

氏 名（本籍）	齋 藤 敬 司 （福島県）
学 位 の 種 類	博士（獣医学）
学 位 記 番 号	獣医博乙第44号
学 位 授 与 年 月 日	平成13年3月13日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 題 目	狭心症治療薬 Nicorandil の $K_{ATP}$ Channel開口作用に関する研究
審 査 委 員	主査 岩 手 大 学 教 授 原 茂 雄 副査 帯広畜産大学 教 授 西 村 昌 数 副査 岩 手 大 学 教 授 小 林 晴 男 副査 東京農工大学 教 授 山 根 義 久 副査 岐 阜 大 学 教 授 小 森 成 一 副査 岐 阜 大 学 教 授 武 脇 義

### 論 文 の 内 容 の 要 旨

Nicorandilは有機硝酸薬に類似し、血管平滑筋の細胞内のcyclic GMP (cGMP) 産生増加 (NO作用) を介して血管平滑筋を弛緩させる作用と、血管平滑筋細胞膜のカリウムイオン ( $K^+$ ) の透過性を亢進し (ATP-sensitive  $K^+$  Channel 開口作用：以後 $K_{ATP}$  Channel 開口作用)、膜を過分極させる二つの作用を持った狭心症治療薬である。

本研究は、麻酔下ラットを用い、 $K_{ATP}$  Channel 開口作用を持つ生体内血管拡張物質の相互作用に関する研究を基礎に、Nicorandil の $K_{ATP}$  Channel 開口作用および生体内血管拡張物質との相互関係を明らかにすることを目的に行った。

I. 初めに、Vasoactive intestinal polypeptide(VIP)、Calcitonin gene-related peptide (CGRP) およびAdenosine などの $K_{ATP}$  Channel 開口作用を持つ生体内血管拡張物質の相互作用について、麻酔下ラットの血圧変化を指標として検討した。

その結果、生体内血管拡張物質であるCGRPやVIPは、 $K_{ATP}$  Channelを介し、Adenosineの血圧低下作用を有意に増強することを明らかにした。また、VIP、CGRPおよびAdenosineは $K_{ATP}$  Channel を介し相互に作用し、各物質の血圧低下作用を増強することも示した。すなわち、AdenosineはVIPおよびCGRPの血圧低下作用を、VIPはCGRPおよびAdenosineの血圧低下作用を明らかに増強することを見出し、 $K_{ATP}$ Channel 開口作用を持つ生体内血管拡張物質は、 $K_{ATP}$  Channel を介して相互作用を持つことを明らかにした。

Ⅱ. 次に、Nicorandilと特異的なK<sub>ATP</sub> Channel 開口作用を持つCromakalimによる、Adenosineの血圧低下作用への影響を比較検討することにより、Nicorandilの持つK<sub>ATP</sub> Channel 開口作用の証明を試みた。また、Nicorandilが持つAdenosineの血圧低下作用の増強作用がAdenosine A<sub>1</sub>またはAdenosine A<sub>2</sub>受容体あるいは双方を介して惹起されるかについても検討した。

その結果、Nicorandil および Cromakalim はK<sub>ATP</sub> Channel を介して、Adenosine A<sub>2</sub>レセプターを活性化することによって、Adenosineの血圧低下作用を増強することを見出し、Nicorandil のK<sub>ATP</sub> Channel 開口作用を in vivo 実験で証明した。

Ⅲ. 最後に、Nicorandil の持つK<sub>ATP</sub> Channel 開口作用をもとに、Nicorandil と生体内血管拡張物質の相互作用—特に、相乗効果について麻酔下ラットを用い検討した。すなわち、Nicorandil、VIPおよびCGRPが単独では薬効発現が認められない用量の組み合わせでの、Adenosineの血圧低下作用に及ぼす影響について観察した。

その結果、VIP、CGRPおよびNicorandil がAdenosineの血圧低下作用を単独で増強する最小有効量の1/10量での組み合わせで、Adenosine血圧低下に対する増強作用を見出した。単独では作用しない用量同士のNicorandilおよびK<sub>ATP</sub> Channelを持つ生体内血管拡張物質のVIP、CGRPを組み合わせることで、K<sub>ATP</sub> Channelを介する相乗効果が現れ、Adenosineの血圧低下作用を有意に増強することを明らかにした。

以上のように、本研究ではK<sub>ATP</sub> Channel 開口作用を持つ抗狭心症薬のNicorandilは、部分的にでもK<sub>ATP</sub>Channel 開口作用を持つ生体内血管拡張物質であるVIPおよびCGRPと、K<sub>ATP</sub> Channelを介する相乗効果を示し、Adenosine A<sub>2</sub>レセプターに作用しAdenosineの血管拡張作用を有意に増強することを証明した。

すなわち、虚血時に放出されるAdenosine、VIPおよびCGRPなどは、血管拡張によって虚血時の細胞保護を行う上で、重要な内因性血管拡張物質と言われている。それらの量が不十分であっても、Nicorandilの存在下では、Nicorandilの直接作用に加え、NicorandilとK<sub>ATP</sub> Channelを持つ内因性血管拡張物質との相互・相乗作用によって、より強い血管拡張が惹起され、虚血状態をさらに改善することを示唆する成績が得られた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

Nicorandilは有機硝酸薬に類似し、血管平滑筋の細胞内のcyclic GMP (cGMP) 産生増加(NO作用)を介して血管平滑筋を弛緩させる作用と、血管平滑筋細胞膜のカリウムイオン(K<sup>+</sup>)の透過性を亢進し(ATP-sensitive K<sup>+</sup> Channel 開口作用: 以後 K<sub>ATP</sub> Channel 開口作用)、膜を過分極させる二つの作用を持った狭心症治療薬である。

本研究は、麻酔下ラットを用い、K<sub>ATP</sub> Channel 開口作用を持つ生体内血管拡張物質の相互作用に関する研究を基礎に、Nicorandil のK<sub>ATP</sub> Channel 開口作用および生体内血管拡張物質との相互関係を明らかにすることを目的に行った。

I. 初めに、Vasoactive intestinal polypeptide(VIP)、Calcitonin gene-related peptide (CGRP) および Adenosine などのK<sub>ATP</sub> Channel 開口作用を持つ生体内血管拡張物質の相互作用について、麻酔下ラットの血圧変化を指標として検討した。

その結果、生体内血管拡張物質であるCGRPやVIPは、K<sub>ATP</sub> Channel を介し、Adenosineの血圧低下作用を有意に増強することを明らかにした。また、VIP、CGRPおよびAdenosineはK<sub>ATP</sub> Channel を介し相互に作用し、各物質の血圧低下作用を増強することも示した。すなわち、AdenosineはVIPおよびCGRPの血圧低下作用を、VIPはCGRPおよびAdenosineの血圧低下作用を明らかに増強することを見出し、K<sub>ATP</sub> Channel 開口作用を持つ生体内血管拡張物質は、K<sub>ATP</sub> Channel を介して相互作用を持つことを明らかにした。

II. 次に、Nicorandil と特異的なK<sub>ATP</sub> Channel 開口作用を持つ Cromakalim による、Adenosineの血圧低下作用への影響を比較検討することにより、Nicorandilの持つK<sub>ATP</sub> Channel 開口作用の証明を試みた。また、Nicorandil が持つAdenosineの血圧低下作用の増強作用が Adenosine A<sub>1</sub>またはAdenosine A<sub>2</sub>受容体あるいは双方を介して惹起されるかについても検討した。

その結果、Nicorandil および Cromakalim はK<sub>ATP</sub> Channel を介して、Adenosine A<sub>2</sub>レセプターを活性化することによって、Adenosineの血圧低下作用を増強することを見出し、Nicorandil のK<sub>ATP</sub> Channel 開口作用をin vivo実験で証明した。

III. 最後に、Nicorandilの持つK<sub>ATP</sub> Channel 開口作用をもとに、Nicorandilと生体内血管拡張物質の相互作用—特に、相乗効果について麻酔下ラットを用い検討した。すなわち、Nicorandil、VIPおよびCGRPが単独では薬効発現が認められない用量の組み合わせでの、Adenosineの血圧低下作用に及ぼす影響について観察した。

その結果、VIP、CGRPおよびNicorandilがAdenosineの血圧低下作用を単独で増強する最小有効量の1/10量での組み合わせで、Adenosine血圧低下に対する増強作用を見出した。単独では作用しない用量同士のNicorandil およびK<sub>ATP</sub> Channel を持つ生体内血管拡張物質のVIP、CGRPを組み合わせることで、K<sub>ATP</sub> Channel を介する相乗効果が現れ、Adenosineの血圧低下作用を有意に増強することを明らかにした。

以上のように、本研究ではK<sub>ATP</sub> Channel 開口作用を持つ抗狭心症薬のNicorandilは、部分的にでもK<sub>ATP</sub> Channel 開口作用を持つ生体内血管拡張物質であるVIPおよびCGRPと、K<sub>ATP</sub> Channel を介する相乗効果を示し、Adenosine A<sub>2</sub>レセプターに作用しAdenosineの血管拡張作用を有意に増強することを証明した。

すなわち、虚血時に放出されるAdenosine、VIPおよびCGRPなどは、血管拡張によって虚血時の細胞保護を行う上で、重要な内因性血管拡張物質と言われている。それらの量が不十分であっても、Nicorandilの存在下では、Nicorandilの直接作用に加え、NicorandilとK<sub>ATP</sub> Channelを持つ内因性血管拡張物質との相互・相乗作用によって、より強い血管拡張が惹起され、虚血状態をさらに改善することを示唆する成績が得られた。

本研究では、NicorandilのK<sub>ATP</sub> Channel 開口作用とNO作用に加えて心虚血時に放出される内因性血管拡張物質であるAdenosine、VIPおよびCGRPなどとK<sub>ATP</sub> Channelを介して相互・相乗作用によって、より強い血管拡張を惹起し、虚血状態をさらに改善することを明らかにした。

以上について、審査委員会全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値あるものと認めた。

#### 基礎となる学術論文

- 1) Saito K., Sakai K. (1998) Enhancement of the vasodepressor response to adenosine by nicorandil in rats: comparison with cromakalim. Fundam. Clin. Pharmacol. 12, 37-43.
- 2) Saito K., Sakai K. (1998) Possible involvement of K<sub>ATP</sub> channel activation in depressor responses to vasoactive neuropeptides in rats. Jpn. J. Pharmacol. 76, 227-231.
- 3) Saito K., Sakai K. (1998) Potentiating effects of nicorandil on the adenosine A<sub>2</sub> receptor-mediated vasodepression in rats: potential role for K<sub>ATP</sub> channels. Fundam. Clin. Pharmacol. 12, 143-151.

#### 既発表学術論文

- 1) Sakai K., Akima M., Saito K. (1998) Differential effects of nicorandil on the vasodepressor responses to vasoactive polypeptides administered intravenously to rats. J. Pharm. Pharmacol. 50, 211-214.
- 2) Sakai K., Saito K., Akima M. (1998) Synergistic effect of calcitonin gene-related peptide on adenosine-induced vasodepression in rats. Eur. J. Pharmacol. 344, 153-159.
- 3) Sakai K., Saito K. (1998) Reciprocal interactions among neuropeptides and adenosine in the cardiovascular system of rats: a role of K<sub>ATP</sub> Channels. Eur. J. Pharmacol. 345, 279-284.

- 4) Sakai K, Saito K. (1998) Synergism between low-dose nicorandil and neuropeptides on adenosine-induced vasodepression in rats. *Er. J. Pharmacol.* 352, 229-236.
- 5) Sakai K, Saito K. (1998) Comparison of the potentiating effects of nicorandil and its denitrated metabolite (SG-86) on the adenosine-induced vasodepression in rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 12, 492-497.
- 6) Sakai K., Saito K., Ishizuka N. (1998) Adrenomedullin Synergistically interacts with endogenous vasodilators in rats: a possible role of KATP channels. *Er. J. Pharmacol.* 359, 151-159.
- 7) Sakai K, Saito K. (1999) Nicorandil, its denitrated metabolite SG-86 and naturally occurring vasodilators synergistically interact on adenosine-induced vasodepression in rats:special reference to adrenomedullin. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 13, 27-33.