

29【F】1020

神経選択的カルシウムチャンネルをターゲットとする神経保護薬の開発

Development of a novel neuronal calcium channel blocker for acute ischemic stroke

○新留 徹広^{1,2} (¹エーザイ株式会社創薬第一研究所,²京都大学大学院薬学研究科
創薬神経科学講座)

高血圧症等の治療薬として広く用いられているカルシウム拮抗薬の標的分子である電位依存性カルシウムチャンネルには神経選択的に存在するサブタイプが確認され、その生理的機能および薬物標的としての可能性が注目されている。我々は、虚血による神経細胞障害とカルシウムチャンネルの関係を明らかにする目的でラット海馬培養神経細胞を用いた *in vitro* 虚血モデルを作製し各種カルシウムチャンネル阻害剤の効果を検討した。その結果、Lタイプ阻害剤 Nifedipine、Nタイプ阻害剤 ω -CgTx-GVIA、P/Qタイプ阻害剤 ω -Aga-TK は、各々単独で Lactate dehydrogenase (LDH)遊離を抑制したがグルタミン酸蓄積に対しては有意な抑制効果を示さなかった。また、3つのカルシウムチャンネル阻害剤の併用は、LDH 遊離抑制を示すとともに有意なグルタミン酸蓄積抑制効果を示した。スクリーニングにより見出された E2051 も同様の結果を示したことより、次にラット中大脳動脈閉塞モデルを用いて *in vivo* における神経保護作用について検討した。その結果、E2051 は2時間閉塞モデルおよび永久閉塞モデルにおいて大脳皮質に生じた梗塞巣の体積を有意に抑制した。また、麻酔犬を使用した心行動態試験においては血圧、心拍数、PQ interval、QRS duration、QTc interval にほとんど影響を与えなかった。これらの結果は、E2051 が高血圧治療薬や狭心症治療薬として使用されている従来のカルシウム拮抗薬とは明らかに異なった薬理プロファイルを有する神経カルシウム拮抗薬であることを示している。