

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

臨床麻酔 (1999.05) 23巻5号:787～795.

カルシウム拮抗薬  
—最近の話題—

高畑 治、岩崎 寛

## カルシウム拮抗薬—最近の話題—

高畑 治\*  
岩崎 寛

旭川医科大学麻酔・蘇生学教室

カルシウム (Ca) 拮抗薬は現在、高血圧や虚血性心疾患、不整脈の治療に幅広く用いられており<sup>1)</sup>、麻酔科領域でも術中の高血圧や上室性不整脈の治療薬として日常的に使用されている。これら Ca 拮抗薬は心筋、骨格筋および平滑筋細胞や神経ニューロンに存在する Ca チャネルに働き、Ca の細胞内への流入を抑制することにより作用を発現する。

本稿では、細胞に存在する Ca チャネルおよびその拮抗薬の分類と、それに伴う作用の差異について、最近の話題から論述する。

### 1. Ca チャネルの分類

Ca チャネルは細胞膜の電位の変化によりチャネルが開口する電位依存性 Ca チャネル (voltage-gated Ca channel: VGCC)<sup>2)</sup> と、ホルモン・ニューロトランスミッターなどの細胞外情報物質が細胞膜に存在する受容体に結合し、G 蛋白を介して Ca チャネルを開口させる電位非依存性のチャネル<sup>3)</sup> に分類される。このうち Ca 拮抗薬の作用部位である VGCC は、さまざまな組織での細胞内 Ca 濃度

キーワード：カルシウムチャネル、カルシウム拮抗薬、鏡面異性体

Review

#### Recent Topics of Calcium Ion Channels and its Antagonists

Osamu Takahata and Hiroshi Iwasaki (*Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Asahikawa Medical College*)

\*Osamu Takahata

〒078-8510 旭川市西神楽4線5号3-11

旭川医科大学麻酔・蘇生学教室 (教授：岩崎 寛)

( $[Ca^{2+}]_i$ ) を調整する主要な位置を占めている<sup>4)</sup>。この VGCC は脱分極を起こす膜電位レベルの違いにより大きく2つに分類される。つまり -60 mV 前後で脱分極が起こる low-voltage-activated (LVA) と、-30 mV よりも正の膜電位により脱分極を起こす high-voltage-activated (HVA) である<sup>2)</sup>。また、チャネルの不活性化の速度やイオン選択性・single channel conductance などの側面から、これら VGCC は L (long-lasting) 型、N (neuronal) 型、P 型、Q 型、R 型と T (transient) 型の6つに分類することができる。T 型は LVA であり、その他の L 型から R 型は HVA の性質を有している。これら6つの中で神経系に存在するのは、N 型、P 型、Q 型、R 型の4種である。

#### 1) T 型 Ca チャネル

心室筋細胞において、膜電位が -70 mV よりも正でチャネルが活性化し、非常に早く非活性状態に移行するものが T 型であり、single channel conductance は 7~9 pS (picoSiemens) と小さい<sup>5)</sup>。T 型 Ca チャネルは心血管系および神経組織に認められるが、Ca 拮抗薬の1つである 1,4-Dihydropyridine (DHP) 誘導体に感受性は低い<sup>6)</sup>。この T 型チャネルは膜電位が -60~-40 mV の付近でチャネルが開口する特性を有し、さらにこのチャネルが心臓のペースメーカー細胞や Purkinje 線維に存在すること、およびこのチャネルの拮抗薬の存在下では洞房結節 (AV node) の拡張期における脱分極時間が延長することなどが認められている<sup>7,8)</sup>。したがって、この T 型 Ca チャネルはさまざまな細胞におい

てペースメーカー的な働きに関係していると考えられている<sup>9)</sup>。

## 2) L型 Ca チャネル

このタイプの Ca チャネルは T 型よりもより正の膜電位で脱分極を起し、大きな single channel conductance (25 pS) をもち、このチャネルの開口では長く持続的な電流が流れる<sup>5)</sup>。L 型チャネルは DHP 誘導体に対して高い感受性を示す<sup>5,10)</sup> が、このチャネルの開口やイオンの通過性に対して最も大きな影響を及ぼすものは細胞内外のカルシウムイオン ( $Ca^{2+}$ ) 濃度とされている<sup>11)</sup>。骨格筋や平滑筋細胞、心筋細胞の収縮に加え、脳や分泌細胞にもこのチャネルは存在し興奮分泌連関に関係しているとされている<sup>12)</sup>。

## 3) N 型 Ca チャネル

ラットの脊髄後根神経節 (dorsal root ganglion: DRG) ニューロンを用いた実験で、L 型の Ca チャネルとは異なった性質の HVA チャネルが発見され、N 型と命名された<sup>13)</sup>。このチャネルは L 型チャネルが高い感受性を示す DHP 誘導体には抵抗性をもち、 $\omega$ -conotoxin (CgTx) GVIA により非可逆的に遮断される<sup>14)</sup>。このチャネルの single channel conductance は T 型と L 型の間の中間の値となっている<sup>10)</sup>。このタイプのチャネルは末梢の交感神経系ニューロン内に多くみられ、脳内ではシナプス前の神経終末やさまざまなニューロンの歯状突起内に存在し、交感神経系シナプスでの神経伝達物質の放出に影響を与えている<sup>15)</sup>。各種受容体 (opioid receptors, muscarinic receptor など) の活性化がこの N 型 Ca チャネルの働きを抑制し<sup>16)</sup>、 $Ca^{2+}$  のシナプス前への流入を抑制し、このことによりシナプス前からの神経伝達物質の放出が調節されている<sup>17)</sup>。

## 4) P 型 Ca チャネル

L 型、N 型それぞれの拮抗薬で処理をした後でも Ca 電流がみられることが小脳の Purkinje 細胞で

観察され、P 型 Ca チャネルとされた<sup>15,18)</sup>。このチャネルは 48 個のアミノ酸からなる Aga-IVA という毒素に対して高い感受性を示す<sup>19)</sup> が、この Aga-IVA は L 型、N 型、T 型に対しては何ら影響を示さない。P 型 Ca チャネルの生体内での役割については、今のところ明らかになってはいない。

## 5) Q 型 Ca チャネル

神経系の中で P 型とは異なった毒素に対して感受性を示す Ca チャネルが存在し、Q 型とされている<sup>20)</sup>。このチャネルを遮断した場合、クロム親和性細胞からのカテコラミンの放出が抑制されるとの報告があり<sup>21)</sup>、N 型同様に神経伝達に関与している可能性が示唆されている。

## 6) R 型 Ca チャネル

神経系に存在する Ca チャネルは以上に述べたようにさまざまな毒素に対して感受性を示すが、これらの毒素に対して抵抗性 (resistance) を示すチャネルも神経系には存在しており、R 型とされている。このチャネルに対して特異的な遮断薬がないため、その役割については今のところ解明されていない。

## 2. Ca 拮抗薬の分類

Ca イオンの心筋細胞または血管平滑筋細胞への流入を抑制することが抗狭心症作用や降圧作用を示す薬物の性質であることは Fleckenstein ら<sup>22)</sup> により提唱され、これらの薬物に対するさまざまな検討が行われてきた。これら Ca 拮抗薬は L 型 Ca チャネルを遮断することにより作用が発現するとされており、構造式により DHP 系、phenylalkylamine 系、benzothiazepine 系およびその他と古典的な分類が一般的になされている。現在、さまざまな Ca 拮抗薬が高血圧や心筋梗塞の治療薬として用いられている。しかし、一方でその強力な降圧作用により引き起こされる交感神経の緊張は、虚血性心疾患に対して悪影響を及ぼす危険性があると指摘もなされている<sup>23)</sup>。高血圧に加え糖尿病を合

併した患者において、Ca 拮抗薬の1つである nisoldipine の使用は angiotensin-converting-enzyme 阻害薬の enalapril に比べて循環器系合併症の頻度が高いことが示されており、今後さらなる臨床的検討が必要とされている<sup>24)</sup>。

さて、このように内科領域ではその使用方法に関して、未だ議論がなされている Ca 拮抗薬ではあるものの、日常の麻酔管理中の異常高血圧の治療薬として重要な役割を担っている。

### 3. Ca チャネルの型と疼痛伝達

#### 1) オピオイド

Ca イオンの疼痛伝達系における役割の重要性が最近認識されてきている。Ca を脳室内に投与すると知覚過敏を引き起こし、逆に、脳室内に Ca のキレート薬や細胞内へ Ca の流入を阻害するとこの知覚過敏が拮抗されることが知られている<sup>25)</sup>。このことから中枢神経系での疼痛伝達において Ca チャネルが何らかの役割を担っている可能性が推測されている。とくに脊髄後根神経節に L, T および N 型の Ca チャネルが存在することが確認され、脊髄での知覚伝達における  $Ca^{2+}$  の役割の重要性が指摘されている<sup>13)</sup>。しかし、脊髄レベルでの  $Ca^{2+}$  の疼痛伝達における役割や影響は明確ではない。Verapamil, diltiazem および nicardipine などの L 型 Ca チャネル拮抗薬の単独投与は、全身的に、あるいはくも膜下に単独で投与しても熱などの侵害刺激に対する反応を変化させないとわれわれも報告している<sup>26)</sup>。このように、L 型 Ca チャネルは脊髄内での伝導に何らかの役割をもつ可能性はあるが、それ自身による鎮痛をもたらすほどの役割を担っていないと考えられている。しかし、単独では鎮痛効果を示さない L 型 Ca チャネル拮抗薬も全身的に投与された麻薬性鎮痛薬モルヒネの疼痛抑制作用を増強させることが実験的に示されている<sup>27)</sup>。この機序として、L 型 Ca チャネル拮抗薬単独により、VGCC が阻害されるが、そのみでは鎮痛効果を発揮するほどのものではないが、ナロキソンにより拮

抗されるオピオイドによる電位非依存性の Ca チャネルの阻害が加わることにより、神経伝達物質のさらなる遊離が減少することに由来すると推測されている。この L 型 Ca チャネル拮抗薬と麻薬性鎮痛薬モルヒネの疼痛抑制作用の増強効果はくも膜下腔に投与された場合にも認められることをわれわれも観察している<sup>26)</sup>。また、われわれは、妊娠末期にはナロキソンにより拮抗される内因性鎮痛が誘導されることを体性 (tail flick および hot plate test) および内臓性侵害刺激 (colorectal distension) を用いて確認してきた<sup>28)</sup>。この妊娠に伴い誘導される内因性鎮痛がくも膜下に投与された L 型 Ca チャネル拮抗薬により増強されることを観察し、オピオイドと Ca チャネル拮抗薬とは鎮痛において重要な相互作用を有していることが確認された<sup>29)</sup> (図1)。

一方、くも膜下の Ca の投与がくも膜下に投与されたオピオイドの鎮痛効果を増強させることも知られている。この機序として、くも膜下に投与された Ca がオピオイド含有ニューロンにおける細胞内での遊離の Ca を増加させ、これが内因性オピオイドや求心性神経ニューロン終末からのアデノシンの放出を増加させることなどが考えられている<sup>13)</sup>。このように両者の関係は単純に説明できないが、いずれにしても L 型 Ca チャネルの動きが疼痛伝達、抑制に関与していることだけは確かなようである。

脊髄後根には N 型 Ca チャネルの存在が示され<sup>30)</sup>、これは substance P や carcitonin gene related peptide (CGRP) などのペプチドの遊離に関与していることが報告されている<sup>31)</sup>。なお、N 型と L 型 Ca チャネル区別は前者が  $\omega$ -CgTx により、後者が DHP により拮抗されることにより薬理的になされる<sup>32,33)</sup>。さらに N 型が神経終末の伝達物質遊離領域に多く分布するのに対し、L 型は神経終末ではなく神経細胞内に分布することから、中枢神経系において疼痛などの神経伝達の制御という面では N 型のほうが主役をなしていると考えられている<sup>34)</sup>。N 型 Ca チャネル拮抗薬である  $\omega$ -CgTx の脊髄における結合部位は後根の Rexed I-II 層

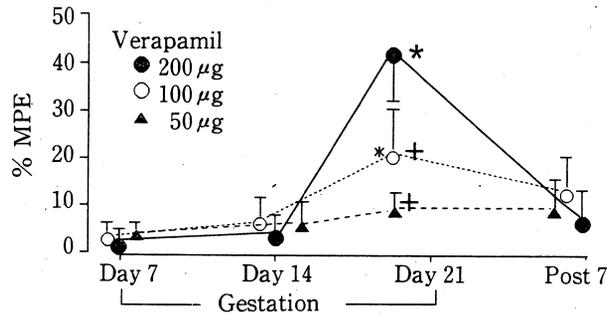


図1 妊娠初期(7日),中期(14日),分娩直前(21日)および分娩後7日におけるくも膜下 verapamil 投与の tail flick test に及ぼす効果. \*:  $p < 0.01$  vs Day 7, 14 and Post 7. +:  $p < 0.05$  vs verapamil 200 µg. % MPE: % maximum possible effect<sup>29)</sup>.

に存在し, substance P や CGRP などカリウム (K) によるペプチドの遊離を減少させることが知られている<sup>31)</sup>. Yaksh ら<sup>35)</sup> は, くも膜下腔に投与された N 型 Ca チャネル拮抗薬は, 用量依存性の抗侵害作用を示すことをフォルマリンテストにより観察した. われわれも tail flick および mechanical paw pressure (MPP) による侵害刺激を用いて, N 型 Ca チャネル拮抗薬  $\omega$ -CgTx のくも膜下投与の抗侵害効果を検討した.  $\omega$ -CgTx は用量依存性に抗侵害効果を示すばかりでなく, 麻薬性鎮痛薬モルヒネの作用を相乗的に増強することを報告している<sup>33)</sup>. この相互作用の機序もやはり明確に解明されているとはいえないが, モルヒネは cyclic AMP や G 蛋白を介して K チャネルを開口させ,  $\mu$  および  $\delta$  受容体を活性化させることが知られている<sup>36,37)</sup>. この K チャネルでの相互作用が  $\omega$ -CgTx とモルヒネとの相互作用の機序として関与している可能性が推測されている.

## 2) 局所麻酔薬

局所麻酔薬の神経遮断作用はナトリウム (Na) チャネルを介して麻酔作用を発現するものであるが, さらにシナプス前 Ca チャネル, adenylate cyclase guanylate, calmodulin 感受性蛋白および  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$  adenosine triphosphatase などまた局所麻酔薬により遮断され, それにより種々の神経伝達物質の遊離もまた抑制されることが報告され

ている<sup>38,39)</sup>. 最近では, これに加えて, Ca チャネルに高い親和性を有する DHP のチャネルに対する結合が, 局所麻酔薬により Na チャネル同様に阻害されること<sup>40)</sup>, 培養された DRG ニューロンにおけるパッチクランプでの研究により, 数種類の Ca チャネルが存在すること<sup>10)</sup> が確認されたことから, 疼痛伝達における局所麻酔薬と Ca との相互作用の存在の可能性が示唆された. われわれは, くも膜下腔に投与した局所麻酔薬リドカインとテトラカインの作用が, L 型 Ca チャネル拮抗薬 verapamil により相乗的に増強されることを tail flick および MPP テストを用いて確認した<sup>41)</sup>. また, 脊髄を含めた中枢神経系のみならず, 末梢神経における知覚伝達における Ca チャネルの関与も検討した. 局所麻酔薬の末梢神経での麻酔作用も同様に L 型 Ca チャネル拮抗薬により増強されることも認めている<sup>42)</sup>.

このように疼痛伝達, 抑制において, Ca チャネルが重要な役割を果たしていることは事実であるが, その機序などについては不明な点が多く, また, 臨床応用の可能性もこれからの検討課題といえる.

## 4. Ca チャネル拮抗薬における鏡像異性体 (enantiomer)

分子式が同一であっても, 分子内部の構造, すなわち原子の結合順序が異なり, そのため物質の性質が異なる場合, それらは互いに異性体と表現され,

炭素化合物の特色の1つとされている。この異性体は、構造異性体、位置異性体および鏡像異性体(enantiomer)とに分類され、鏡像異性体は光学異性体(optical isomer)ともいわれている。炭素化合物の中で、その炭素原子に結合している4個の原子もしくは原子団すべてが異なる場合、この炭素原子を不斉炭素と呼び、このような不斉炭素原子が1個存在する場合、1対の鏡像異性体が存在する<sup>43)</sup>。

現在、臨床で使用されているL型Caチャンネル拮抗薬 verapamil は、鏡像異性体のR体 [=dextro (+); D体] とS体 [=levo (-); L体] のラセミ体である。このR体とS体の verapamil は薬学的には異なる性質をもっている。Verapamilの主な作用である末梢血管と冠動脈の拡張、洞結節の刺激発生頻度と心房-心室(A-V)伝導速度の遅延、

AVnodeの不応期延長は slow inward Ca<sup>2+</sup> channelの抑制によるが、Caチャンネルへの verapamilの抑制作用はS体がR体よりも6~10倍強力とされている<sup>44,45)</sup>。このことから、enantiomerにより心血管系と心伝導系への作用が異なる可能性がある。

### 1) 血行動態, 左室収縮・拡張能に対する verapamil enantiomer

S体による血行動態への作用はR体に比べ1.5~3倍強いとされており<sup>45,46)</sup>、ラセミ体の verapamil 投与後は体血管や冠動脈の拡張による血圧低下が起こり、圧受容体反射を介して心拍数の上昇が認められる<sup>47,48)</sup>。ラセミ体ではなくR体とS体の比率を100/0, 90/10, 80/20, 50/50, 20/80とさまざまに変え、血行動態への影響を検討した報告<sup>49)</sup>で

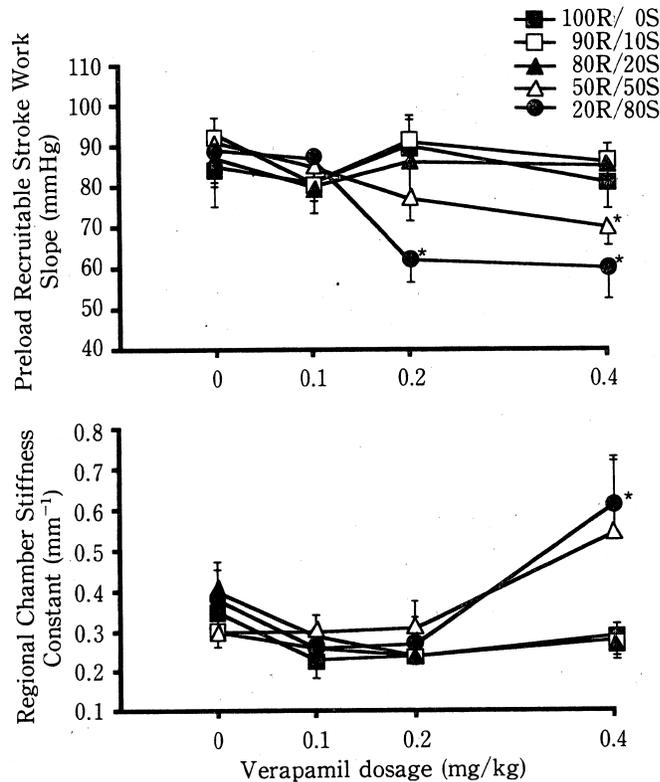


図2 各R/S enantiomer verapamilのpreload recruitable stroke workとregional chamber stiffnessへの影響。\*: p<0.05 vs 0 mg/kg of same enantiomer ratio (文献49より一部改変)。

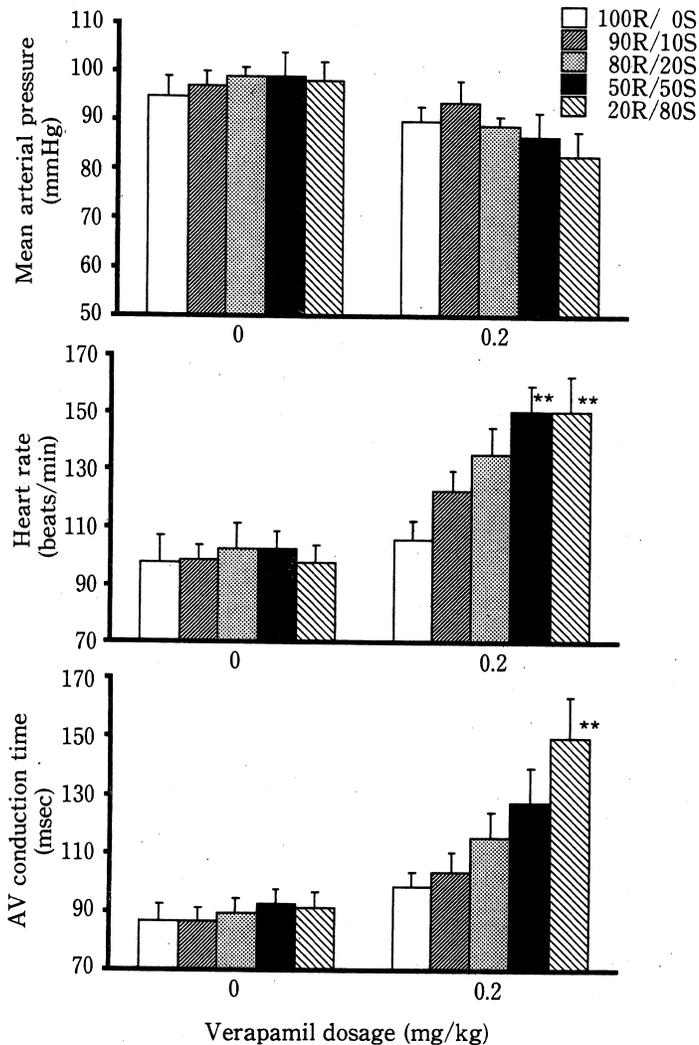


図3 各 R/S enantiomer verapamil の平均動脈圧, 心拍数, AV conduction time に対する影響。薬物投与後の最大効果時の値を比較。\*\* :  $p < 0.01$  vs 0 mg/kg of same enantiomer ratio (文献 50 より一部改変)。

は、S 体の比率を増加させるほど末梢血管抵抗の減少に伴う平均血圧の低下の程度は大きくなり、圧受容体を介する心拍数の増加も認められる。しかしながら、ラセミ体と 20 R/80 S verapamil では房室ブロックの発生が多くみられ、心拍数への影響はその値のみでは単純には比較することが難しいと考えられる。この房室ブロックの発生した症例をデータから削除したわれわれの結果<sup>50)</sup>からは、S 体の比率

が高くなるにつれ反射性の心拍数増加の程度が大きくなり、20 R/80 S では 100 R/0 S に比べ 9 倍の上昇を示した。さらに同程度の血圧低下に対する心拍数の変動は、S 体の比率が高いほど大きくなる。

左室機能に及ぼす影響に関しては、S 体の比率が高くなるにつれ大きくなることが報告されている<sup>49)</sup>。R 体の比率が大きな場合、左室機能は変化がみられないにもかかわらず、ラセミ体と 20 R/80 S の複合

体では直接的な陰性変力作用が報告された(図2)。左室収縮能の指標である preload recruitable stroke work index はS体の比率が高くなるにつれ容量依存性に低下し、さらにこれらS体の高い比率の verapamil (50 R/50 S, 20 R/80 S) では左室の拡張能の指標の1つである regional chamber stiffness constant が上昇し、左室の収縮性、拡張性がともに障害される。

## 2) 心伝導系への影響

心伝導系に対する影響では、S体はAV nodeでの刺激伝導の遅延や陰性変時作用・変伝導作用を示し<sup>44,46)</sup>、同量のR体では心伝導系への直接的な抑制作用はみられない<sup>46)</sup>。このことは、現在使用されているラセミ体の verapamil の使用では、末梢血管拡張作用に加えてS体由来の心伝導系への作用を念頭におくことが必要となる<sup>51)</sup>。心伝導系への作用が異なるS体とR体をさまざまな比率にした場合では、S体の比率が高いほどA-V伝導時間の延長がみられ、その最大効果発現は血圧の変動よりも2分ほど遅いとされている<sup>50)</sup>。20 R/80 Sでは100 R/0 Sに比べて4倍のA-V伝導時間の延長がみられる(図3)。ヒス束-心室伝導時間とQRS間隔は、verapamilによる影響はみられず、QT間隔を心拍数で補正したQTc時間はS体の比率が高いほど延長がみられる。このQTcの延長はverapamilによるKチャンネル抑制を介する活動電位の脱分極時間の延長により起こると考えることができ、S体とR体ではKチャンネルへの作用の強さに違いがあることが示唆された<sup>52)</sup>。

心伝導系への作用と末梢血管に対する影響との間には時間的差異(心伝導系への作用は血行動態の変化の約2分後に出現)がみられることに関しては、末梢血管への作用が血液中の濃度に依存し、心伝導系に対する影響は心筋組織内の濃度に左右されることから、心筋組織への分布時間により起こることが予想される<sup>53)</sup>。

このようにL型Caチャンネル拮抗薬 verapamil のR/S enantiomerの比率が変化すると、血行動態や

心伝導系への影響に差異が生ずることが判明した。Verapamilの作用の主たるものはS体によるが、同程度の低血圧作用を示す投与量ではR体の比率を50%よりも高めた場合、心伝導系への影響は軽減する。このことから、R体を主体とした verapamil 複合体を用いた場合、左室の収縮力や拡張能の障害がなく、また心伝導系への影響を少なくしつつ末梢血管拡張作用を期待できると考えられる。

このように、Ca拮抗薬の中には verapamil のように enantiomer をもつものがあり、Caチャンネルへの影響を詳細に調べる上では、それぞれの enantiomer での影響を分けて考える必要があると思われる。

以上、Caチャンネルの分類および特性について概説し、臨床に広く用いられているCaチャンネル拮抗薬の麻酔および疼痛伝達制御における役割、解明すべき検討課題について言及した。

## 文 献

- 1) Manolio, T.A., Cutler, J.A., Furberg, C.D. et al. : Trends in pharmacologic management of hypertension in the United States. *Arch. Intern. Med.* 155 : 829-837, 1995.
- 2) Hille, B. : Ionic Channels of Excitable Membranes (2nd ed). Sinauer Associates Inc., Sunderland, 1992, 90.
- 3) 小島 至 : カルシウムと細胞情報. 羊土社, 東京, 1992, 63.
- 4) Lynch, C. III. : Voltage-gated Calcium channels, in Anesthesia : Biologic Foundation. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, 163.
- 5) Nilius, B., Hess, P., Lansman, J.B. et al. : A novel type of cardiac calcium channel in ventricular cells. *Nature.* 316 : 443-446, 1985.
- 6) Herrington, J. & Lingle, C.J. : Kinetic and pharmacological properties of low-voltage-activated Ca<sup>2+</sup> current in rat clonal (GH 3) pituitary cells. *J. Neurosci.* 11 : 2226-2240, 1992.
- 7) Hirano, Y., Fozzard, H.A. & January, C.T. : Inactivation properties of T-type calcium current in canine cardiac Purkinje cells. *Biophys. J.* 56 : 1007-1016, 1989.
- 8) Irisawa, H., Brown, H.F. & Giles, W. : Cardiac pacemaking in the sinoatrial node. *Physiol. Rev.* 73 : 197-227, 1993.
- 9) Crunelli, V., Lightowler, S. & Pollard, C.E. : A

- T-type  $\text{Ca}^{2+}$  current underlies low-threshold  $\text{Ca}^{2+}$  potentials in cells of the cat and rat lateral geniculate nucleus. *J. Physiol. (Lond.)* 413 : 543-561, 1989.
- 10) Fox, A.P., Nowycky, M.C. & Tsien, R.W. : Kinetic and pharmacological properties distinguishing three types of calcium currents in chick sensory neurons. *J. Physiol. (Lond.)* 394 : 149-172, 1987.
  - 11) Yue, D. T., Backx, P. H. & Imredy, J. P. : Calcium-sensitive inactivation in the gating of single calcium channels. *Science*. 250 : 1735-1738, 1990.
  - 12) Satin, L.S., Tavalin, S.J., Kinard, T.A. et al. : Contribution of L-type and non-L-type calcium channels to voltage-gated calcium current and glucose-dependent insulin secretion in HIT-T 15 cells. *Endocrinology*. 136 : 4589-4601, 1995.
  - 13) Nowycky, M.C., Fox, A.P. & Tsien, R.W. : Three types of neuronal calcium channels with different calcium agonist sensitivity. *Nature*. 316 : 440-443, 1985.
  - 14) Plummer, M.R., Logothetis, D.E. & Hess, P. : Elementary properties and pharmacological sensitivities of calcium channels in mammalian peripheral neurons. *Neuron*. 2 : 1453-1463, 1989.
  - 15) Regan, L.J., Sah, D.W.Y. & Bean, B.P. : Ca channels in rat central and peripheral neurons : high-threshold current resistant to dihydropyridine blockers and  $\omega$ -conotoxin. *Neuron*. 6 : 269-280, 1991.
  - 16) Moises, H.C., Rusin, K.I. & Macdonald, R.L. :  $\mu$ - and  $\kappa$ -opioid receptors selectively reduce the same transient components of high-threshold calcium current in rat dorsal root ganglion sensory neurons. *J. Neurosci.* 14 : 5903-5916, 1994.
  - 17) Holz, G. G., Kream, R. M., Spiegel, A. et al. : G proteins couple  $\alpha$ -adrenergic and  $\text{GABA}_B$  receptors to inhibition of peptide secretion from peripheral sensory neurons. *J. Neurosci.* 9 : 657-666, 1989.
  - 18) Llinás, R., Sugimori, M., Lin, J.W. et al. : Blocking and isolation of a calcium channel from neurons in mammals and cephalopods utilizing a toxin fraction (FTX) from funnel-web spider poison. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 86 : 1689-1693, 1989.
  - 19) Mintz, I.M., Venema, V.J., Swiderek, K.M. et al. : P-type calcium channels blocked by the spider toxin  $\omega$ -Aga-IVA. *Nature*. 355 : 827-829, 1992.
  - 20) Zhang, J-F., Randall, A.D., Ellinor, P.T. et al. : Distinctive pharmacology and kinetics of cloned neuronal Ca channels and their possible counterparts in mammalian CNS neurons. *Neuropharmacology*. 32 : 1075-1088, 1993.
  - 21) López, M.G., Villarroya, M., Baldomero, L. et al. : Q- and L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels dominate the control of secretion in bovine chromaffin cells. *FEBS Lett.* 349 : 331-337, 1994.
  - 22) Fleckenstein, A. : Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers, and vascular smooth muscle. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 17 : 149-166, 1977.
  - 23) Furberg, C.D., Psaty, B.M. & Meyer, J.V. : Nifedipine : dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. *Circulation*. 92 : 1326-1331, 1995.
  - 24) Estacio, R.O., Jeffers, B.W., Hiatt, W.R. et al. : The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N. Engl. J. Med.* 338 : 645-652, 1998.
  - 25) Schmidt, W.K. & Way, E.L. : Hyperalgesic effects of divalent cations and antinociceptive effects of a calcium chelator in naive and morphine-dependent mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 212 : 22-27, 1980.
  - 26) Omote, K., Sonoda, H., Kawamata, T. et al. : Potentiation of antinociceptive effects of morphine by calcium-channel blockers at the level of the spinal cord. *Anesthesiology*. 79 : 746-752, 1993.
  - 27) Carta, F., Bianchi, M., Argenton, S. et al. : Effect of nifedipine on morphine-induced analgesia. *Anesth. Analg.* 70 : 493-498, 1990.
  - 28) Iwasaki, H., Collins, J. G., Saito, Y. et al. : Naloxone-sensitive, pregnancy-induced changes in behavioral responses to colorectal distension : pregnancy-induced analgesia to visceral stimulation. *Anesthesiology*. 74 : 927-933, 1991.
  - 29) Iwasaki, H., Omote, K., Kawamata, T. et al. : Pregnancy-induced analgesia by verapamil at the level of the spinal cord in rats. *Anesthesiology*. 87 : A 653, 1997.
  - 30) Takemura, M., Kiyama, H., Fukui, H. et al. : Distribution of the  $\omega$ -conotoxin receptor in rat brain. An autoradiographic mapping. *Neuroscience*. 32 : 405-416, 1989.
  - 31) Santicolioli, P., Bianco, E.D., Tramontana, M. et al. : Release of calcitonin gene-related peptide like-immunoreactivity induced by electri-

- cal field stimulation from rat spinal afferents in mediated by conotoxin-sensitive calcium channels. *Neurosci. Lett.* 136 : 161-164, 1992.
- 32) Aosaki, T. & Kasaki, H. : Characterization of two kinds of high-voltage-activated Ca-channel currents in chick sensory neurons. Differential sensitivity to dihydropyridines and  $\omega$ -conotoxin GVIA. *Pflugers Arch.* 414 : 150-156, 1989.
- 33) Sher, E. & Clementi, F. :  $\omega$ -conotoxin-sensitive voltage-operated calcium channels in vertebrate cells. *Neuroscience.* 42 : 301-307, 1991.
- 34) Miller, R.J. : Multiple calcium channels and neuronal function. *Science.* 235 : 46-52, 1987.
- 35) Malmberg, A.B. & Yaksh, T.L. : Voltage-sensitive calcium channels in spinal nociceptive processing : Blockade of N- and P-type channels inhibits formalin-induced nociception. *J. Neurosci.* 14 : 4882-4890, 1994.
- 36) Yoshimura, M. & North, R. A. : Substantia gelatinosa neurons hyperpolarized in vivo by enkephalin. *Nature.* 305 : 529-530, 1983.
- 37) Werz, M.A. & MacDonald, R.I. : Dynorphin and Neendorphin peptides decrease dorsal root ganglion neuron calcium-dependent action potential duration. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 243 : 49-56, 1985.
- 38) Frelin, C., Vigne, P. & Lazdunski, M. : Biochemical evidence for pharmacological similarities between  $\alpha$ -adrenoreceptors and voltage-dependent  $\text{Na}^+$  and  $\text{Ca}^{++}$  channels. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 106 : 967-973, 1982.
- 39) Tanaka, T. & Hidaka, H. : Interaction of local anesthetics with calmodulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 101 : 447-456, 1981.
- 40) Bolger, G.T., Marcus, K.A., Daly, J.W. et al. : Local anesthetics differentiate dihydropyridine calcium antagonist binding sites in rat brain and cardiac membranes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 240 : 922-930, 1987.
- 41) Omote, K., Iwasaki, H., Kawamata, T. et al. : Effect of verapamil on spinal anesthesia with local anesthetics. *Anesth. Analg.* 80 : 444-448, 1995.
- 42) Iwasaki, H., Ohmori, H., Omote, K. et al. : Potentiation of local lignocaine-induced sensory block by calcium channel blockers in rats. *Br. J. Anaesth.* 77 : 243-247, 1996.
- 43) Stryer, L. : Carbohydrates, in *Biochemistry* (3rd ed). W.H. Freeman and Company, New York, 1988, 332.
- 44) Bayer, R., Kalusche, D., Kaufmann, R. et al. : Inotropic and electrophysiological actions of verapamil and D 600 in mammalian myocardium. III. Effects of the optical isomers on transmembrane action potentials. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 290 : 81-97, 1975.
- 45) Satoh, K., Yanagisawa, T. & Taira, N. : Effects on atrioventricular conduction and blood flow of enantiomers of verapamil and of tetradotoxin injected into the posterior and the anterior septal artery of the atrioventricular node preparation of the dog. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 308 : 89-98, 1979.
- 46) Satoh, K., Yanagisawa, T. & Taira, N. : Coronary vasodilator and cardiac effects of optical isomers of verapamil in the dog. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2 : 309-318, 1980.
- 47) Nakaya, H., Schwartz, A. & Millard, R.W. : Reflex chronotropic and inotropic effects of calcium channel-blocking agents in conscious dogs. *Circ. Res.* 52 : 302-311, 1983.
- 48) Schmieder, R.E., Messerli, F.H., Garavaglia, G. E. et al. : Cardiovascular effects of verapamil in patients with essential hypertension. *Circulation.* 75 : 1030-1036, 1987.
- 49) Pagel, P.S., Hettrick, D.A., Lowe, D. et al. : Cardiovascular effects of verapamil enantiomer combinations in conscious dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 348 : 213-221, 1998.
- 50) Takahata, O., Krolikowski, J.G., McCallum, J. B. et al. : Effects of the optical isomers of verapamil on electrophysiological properties of the heart in conscious dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 355 : 159-166, 1998.
- 51) Walsh, R.A. & O'Rourke, R.A. : Direct and indirect effects of calcium entry blocking agents on isovolumic left ventricular relaxation in conscious dogs. *J. Clin. Invest.* 75 : 1426-1434, 1985.
- 52) Saikawa, T. & Arita, M. : Effects of verapamil and its optical isomers on repetitive slow responses induced by electrical depolarization in canine ventricular myocardium. *Jap. Heart J.* 21 : 247-255, 1980.
- 53) Huang, Y.F., Upton, R.N., Zheng, D. et al. : The enantiomer-specific kinetics and dynamics of verapamil after rapid intravenous administration of sheep : physiological analysis and modeling. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284 : 1048-1057, 1998.