

学 位 論 文 題 名

新規カリウムチャンネル開口薬 K R N 4884 の
薬理学的特性ならびに抗高血圧作用に関する研究

学位論文内容の要旨

本研究では、麻酔ラット、高血圧モデルラット、麻酔犬、高血圧モデル犬およびラット摘出大動脈を用いて、新規カリウムチャンネル開口薬である KRN4884 の薬理学的特性を明らかにするとともに、高血圧治療薬としての可能性について検討し以下の成果を得た。

1. ラット大動脈標本を用いて血管弛緩作用について検討を行った。KRN4884 の弛緩作用は特異的なカリウムチャンネル阻害薬の glibenclamide により抑制された。また、カルシウムイオノフォアの A23187 による収縮作用に対して、KRN4884 は細胞内 Ca^{2+} 濃度にほとんど影響を与えず、弛緩作用を抑制した。このことは、KRN4884 による血管弛緩作用は過分極によるカルシウムチャンネルの不活化以外の機序に起因することを示している。
2. 無麻酔下の自然発症高血圧ラット、DOCA-salt 高血圧ラット、腎性高血圧ラットを用いて、無麻酔下での抗高血圧効果について検討した。KRN4884 は各種高血圧モデルに対して、持続性のある抗高血圧作用を示した。さらに、自然発症高血圧ラットに KRN4884 を反復投与した結果、再現性のある降圧効果が得られ、反復投与終了後にリバウンド現象は観察されなかった。
3. 急性型および慢性型の腎性高血圧犬を用いて、無麻酔かつ無拘束下で KRN4884 の抗高血圧作用を検討した。急性、慢性型に関わらず、KRN4884 は持続性の抗高血圧作用を示した。また、慢性型腎性高血圧犬に KRN4884 を反復投与した結果、再現性のある降圧効果が得られ、反復投与終了後にリバウンド現象は観察されなかった。
4. ラット大動脈標本を用いて降圧作用の持続性について検討した。KRN4884 による弛緩作用は緩徐に発現し、標本洗浄に対する抵抗性を示した。
5. イヌを用いて腎機能に対する影響について検討した。KRN4884 は腎血管の拡張作用を有し、利尿作用ならびにレニン遊離作用を示した。一方、糸球体濾過速度に影響を与えず、腎機能に対する有害作用は観察されなかった。

以上の結果から、KRN4884 は新規のカリウムチャンネル開口薬であり、その薬理学的特性は高血圧治療薬としてふさわしいものであると結論した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 中 里 幸 和

副 査 教 授 斉 藤 昌 之

副 査 教 授 葉 原 芳 昭

副 査 助 教 授 伊 藤 茂 男

学 位 論 文 題 名

新規カリウムチャンネル開口薬 K R N4884の 薬理学的特性ならびに抗高血圧作用に関する研究

本研究では、麻酔ラット、高血圧モデルラット、麻酔犬、高血圧モデル犬およびラット摘出大動脈を用い、新規カリウムチャンネル開口薬である KRN4884 の薬理学的特性を解明するとともに、高血圧治療薬としての可能性を検討し、以下の成果を得た。

1. KRN4884 はラット大動脈標本を弛緩させ、特異的なカリウムチャンネル阻害薬の glibenclamide はこれを抑制した。また、KRN4884 は細胞内 Ca^{2+} 濃度にはほとんど影響を与えず A23187 による収縮作用を抑制した。従って、KRN4884 の弛緩作用に、過分極によるカルシウムチャンネルの不活性化以外の機構の関与も考えられた。
2. KRN4884 は無麻酔下の自然発症高血圧ラット、DOCA-salt 高血圧ラット及び腎性高血圧ラットに対して、持続性のある抗高血圧作用を示した。さらに、自然発症高血圧ラットに KRN4884 を反復投与した結果、再現性のある降圧効果が得られ、反復投与終了後にリバウンド現象は観察されなかった。
3. 無麻酔かつ無拘束の急性型および慢性型の腎性高血圧犬において、KRN4884 は持続性の抗高血圧作用を示した。また、慢性型腎性高血圧犬に KRN4884 を反復投与した結果、再現性のある降圧効果が得られ、反復投与終了後にリバウンド現象は観察されなかった。
4. KRN4884 はラット大動脈標本を弛緩させたが、その作用は緩徐に発現し標本洗浄に対する抵抗性を示した。
5. KRN4884 はイヌの腎機能に関して、腎血管の拡張作用、利尿作用ならびにレニン遊離作用を示した。一方、糸球体濾過速度には影響を与えず、腎機能に対する有害作用は観察されなかった。

以上の結果から、KRN4884 は新規のカリウムチャンネル開口薬であり、その薬理学的特徴は高血圧治療薬としてふさわしいものであると結論した。これらの成果は、高血圧の薬物治療に関して新知見を提供するものである。よって、審査員一同は、川原潤一氏が博士（獣医学）の学位を受ける資格が十分であると認めた。