

シルニジピンの適応拡大を指向した新規薬理作用の 機序解析

石川, 達也

<https://doi.org/10.15017/1654820>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（創薬科学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

論文審査の結果の要旨

博士論文題名：シルニジピンの適応拡大を指向した新規薬理作用の機序解析

論文提出者：石川達也

既存薬を全く別の疾患に対する治療薬として開発する取り組みは、開発の期間・コストの削減が期待できることから、「エコファーマ」として推奨されている。シルニジピンは高血圧の治療薬として用いられているジヒドロピリジン系 Ca^{2+} 拮抗薬の一つであり、電位依存性 L 型 Ca^{2+} チャネルだけでなく交感神経終末の N 型 Ca^{2+} チャネルも抑制することで降圧作用に伴う反射性頻脈を抑えることが可能な長時間作用型 Ca^{2+} 拮抗薬として知られている。シルニジピンは様々な多面的効果をもつことが過去に報告されており、高血圧以外の疾患への適応拡大の可能性が示されている。石川氏は、高血圧症および高血圧症以外の疾患モデルマウスを用いてシルニジピンの適応拡大を視野に入れた基礎研究に着手し、2つの新たな知見を得た。

シルニジピンのN型 Ca^{2+} チャネル阻害によるアンジオテンシン II 誘発性血管内皮障害の抑制

Ca^{2+} 拮抗薬シルニジピンは、L型 Ca^{2+} チャネルだけでなく、N型 Ca^{2+} チャネルも遮断する。本論文では、野生型マウスとN型 Ca^{2+} チャネル α サブユニット欠損マウスを用いた検討により、シルニジピンがアンジオテンシン (Ang) II 誘発性の血管内皮障害をN型 Ca^{2+} チャネルの阻害を介して抑制することを明らかにした。野生型マウスにおいて、シルニジピンはAng II 刺激による心臓および腎重量の増加をアムロジピンより抑制していた。一方、N型 Ca^{2+} チャネル欠損マウスでは、シルニジピンとアムロジピンは同程度に抑制していたことから、N型 Ca^{2+} チャネル阻害作用が加わることで、心・腎の重量増加の抑制作用がより強まることが示唆された。シルニジピンによる血管内皮障害の抑制メカニズムをウシ大動脈内皮細胞を用いて検討したところ、N型 Ca^{2+} チャネルを介した細胞内 Ca^{2+} 流入が内皮細胞における活性酸素生成に関与することが明らかとなった。以上の結果から、N型 Ca^{2+} チャネル阻害作用はシルニジピンによる血管内皮保護作用の一部を担う可能性が示された。

シルニジピンのミトコンドリア GTP 結合タンパク質 Drp1 重合阻害による心不全改善効果

心筋梗塞モデルマウスを用いて心筋梗塞後心不全の原因となる心筋早期老化のメカニズムを調べたところ、その早期老化の前段階において、低酸素誘導因子の発現増加を伴うミトコンドリアの過剰分裂が誘導されていることに気づいた。梗塞部周辺領域では Drp1 が非梗塞心臓のそれと比べて顕著に活性化しており、これと相関して老化陽性細胞数の有意な増加が観察された。再酸素化後の老化心筋細胞では、ATP 消費能の低下に伴い細胞内 ATP 量の増加が観察された。再酸素化後の心筋細胞内 ATP 蓄積を老化の指標として、これを抑制する既承認薬を探索した結果、様々な循環器疾患治療薬の中でシルニジピンだけが Drp1 を介したミトコンドリア分裂を抑制することを見出した。シルニジピンは N 型 Ca^{2+} チャネル阻害に関係なく、心筋梗塞後の心機能低下を有意に抑制した。以上の結果は、シルニジピンが Drp1 活性化抑制という全く新しい作用機序を介して慢性心不全を改善することを強く示唆している。

以上の成果は、高血圧治療薬シルニジピンが従来の Ca^{2+} 拮抗作用とは異なる新しい機構 (Drp1 阻害) を介して心不全治療薬に適応できる可能性を示す極めて画期的な知見であり、博士 (創薬科学) の学位を取得するにふさわしいと判断した。