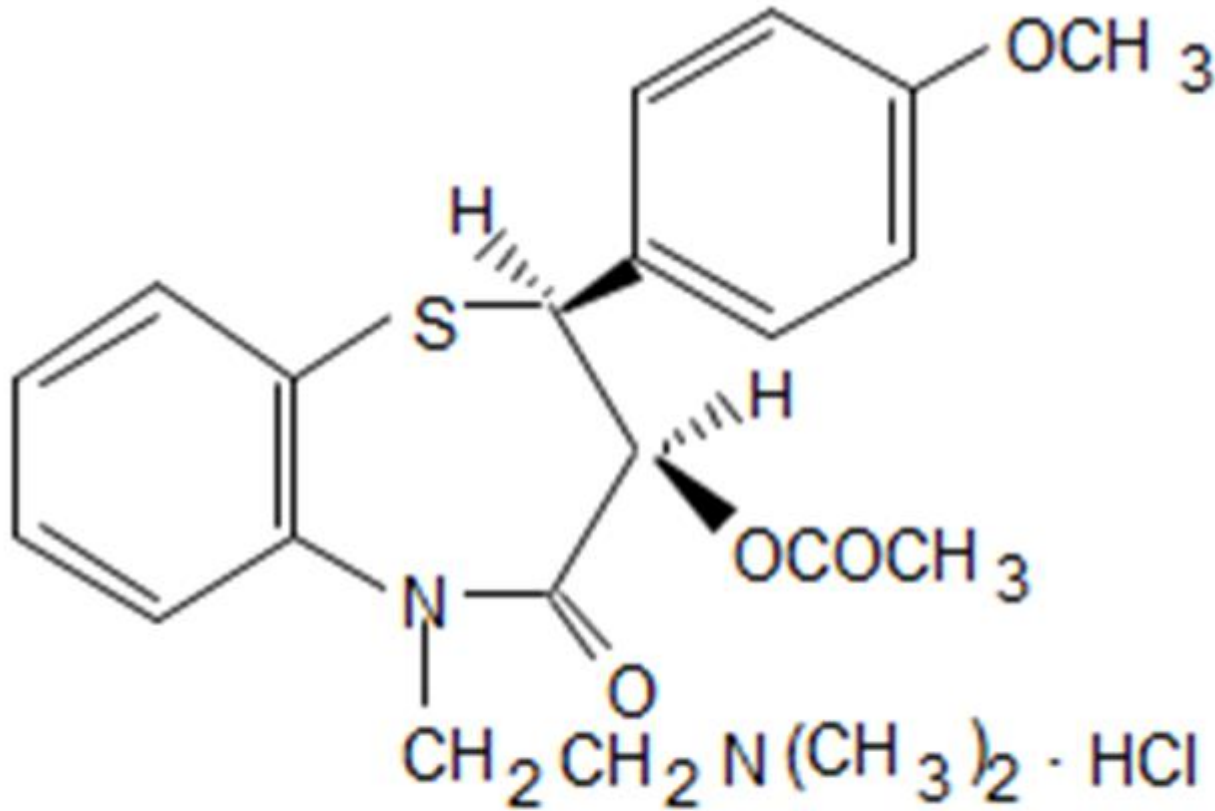
Ca拮抗薬は腎動脈血流自己調節を失わせる

Ono H et al.: Abolition by calcium antagonists of the autoregulation of renal blood flow.
Naunyn-Schmiedeb Arch Pharmacol.
1974;285:201-07.



ジルチアゼム：BDZ系

- ジル
ゾジ
中枢
- 田辺
定さ
- 平貝
選折
- 1974
- 泰江
治療



塩酸ジルチアゼム

ベン
たが、

が推
83-92.

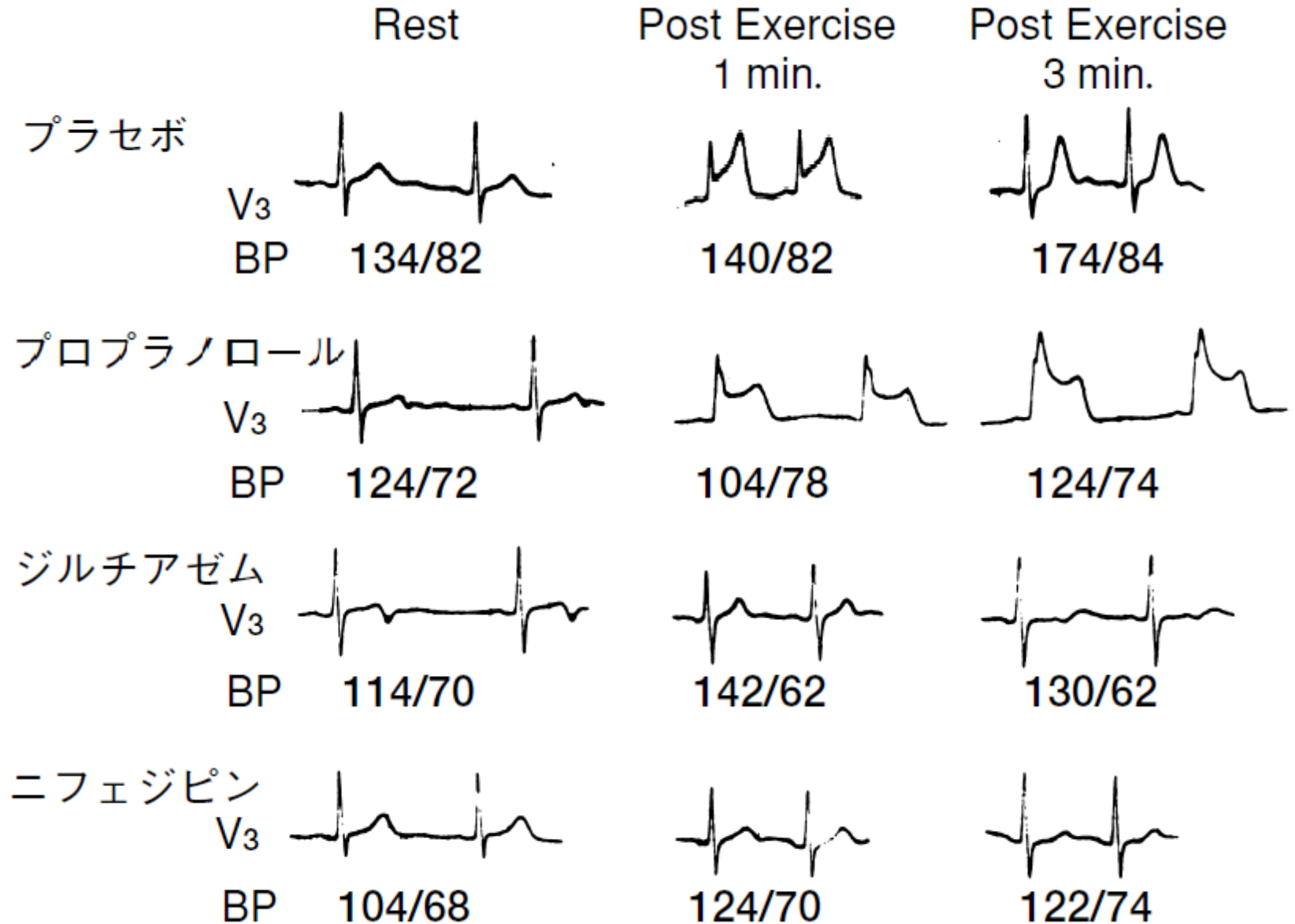
血管

心症

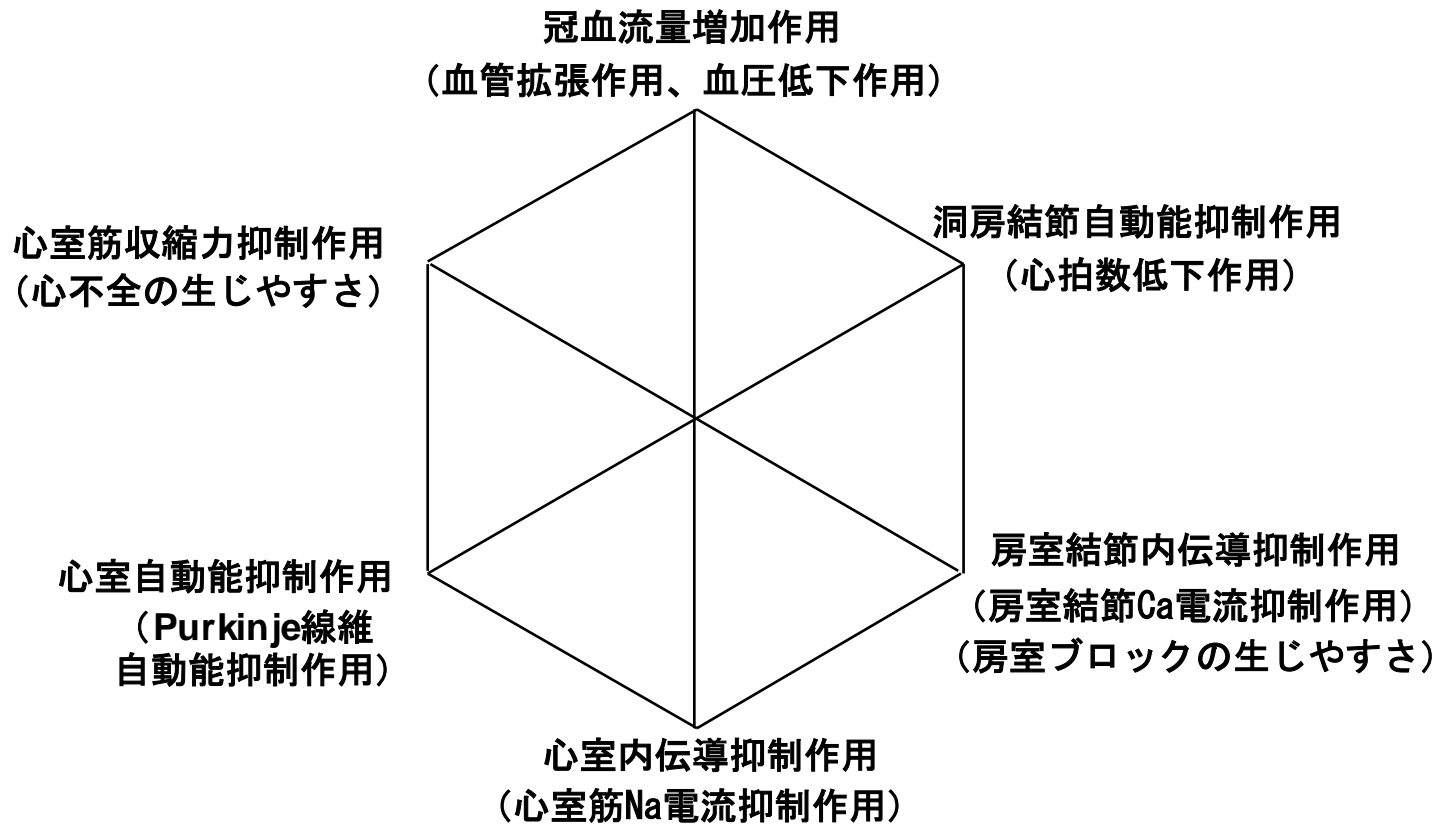
ジルチアゼム：BDZ系

- ジルチアゼムは、化学構造がベンゾチアゼピンであり、ベンゾジアゼピン類似作用を期待して田辺製薬で合成されたが、中枢効果はなかった。
- 田辺製薬（長尾、清本ら）の研究によりCa拮抗薬作用が推定された。Nakajima H et al. Jpn J Pharmacol 1975;25:383-92.
- 平則夫らの研究により、心筋Ca拮抗作用が証明され、血管選択性はないとされた。
- 1974年に狭心症治療薬として発売された。
- 泰江弘文の発表（1979年）などで冠攣縮性を含めた狭心症治療薬の地歩を確立した。

冠攣縮性狭心症 Vasospastic angina

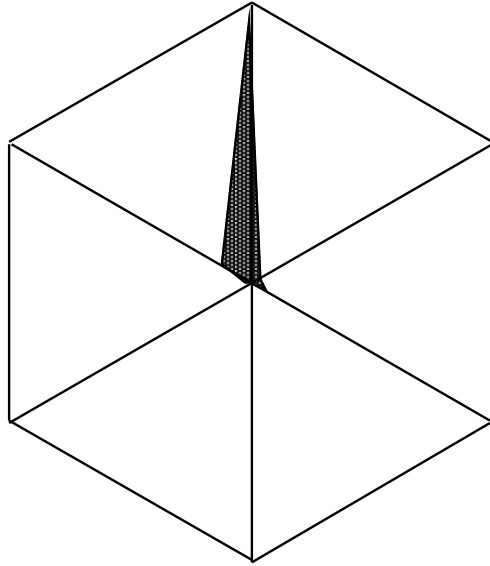


Ca拮抗薬の心血管作用プロフィール

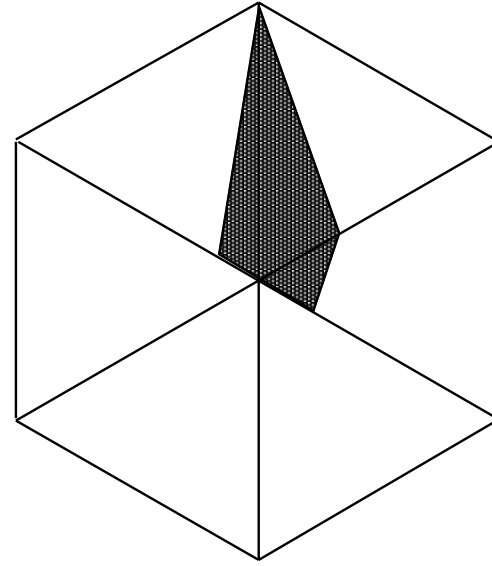


5種類のCa拮抗薬の冠血管拡張作用に対する洞房結節自動能抑制・房室結節内伝導抑制・心室内伝導抑制・心室自動能抑制・心室筋収縮力抑制作用の相対効力比(選択性)を示す。パターンが正六角形に近ければ、冠血管と5種類の心臓機能のいずれにもそのCa拮抗薬は選択性がないことを示す。逆に六角形の中心に近ければ近いほど、そのCa拮抗薬は問題にしている心臓機能に対してよりも、冠血管に選択性が高いことを示す。

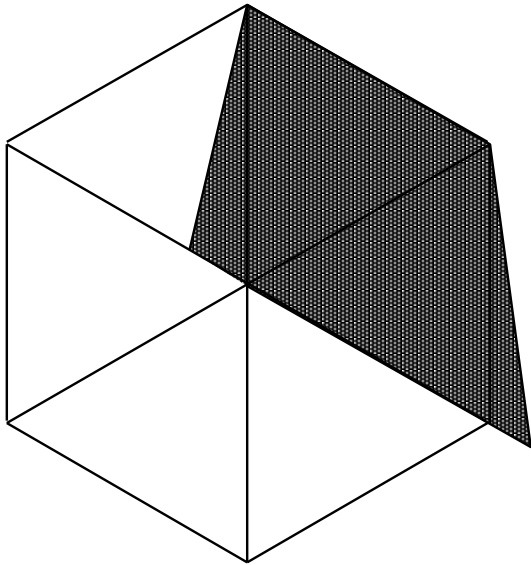
Ca拮抗薬の心血管作用プロフィール



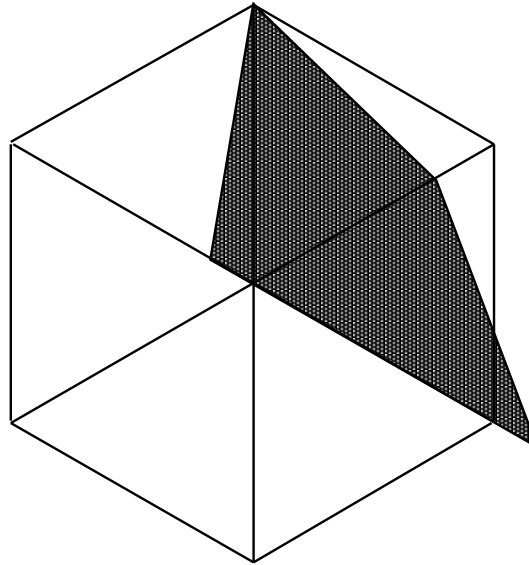
ニフェジピン



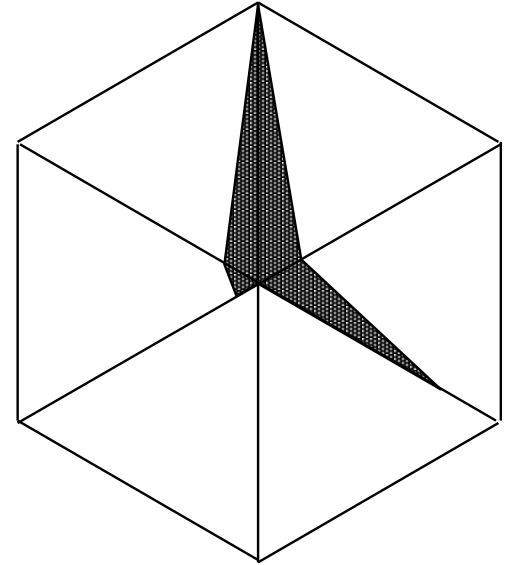
ニカルジピン



ベラパミル

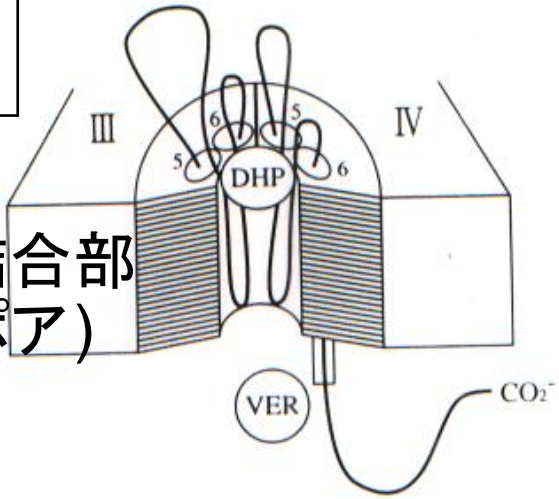


ジルチアゼム

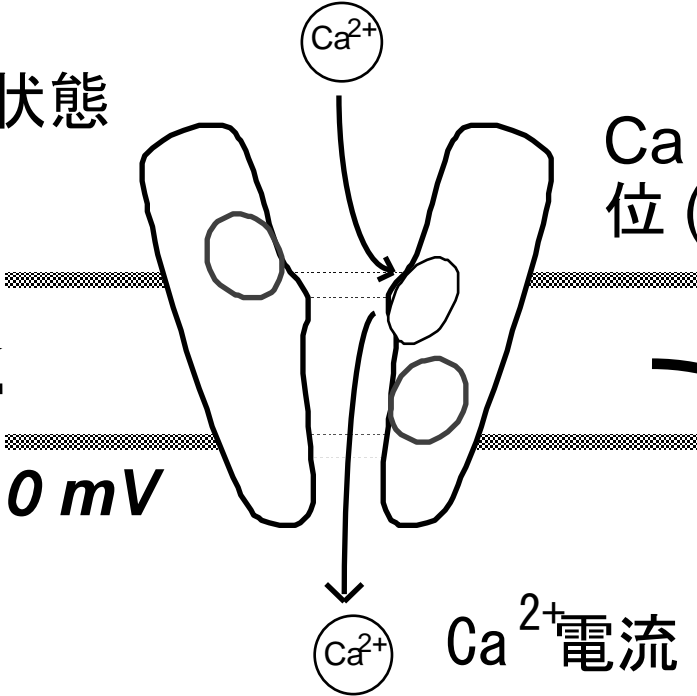


ベプリジル

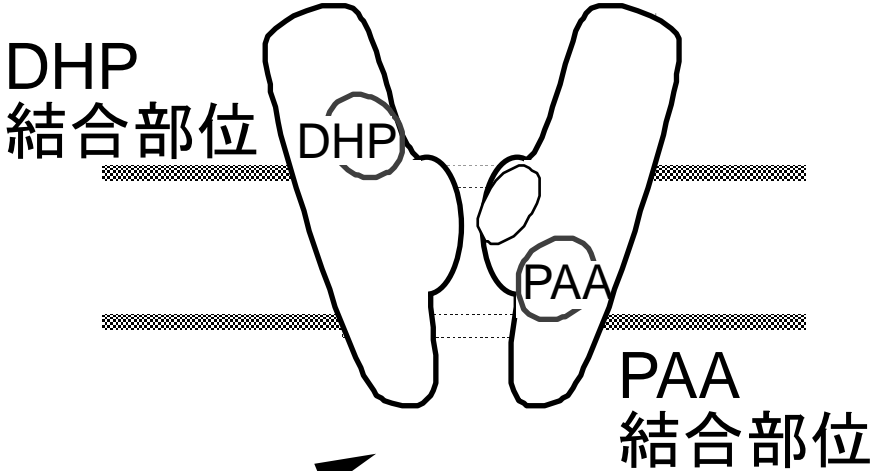
L型Ca²⁺チャンネルの3状態



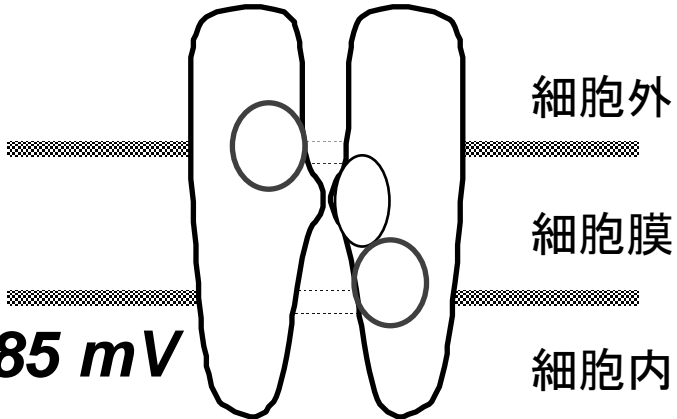
活性化(開)状態



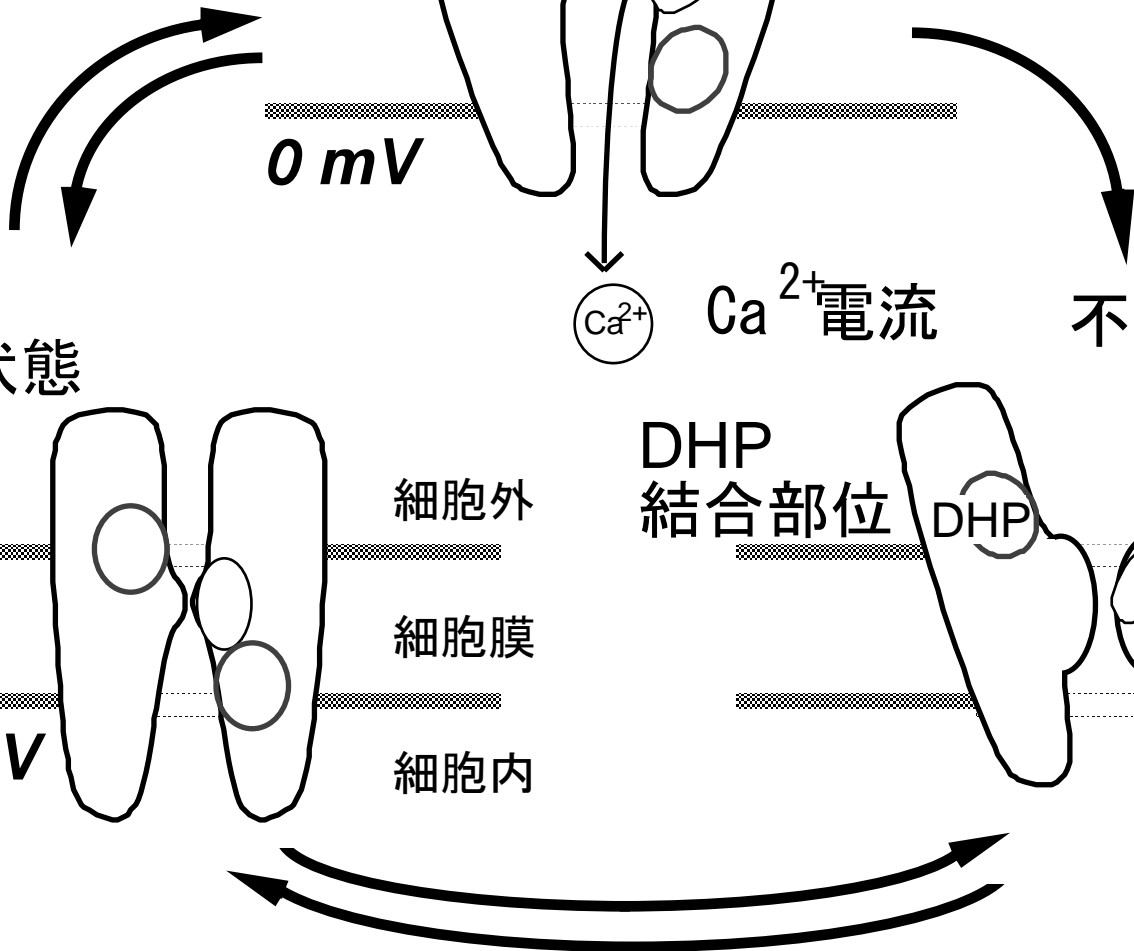
不活性化状態



静止状態

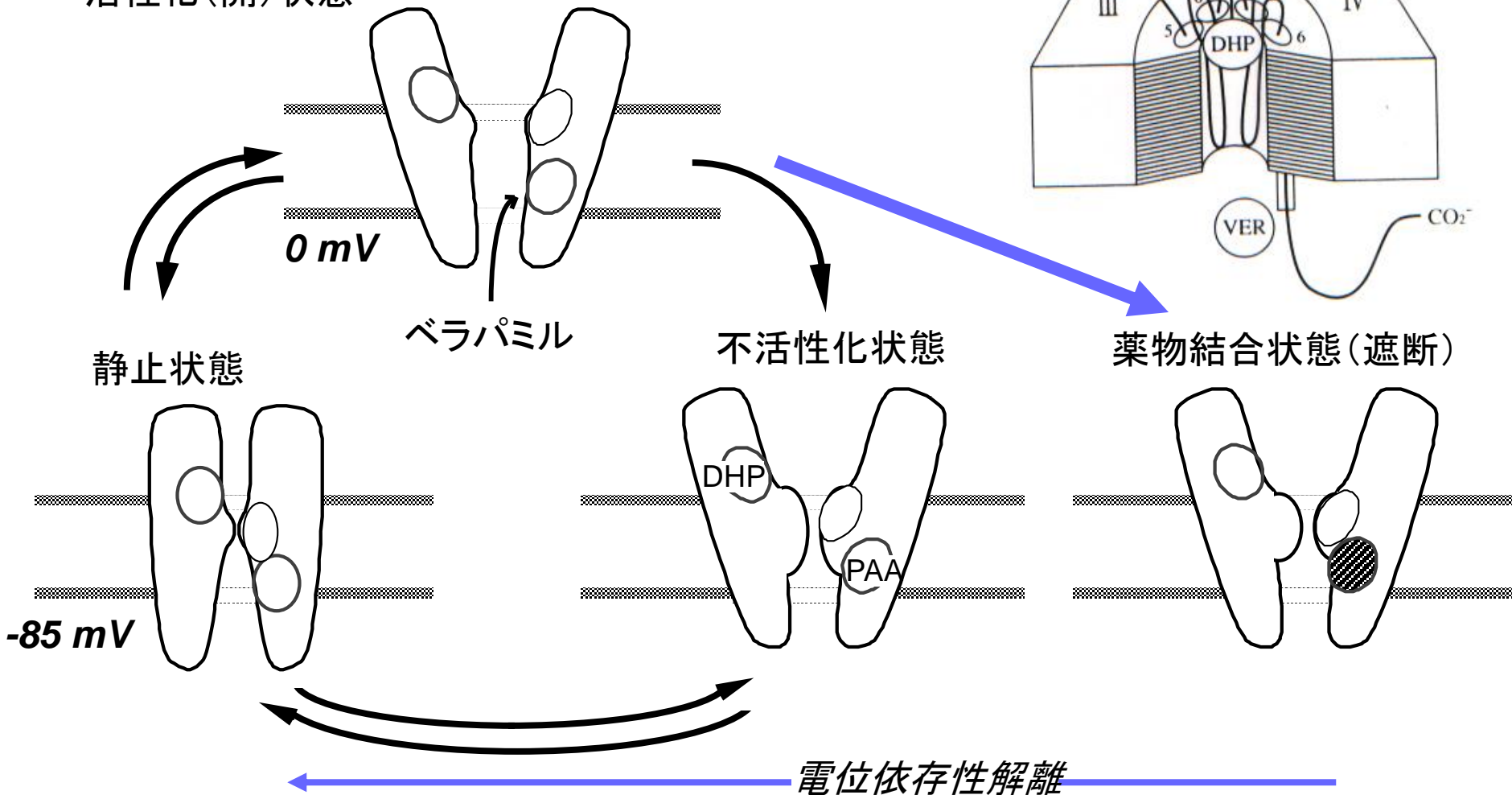


$V_m = -85\text{ mV}$



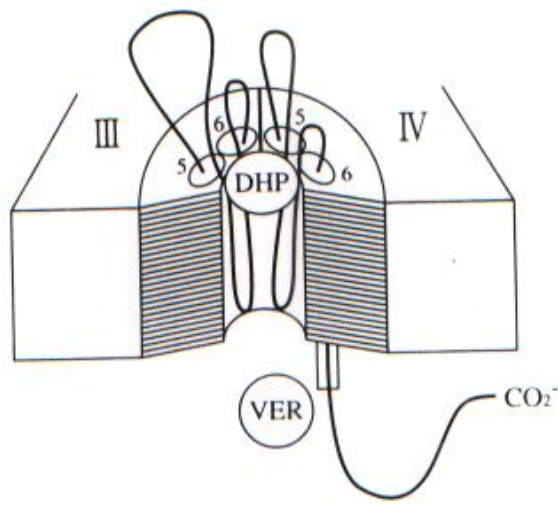
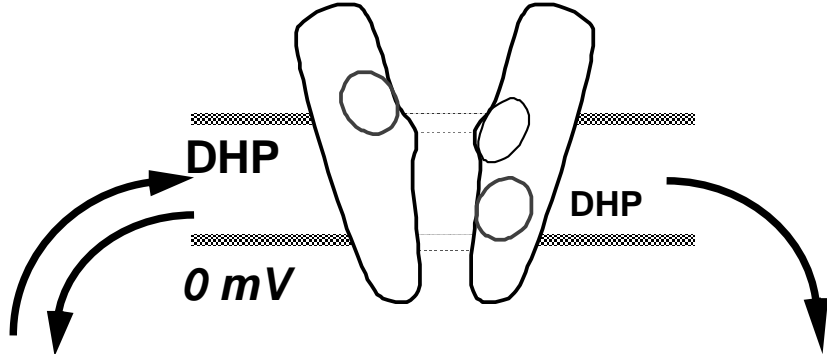
フェニルアルキルアミン（ベラパミル）による遮断様式

活性化(開)状態

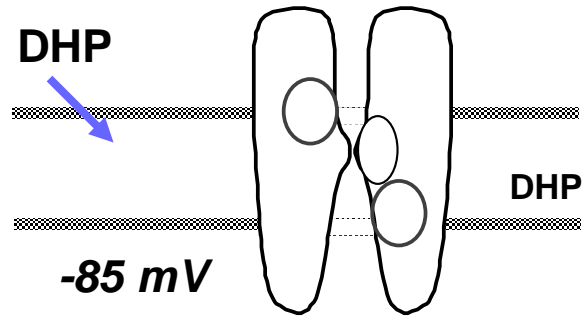


DHP系Ca拮抗薬による遮断様式

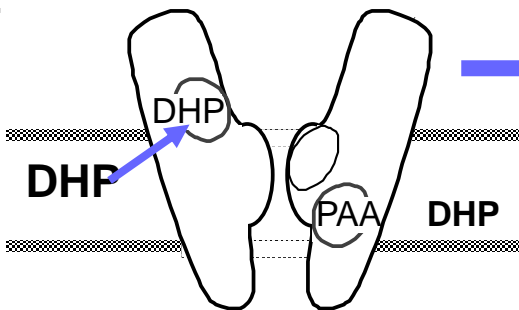
活性化(開)状態



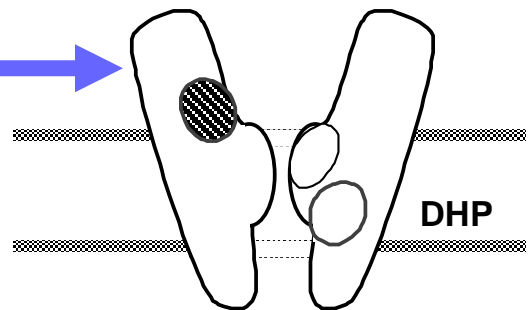
静止状態 DHP低親和性



不活性化状態



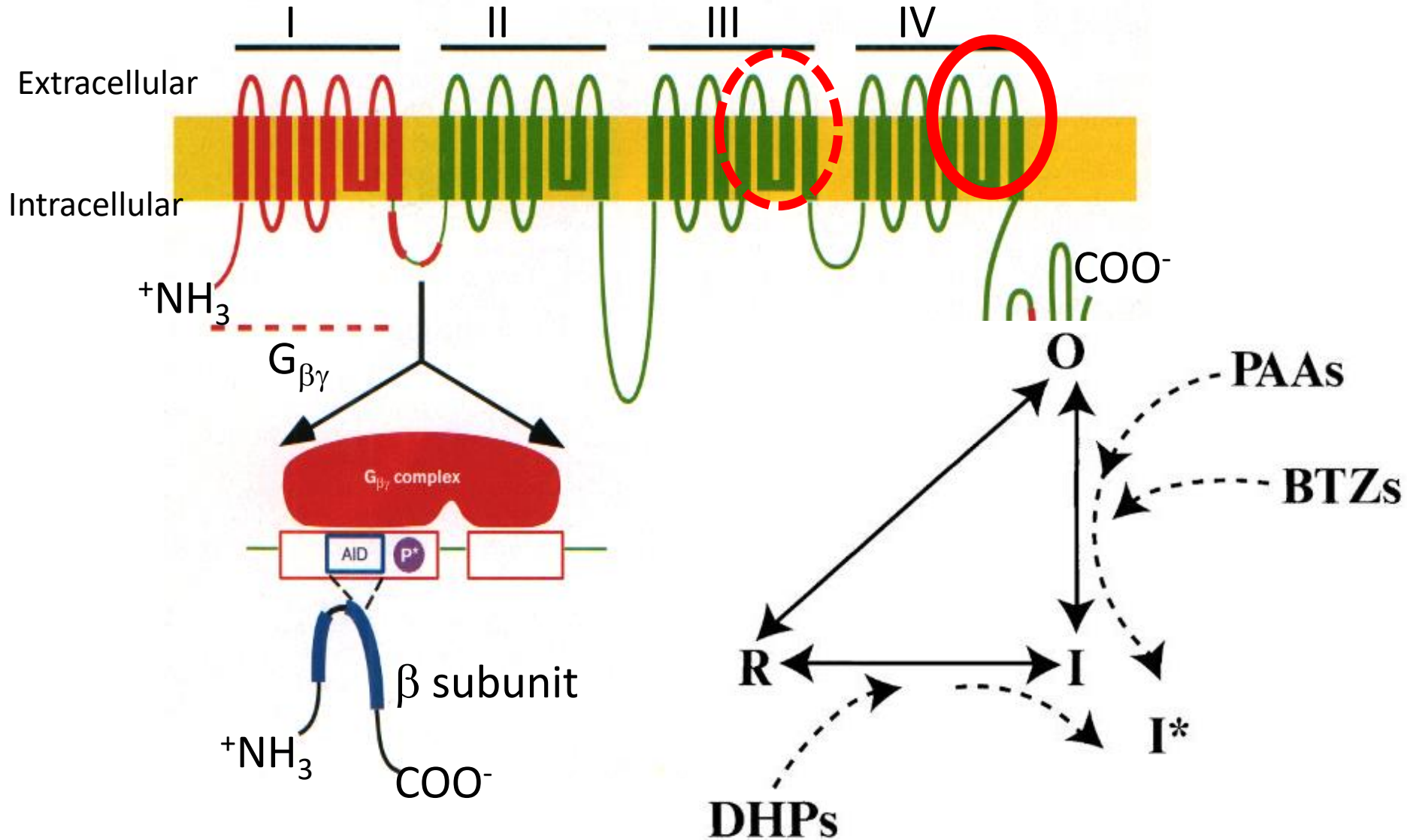
薬物結合状態(遮断)



DHP高親和性



Caチャネル構造とCa拮抗薬の結合部位



Ca拮抗薬の結合部位

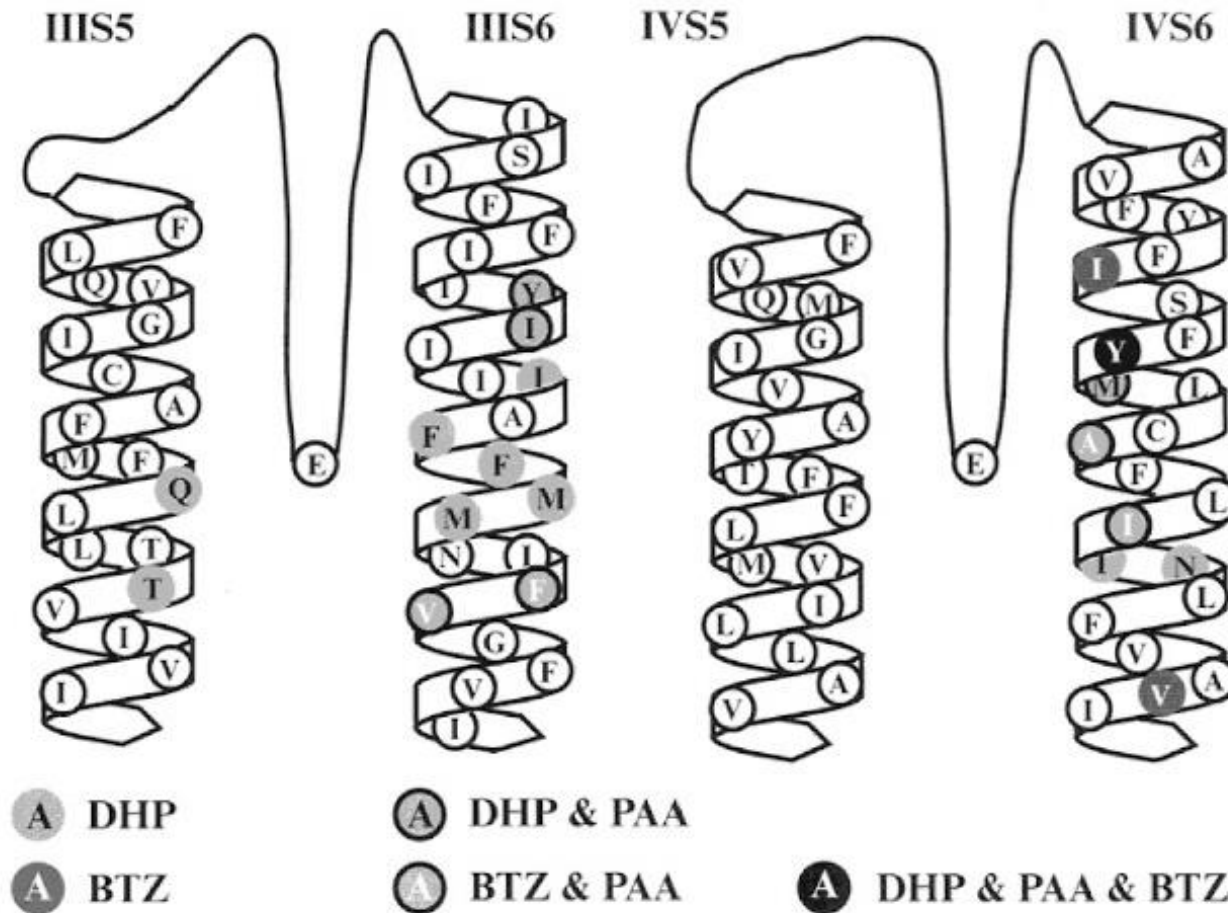
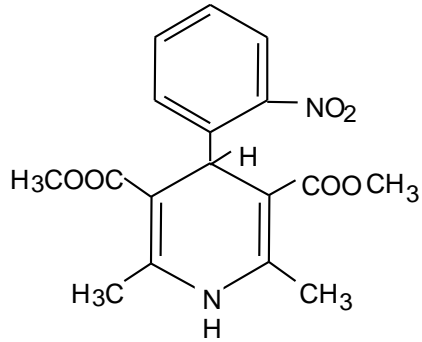


Fig.7. Amino acid residues that contribute to the formation of Ca²⁺ channel antagonist binding domain. The amino acid sequences and numbering of IIS5, IIS6, IVS5, and IVS6 are according to those of human cardiac α_{1C} subunit (Genebank accession number L04569)

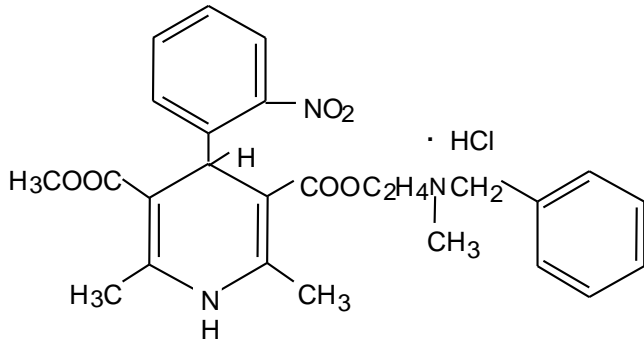
Adachi-Akaiiane S, Nagao T.

Ca²⁺ Channel antagonists and agonists. 2000 in (Handbook of Experimental Pharmacology)

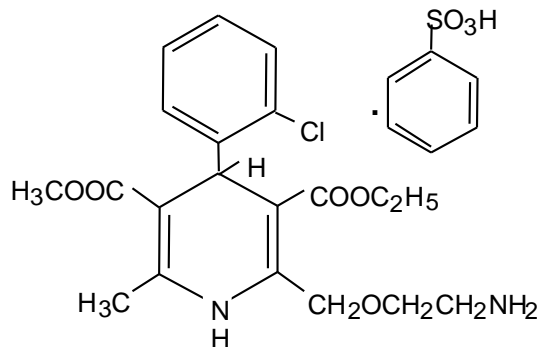
ジヒドロピリジン系



ニフェジピン

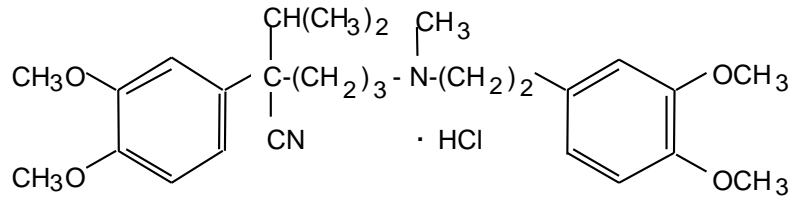


塩酸ニカルジピン



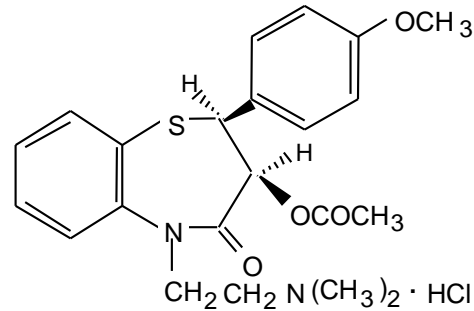
ベシル酸アムロジピン

フェニルアルキルアミン系



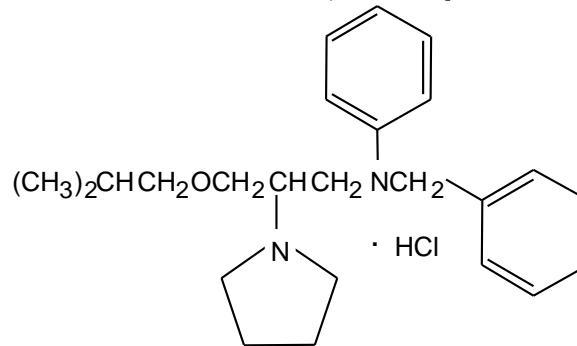
塩酸ベラパミル

ベンゾチアゼピン系



塩酸ジルチアゼム

ベンジルプロピラミン系



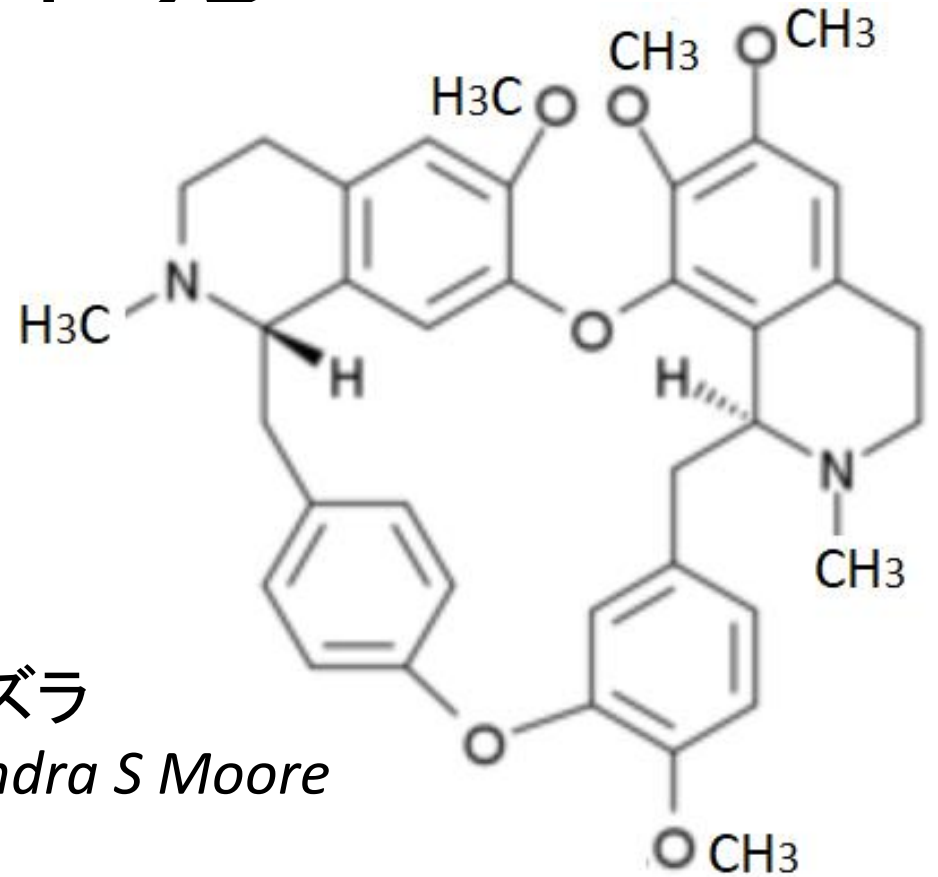
塩酸ペフリジル

Ca拮抗薬 の化学構造

イソキノリン系アルカロイドCa拮抗薬 パパベリン、テトランドリン



シマハスノハカズラ
Stephania tetrandra S Moore



Ca拮抗薬 Ca antagonists

Ca²⁺ channel blockers (CCB)

- 主要3種類 + その他

DHP ; BTZ ; PAA

- 血管選択性 vascular selectivity

高血圧 ; 狭心症 ; 不整脈

- L型以外のCa拮抗薬、CCBの使い分け。

参考イト 機関リポジトリ TOUR

- 柳澤 輝行, 布木 和夫, 村上 学 Ca拮抗薬の分類と作用機序: Ca拮抗薬の分子薬理学. 循環器病の薬物療法, 132-143 (1998-12-01)
<http://hdl.handle.net/10097/40211>
- 柳澤 輝行, 増宮 晴子, 渡邊 春男 電位依存性Ca²⁺チャネルの分子薬理学とCa拮抗薬の差異化
循環器病の薬物療法, 188-199 (2006-01)
<http://hdl.handle.net/10097/40208>

東北大学百周年事業



ご静聴
ありがとうございました。

講義



東北大学

第7回

Journal of Hypertension
2018 in Kyoto
臨床高血圧
フォーラム

臓器障害抑制を
目指す高血圧治療ネットワーク
～高齢者に向けて～

