

○今西 正樹¹, 石澤 啓介², 櫻田 巧¹, 石澤 有紀¹, 山野 範子¹, 木平 孝高¹,
池田 康将¹, 土屋 浩一郎², 玉置 俊晃¹

¹徳島大院ヘルスバイオサイエンス研究部 薬理学, ²徳島大院ヘルスバイオサイエンス研究部 医薬品機能生化学

近年、心血管病や慢性腎臓病などの循環器疾患が社会問題となっているが、それらの発症・進展には酸化ストレスが深く関与することが知られている。我々は降圧薬として頻用される nifedipine (NIF) に光照射を行い、カルシウムチャネル遮断作用を示さない nitrosonifedipine (NO-NIF) を合成した。NO-NIF は *in vitro* の検討において、不飽和脂肪酸あるいは細胞膜と反応することで強力なラジカル消去作用を示すことが明らかとなった (Chem Pharm Bull. 2011)。さらに NO-NIF は血管内皮細胞において、脂質過酸化剤である cumene hydroperoxide による細胞生存率低下を抑制することを報告した (J Med Invest. 2011)。以上の結果より、酸化ストレス障害に対して NO-NIF が奏功する可能性が示唆されたため、酸化ストレスが深く関与する動物疾患モデルを使用して NO-NIF の効果を検討した。NO 合成酵素阻害薬である L-NAME 慢性投与により作製した高血圧モデルラットに対して、NO-NIF 投与は尿中タンパク排泄量増加および大動脈 ICAM-1 発現亢進を抑制した (J Pharmacol Sci. 2009)。また angiotensin II 誘発血管リモデリングモデルマウスにおいて、NO-NIF 投与により活性酸素種の産生が低下し、血管壁中膜肥厚や線維化を抑制することを報告した (Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. in press)。加えて NO-NIF は EGFR-Akt リン酸化経路を介した血管平滑筋細胞の遊走・増殖を抑制することも明らかにした。本シンポジウムでは、NO-NIF が示す酸化ストレス制御機構を解説するとともに、新しい循環器疾患治療薬と成り得る可能性を最新の研究結果を交えて報告する。