

すべてのangiotensin II 1 型受容体拮抗薬の作用は同じであるか

三浦伸一郎 朔 啓二郎

要 旨 : angiotensin I(Ang II)1 型(AT₁)受容体拮抗薬(ARB)には, 降圧作用に加え多面的な効果がある。現在, 日本では, 5 種類のARBが臨床応用されているが, 最近のARB同士を比較検討した研究において降圧効果や臓器保護効果に違いがあることが示唆されている。そのARBの効果の違いは, AT₁受容体に対する拮抗様式や選択性, 血中半減期などによる可能性があるが, 私たちは, インバースアゴニストという面からその違いを*in vitro*や*in vivo*において検討した。*in vitro*研究においてロサルタンにはインバースアゴニズムがなく, オルメサルタンやバルサルタンには存在した。インバースアゴニズムを発揮するには, ARBに共通した化学構造上の特徴であるピフェニールテトラゾール基よりもカルボキシル基が重要であることがわかった。また, *in vivo*研究において, 虚血性心臓病患者の冠動脈形成術後の再狭窄を検討したところ, ロサルタンよりもバルサルタンが有用であった。ARBの僅かな化学構造の差が虚血性心臓病の治療効果に違いをもたらす可能性が示唆された。(J Jpn Coll Angiol, 2006, 46: 655-659)

Key words: angiotensin II type 1 receptor blockers, class effect, inverse agonist, α -carboxyl group, acute myocardial infarction

はじめに

最近, angiotensin I(Ang II)1 型(AT₁)受容体拮抗薬(ARB)は, 臨床で使用される降圧薬の中で, 降圧作用のみならず臓器保護作用を持つ薬剤として注目されている¹⁾。現在, 日本では 5 種類のARBが臨床使用されている。ここでは, 心血管疾患の治療にARBを投与する場合, その効果が同じであるか(class effect), さらに, その種類による使い分けが必要であるかについて, ARBのインバースアゴニスト作用の有無を中心に私たちの臨床研究の結果を交えて述べる。

各種ARBの特徴

各ARBの特徴を Table 1 に, 化学構造を Fig. 1 に示す²⁾。

(1)ロサルタン

ロサルタンは, それ自身もAT₁受容体の活性遮断作用を持つが, その活性代謝産物であるカルボン酸体

(Exp3174)とともに降圧作用を発現する。また, ロサルタンは, 独自にトロンボキサンA₂受容体抑制作用³⁾や尿酸排泄促進作用を有する。

(2)カンデサルタン

カンデサルタンのT/P値(降圧薬服用後の降圧度の最大値peakと次回服用直前の降圧度の最小値troughとの比率)は, 80%以上であり, ロサルタンやバルサルタンより優っている。化学構造の特徴として, ほとんどのARBに共通して見られるピフェニールテトラゾール基やイミダゾール基に加えてカルボキシル基を持つ。この部分は, AT₁受容体結合部と推測され“アンカードメイン”と呼ばれ, 受容体と解離しない一つの理由となっている。

(3)バルサルタン

バルサルタンの化学構造の特徴としてカンデサルタンと同様にカルボキシル基を持ち, さらに, バルサルタンはバリン基を有しているため, これが強いAT₁受容体選択性に関与していると考えられている。

福岡大学病院循環器科

2005年12月26日受付 2006年2月21日受理

すべてのangiotensin II 1型受容体拮抗薬の作用は同じであるか

Table 1 Specific features of ARBs

	Losartan	Candesartan cilexetil	Valsartan	Teramisartan	Olmesartan medoxomil
Dose	25–100 mg	2–12 mg	40–160 mg	20–80 mg	5–40 mg
Active metabolite	Exp3174	Candesartan	(–)	(–)	Olmesartan
Binding mode	Surmountable / Insurmountable (Losartan) (Exp3174)	Insurmountable	Insurmountable	Insurmountable	Insurmountable
AT ₁ receptor selectivity	> 1,000 fold / > 44,000 fold (Losartan) (Exp3174)	> 17,000	> 30,000	> 2,7000	> 12,000
Half-life in blood	2 hr / 6–9 hr (Losartan) (Exp3174)	9 hr	4–6 hr	20–24 hr	12–18 hr
Influence of diet	(–)	(–)	(–)	(+)	(–)
Excretion					
Liver (%)	60	67	83	97	77
Kidney (%)	35	33	13	< 1	13

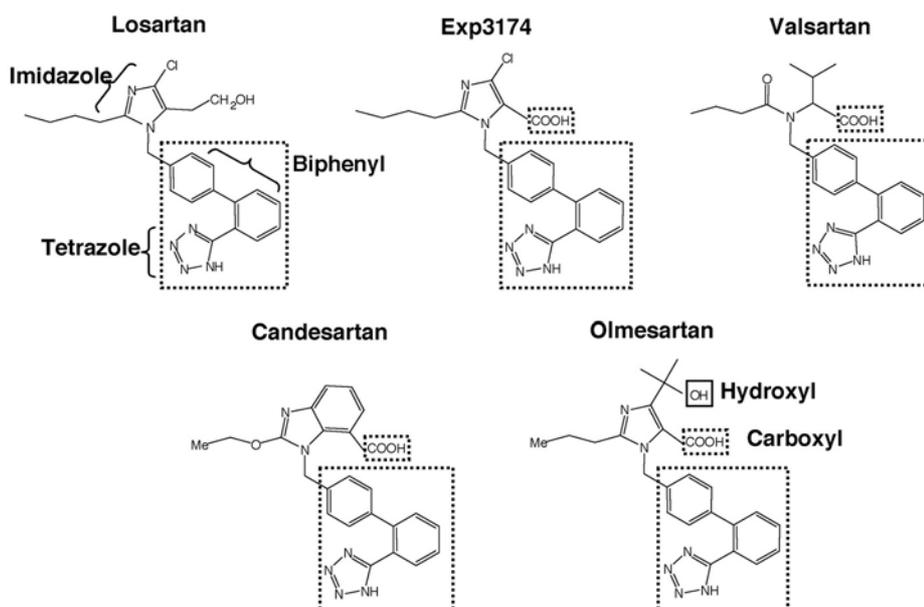


Figure 1 Chemical structures of ARBs.

(4)テルミサルタン

テルミサルタンは、標本洗浄2時間後においても有意な血管収縮抑制を示し、他のARBと比較して、血中半減期が最も長いのが特徴である。

(5)オルメサルタン

オルメサルタンは、速やかに活性型(RNH-6270)に変

換される。強力な非競合的な阻害様式を示し、作用がピークに達する時間はカンデサルタンより早い。私たちは、オルメサルタンがバルサルタンやカンデサルタンと同様にカルボキシル基を持つのに加えて、ヒドロキシル基も持つため、この2カ所がAT₁受容体に結合する部分と推測し、“ダブルチェーンドメイン(2重鎖状の結合領域)”と呼んでいる。

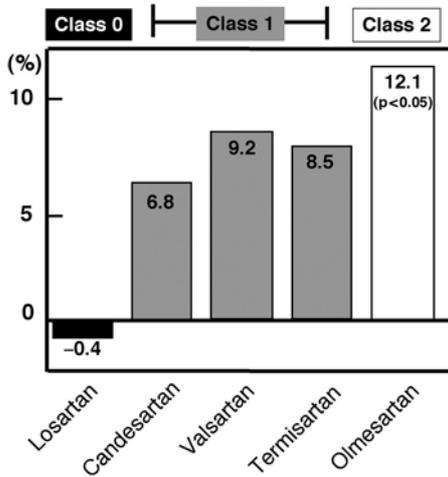


Figure 2 Comparison of the effective depressor rate between ARBs and enalapril.

各種ARBにおける効果の違い

ARBの主作用は降圧作用であるが、それ以外の多面的効果も併せ持っている。降圧効果の違いについて、日本では、荒川がエナラプリルと各ARBの中心用量にて降圧効果を比較し、オルメサルタンのみ有効降圧率がエナラプリルと比べて有意に高く、オルメサルタン > テルミサルタン = パルサルタン = カンデサルタン > ロサルタンの順であったと報告した⁴ (Fig. 2) (class 0~2の分類については後述)。また、米国のSmithらの報告ではオルメサルタン > ロサルタン > パルサルタンの順となっている⁵。さらに、ここ数年間に降圧以外の多面的効果の各ARBの違いについての報告もなされている (Table 2)。例えばPiccaらは、高血圧患者の左室肥大抑制に対して、バルサルタンはロサルタンより効果的であると報告している⁶。また、streptozotocin糖尿病ラットにおいて、バルサルタンはロサルタンより腎臓においてnitric oxideの産生を促進させていた⁷。さらに、カンデサルタンは、ロサルタンよりplasminogen activator inhibitor type-1 antigenやmonocyte chemoattractant protein-1を抑制していた⁸。このように、各ARBによってその効果が異なっており、ARBの効果はすべて同じではないことが示唆される。

インバースアゴニストとしてのARB

ARBの効果の違いは、AT₁受容体に対する拮抗様式

Table 2 Direct comparison of the efficacies of ARBs

Effects	Efficacies
Reducing left ventricular mass	Valsartan > Losartan
Increasing nitric oxide production	Valsartan > Losartan
Lowering plasma plasminogen activator inhibitor type-1 antigen and monocyte chemoattractant protein-1	Candesartan > Losartan
Preventing coronary artery contraction	Exp3174 > Candesartan = Valsartan > Losartan
Preventing coronary restenosis	Valsartan > Losartan
Inhibition of platelet activation	Losartan > Valsartan > Candesartan

や選択性、血中半減期などによる可能性があるが、さらに、最近、その一つの理由としてARBにはインバースアゴニズムが存在するからであるという考え方があ。近年、G蛋白共役型受容体は、ある条件下でG蛋白質と受容体の共役運動が亢進した場合、リガンド非依存性の持続活性を示すことがわかってきた。インバースアゴニストとは、この持続活性を抑制する薬である。すなわち、ARBにおけるインバースアゴニストとは、Ang II依存性の細胞内シグナル(細胞内カルシウム上昇など)のみでなく、Ang II非依存性のAT₁受容体自身が持つ持続的な活性による細胞内シグナルも含めて遮断することのできる薬である。また、私たちは、細胞内シグナルの一つであるイノシトールリン酸産生能について野生型AT₁受容体や持続活性を持つ人工変異型AT₁受容体(AT₁-N111GやAT₁-F77A/N111G受容体)を用いて検討し、ARBの中には、ロサルタン(カルボキシル基なし)のようにインバースアゴニズムを示さない薬とバルサルタン(カルボキシル基あり)のように示す薬があることを*in vitro*において見出した(Fig. 3A)。また、降圧効果の強いオルメサルタンにもインバースアゴニズムを認めた。

現在、その臨床的な意義は不明であるが、Zouら⁹は興味深いデータを報告した。ラット心筋細胞を伸展するとアンジオテンシンII非依存性にMAPキナーゼが発現亢進しカンデサルタンにより抑制されたというものである。また、アンジオテンノーゲンノックアウト大

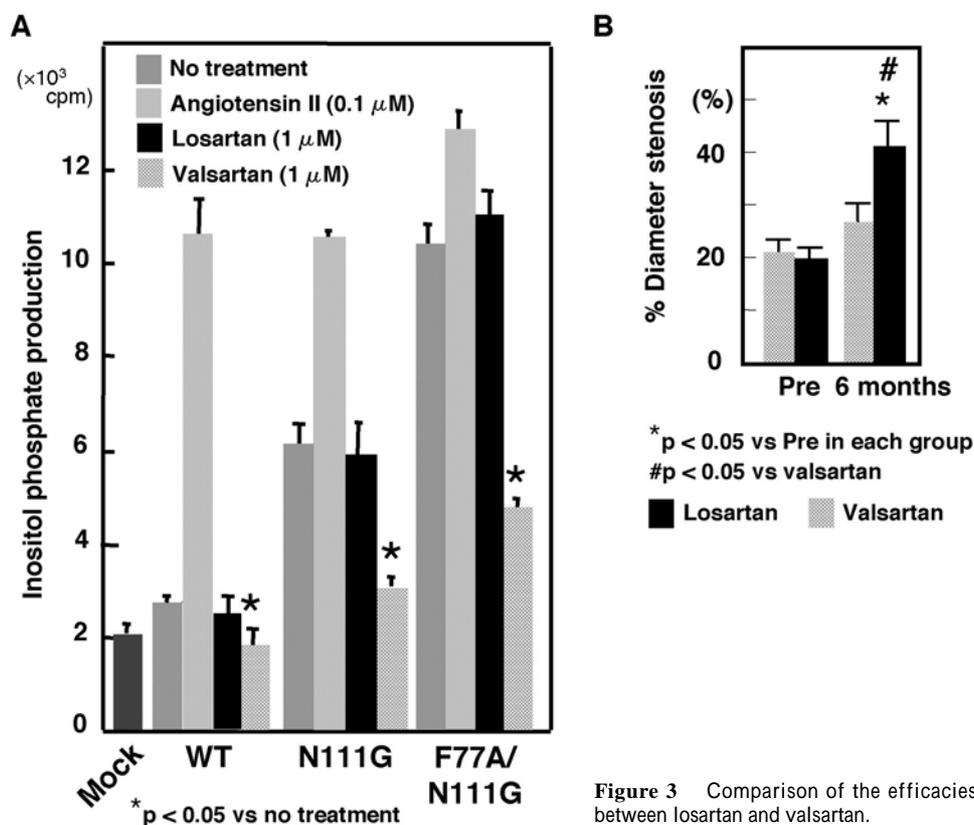


Figure 3 Comparison of the efficacies between losartan and valsartan.

動脈縮窄マウスモデルでは、心筋肥大が起こり、この作用もカンデサルタンにより抑制されている。これらのことは、伸展というメカニカルストレスにより引き起こされた病態は、Ang IIが関与しなくともAT₁受容体が直接活性化され細胞内シグナルを出しており、カンデサルタンは、この細胞内シグナルを抑制していることからインパースアゴニストといえる。さらに、私たちは、急性心筋梗塞患者を対象とし、冠動脈形成術後にARBの投与を開始した。ARBは、無作為にバルサルタン群とロサルタン群に分け、定量的冠動脈造影解析により6カ月後の再狭窄率を前向きに評価した。バルサルタン群の6カ月後の% diameter stenosisは、ロサルタン群に比し有意に低値であった (Fig. 3B)。また、この検討では、ARBが降圧効果をもたらさない少量投与であり、ARBの持つ本質的能力を示唆していると考えられ、その一部にインパースアゴニズムの有無が関与しているのではないかと推測している。

おわりに

ARBは、降圧効果とともに臓器保護作用を得ることができる薬剤である。ARBには、class effectがもちろん存在するが、降圧効果を含めて、少しずつその特徴や効果が異なっている。そこで、Fig. 2の降圧効果、カルボキシル基・ヒドロキシル基の有無やインパースアゴニズムの有無により、5種類のARBをclass 0(降圧効果がエナラプリルと同等、カルボキシル基・ヒドロキシル基やインパースアゴニズムなし)、class α(降圧効果がエナラプリルより有意に良い、カルボキシル基・ヒドロキシル基の2種類の基やインパースアゴニズムを有する)とその両者の中間のclass 1の3分類することを提案する (Fig. 2に記載)。今後は、ARBを使い分ける必要が出てくるかもしれない。

文 献

1) Miura S, Saku K, Karnik SS: Molecular analysis of the struc-

- ture and function of the angiotensin II type 1 receptor. *Hypertens Res*, 2003, **26**: 937–943.
- 2)Miura S, Fujino M, Saku K: Angiotensin II receptor blocker as an inverse agonist: a current perspective. *Curr Hypertens Rev*, 2005, **1**: 115–121.
- 3)Schwemmer M, Sommer O, Bassenge E: Angiotensin receptor blocker losartan suppresses platelet activity by interfering with thromboxane signaling. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2001, **15**: 301–307.
- 4)荒川規矩男: ARBによるアンジオテンシン抑制の意味. *Prog Med*, 2004, **24**: 1757–1762.
- 5)Smith DH, Dubiel R, Jones M: Use of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring to assess antihypertensive efficacy: a comparison of olmesartan medoxomil, losartan potassium, valsartan, and irbesartan. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2005, **5**: 41–50.
- 6)Picca M, Agozzino F, Pelosi G: Effects of losartan and valsartan on left ventricular hypertrophy and function in essential hypertension. *Adv Ther*, 2004, **21**: 76–86.
- 7)Awad AS, Webb RL, Carey RM et al: Renal nitric oxide production is decreased in diabetic rats and improved by AT1 receptor blockade. *J Hypertens*, 2004, **22**: 1571–1577.
- 8)Koh KK, Han SH, Chung WJ et al: Comparison of effects of losartan, irbesartan, and candesartan on flow-mediated brachial artery dilation and on inflammatory and thrombolytic markers in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 2004, **93**: 1432–1435.
- 9)Zou Y, Akazawa H, Qin Y et al: Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II. *Nat Cell Biol*, 2004, **6**: 499–506.

Do Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers All Have the Same Beneficial Effects?

Shin-ichiro Miura and Keiji Saku

Department of Cardiology, Fukuoka University Hospital, Fukuoka, Japan

Key words: angiotensin II type 1 receptor blockers, class effect, inverse agonist, α -carboxyl group, acute myocardial infarction

Angiotensin II (Ang II) receptor blockers (ARBs) have a beneficial effect on hypertension in addition to the pleiotropic effect. Five kinds of ARBs are available for clinical use in Japan. Since all ARBs do not necessarily yield the same effects, the benefits conferred by ARBs may not be class effects. The differential effects may be due to binding mode of ARBs, AT₁ receptor selectivity, half life in blood and so on. Over the past decade it has become possible to detect agonist-independent signal transduction by G-protein coupling receptors, while ligands known as inverse agonists with an activity blocking capability have been described. We found that valsartan, not losartan, had inverse agonistic action toward inositol phosphate production in an *in vitro* mutagenesis study. Since valsartan, not losartan, contains the α -carboxyl group, this difference in their chemical features may affect inverse agonism. In our *in vivo* study, the percentage of diameter stenosis in the valsartan group was significantly lower than those in the losartan group when assessed by quantitative coronary angiography at 6 months in patients with acute myocardial infarction. A slight difference in the chemical structure of ARBs may be responsible for a large difference in their effects in the treatment of ischemic heart disease. (*J Jpn Coll Angiol*, 2006, **46**: 655–659)