

新薬の開発:創薬科学

著者	柳澤 輝行
URL	http://hdl.handle.net/10097/51232

新薬の開発：創薬科学

Development of new drugs

東北大学大学院医学系研究科・分子薬理学分野
柳澤輝行

秋田大学医学部 20111115午後3回

<http://www.pharmacology.med.tohoku.ac.jp/>

柳澤輝行 東北大学・医学部・分子薬理学分野
循環器系・神経系薬理学

イオンチャネル、受容体、情報伝達、細胞内Ca²⁺濃度

新薬開発

カルシウム拮抗薬[狭心症・高血圧治療薬]

ニコランジル[狭心症治療薬、急性心不全治療薬]

ベスナリノン、ミルリノン [急性心不全治療薬]

β1アドレナリン受容体刺激薬[心不全治療薬]

β2アドレナリン受容体刺激薬[喘息治療薬]

β3アドレナリン受容体刺激薬[抗肥満薬、過活動膀胱薬]

新薬理学入門(3版) 南山堂 (2008)

カッツング薬理学、イラストレイテッド薬理学 丸善

休み時間の薬物治療学 講談社

創薬科学 Development of new drugs

- 医薬品開発と適正使用
- モデル動物; システム理論と進化
- 古典的 Drug discovery
 - Paul Ehrlich、色素療法; サルファ薬から
 - Sir W. James Black (MD & Pharmacologist)
- ACE inhibitors
- Angiotensin II (AT1) receptor antagonists (ARB)
- デクスメトミジン; α_2 アドレナリン受容体
- SG-75 から nicorandil (SigmartTM) へ
- K⁺ channels に関して
 - 分子標的薬 まとめ



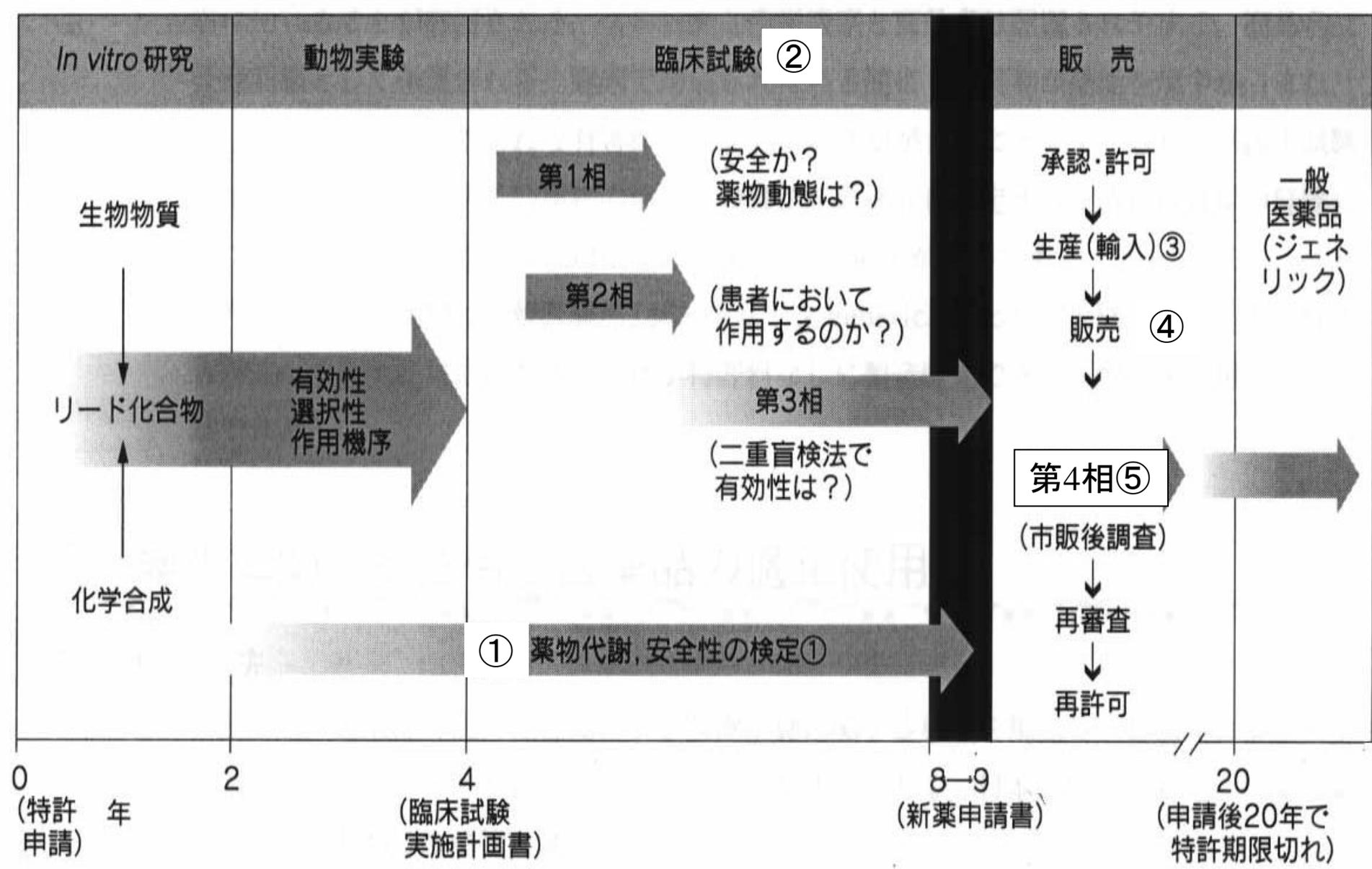


図 1-13 薬物開発と販売までの過程 文献^{1,4,5)}より改変.

①GLP; ②GCP; ③GMP; ④GQP, GVP; ⑤GPSP

Drug Development

From drug synthesis to approval

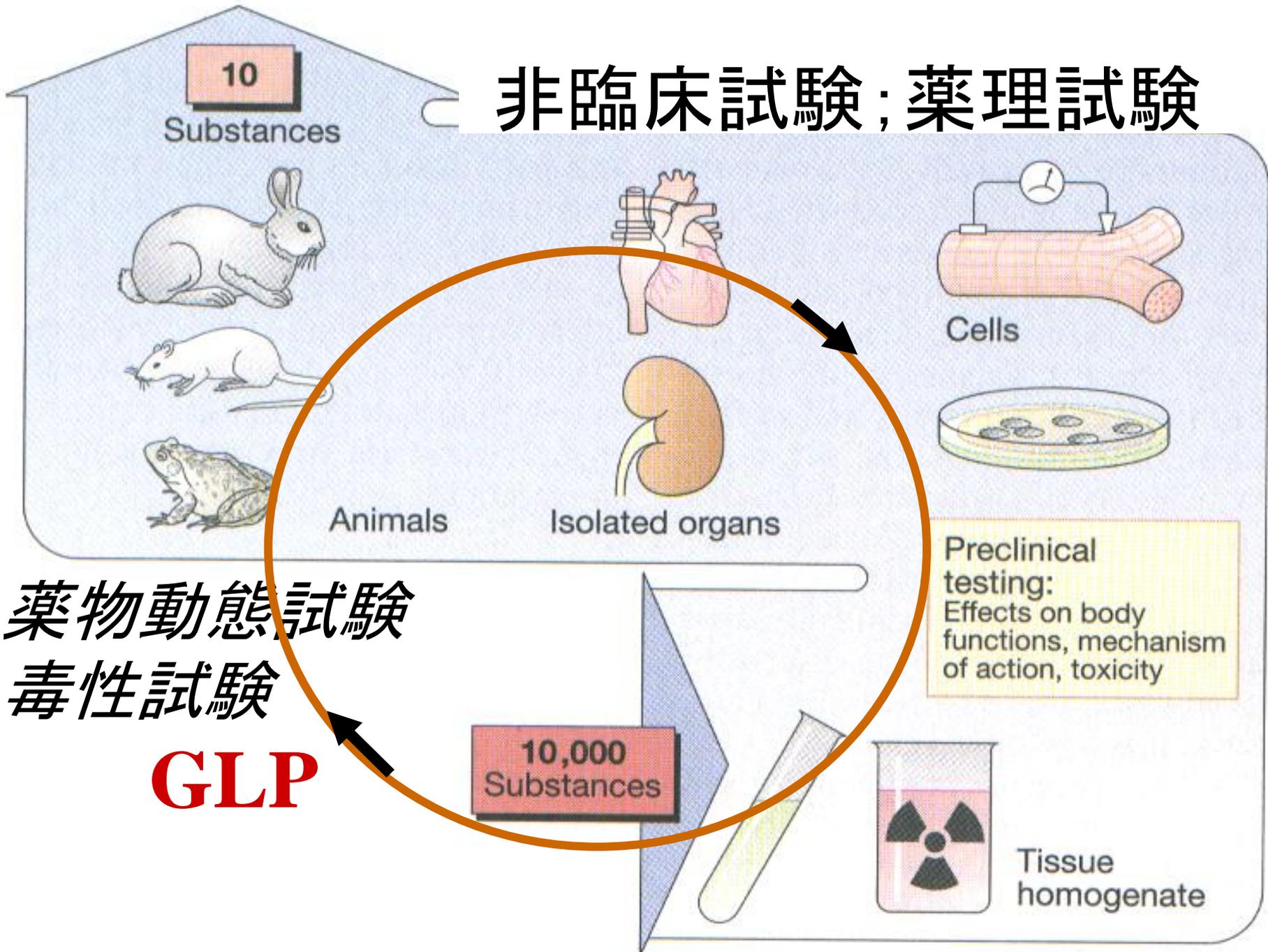
(bio)chemical
synthesis



10,000
Substances



非臨床試驗；藥理試驗



GCP

1

Substance

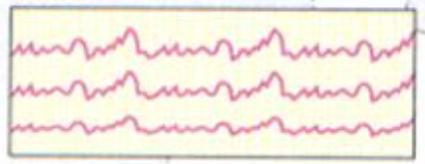
Phase 1

Clinical trial
Phase 2

Phase 3

Healthy subjects:
effects on body functions,
dose definition, pharmacokinetics

EEG

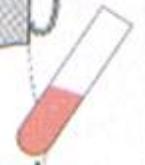


Blood pressure

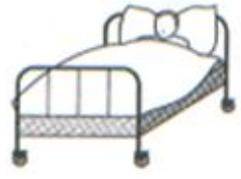
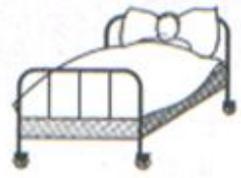
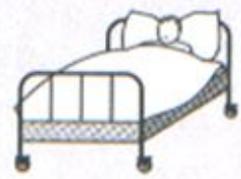


ECG

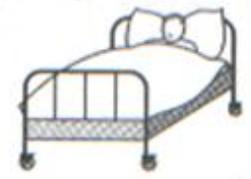
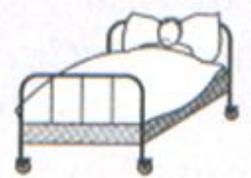
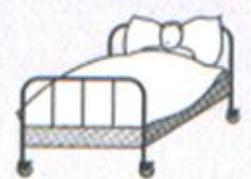
Blood sample



Selected patients:
effects on disease;
safety, efficacy, dose,
pharmacokinetics

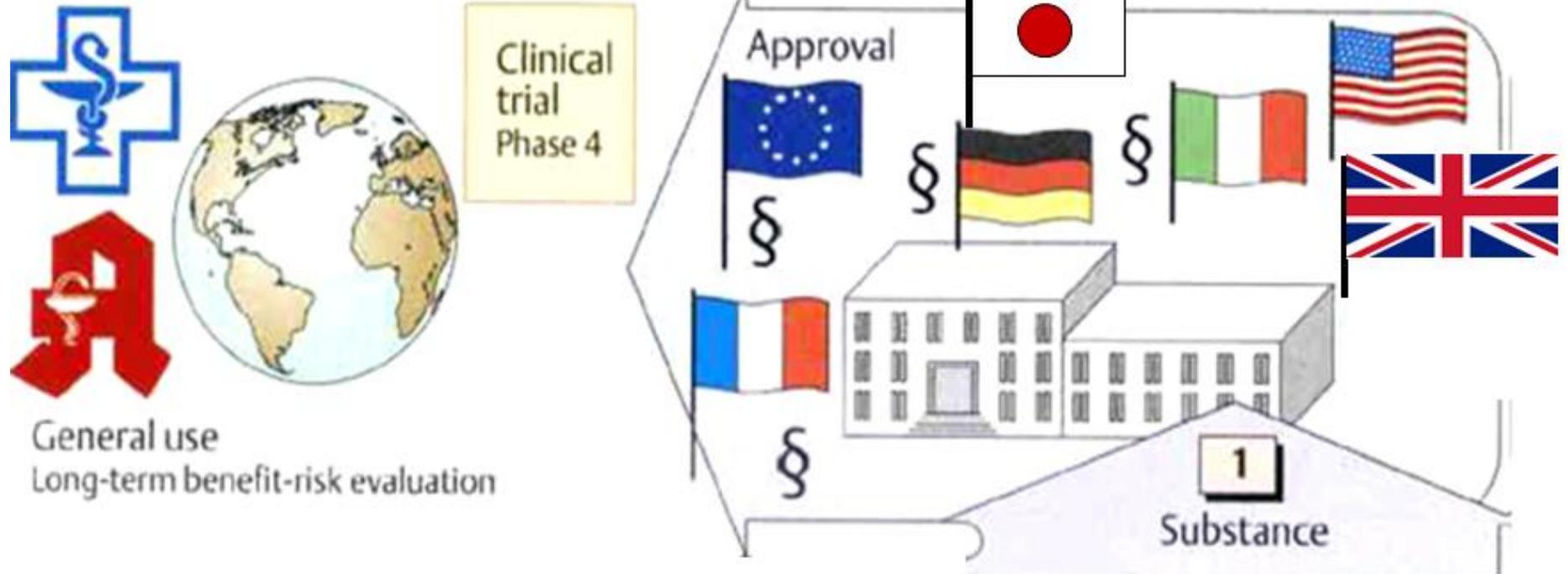


Patient groups:
Comparison with
standard therapy



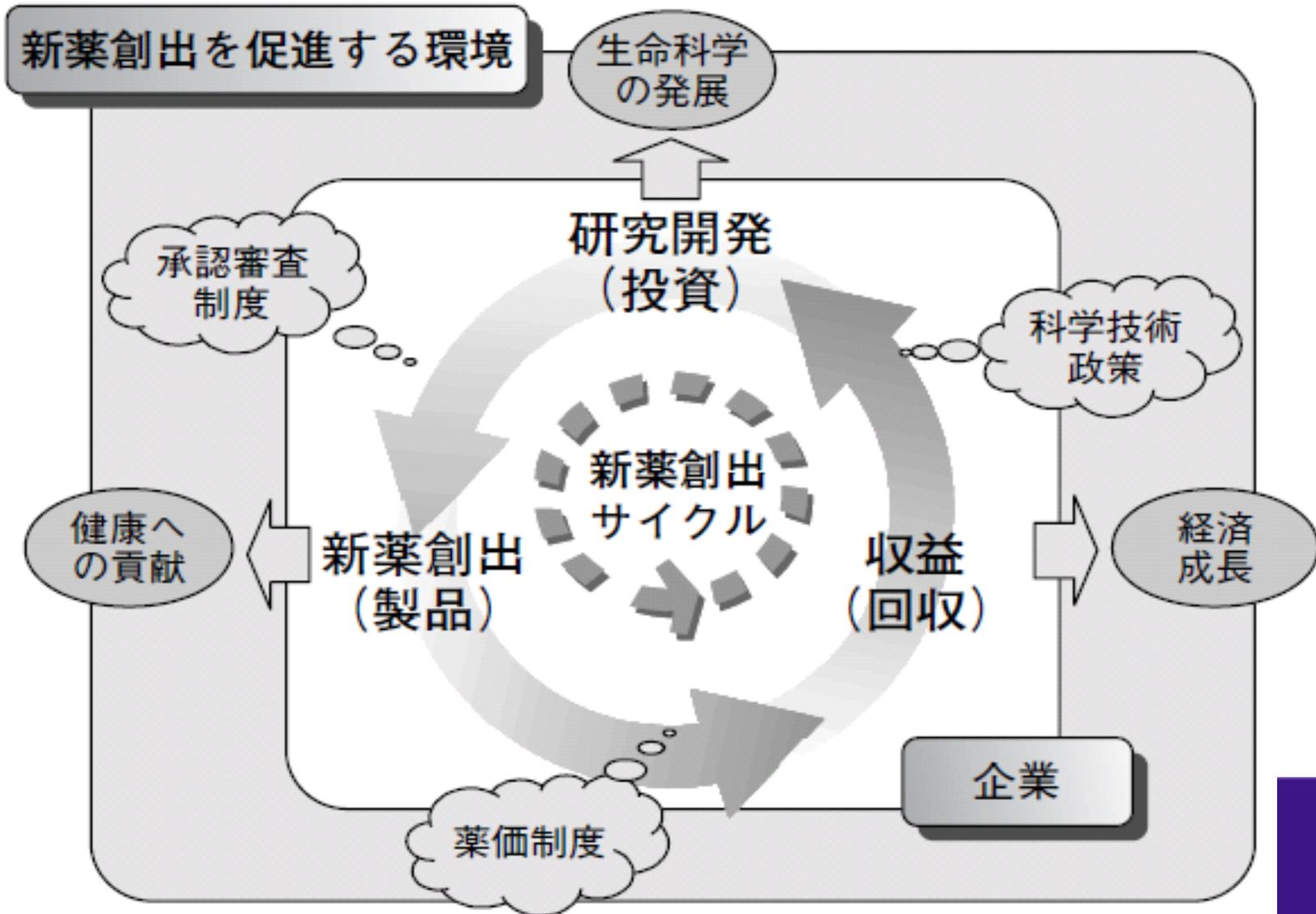
10

新薬開発力のある国はわずか！



新薬の開発においては、医学や薬学だけでなく理学、工学など幅広い分野の技術が必要で、しかもゲノムやITなど最先端で高度な知識・技術が求められる。こうした技術力を備えている国は世界でも10カ国にも満たない。日本はそれらの国々の中でもトップクラスの技術を持つ国として、世界中で認められるような新薬を開発している。日本で開発されたくすりは、欧米をはじめ多くの国々でも発売され、世界中の患者さんの治療に使われている。

新薬創出サイクル



医薬品の適正使用法

薬物開発シーズの可能性・ニーズの掘起し

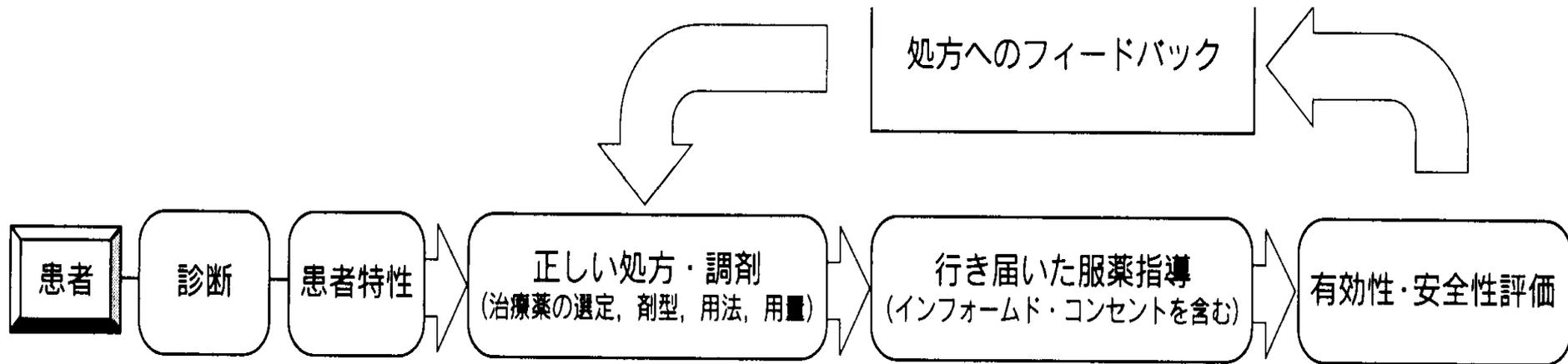


図 1-14 医薬品の適正使用法 (「21世紀医薬品のあり方懇談会」)

適正使用法とは、① 的確な診断、② 患者の特性、③ 病態にかなった正しい処方と調剤(治療薬の選定, 剤型, 用法, 用量)、④ 行き届いた服薬指導(インフォームド・コンセントを含む)、⑤ 有効性・安全性評価、⑥ 医薬品についての絶えざる評価の処方へのフィードバックからなっている。

モデル動物

「よいモデル動物あるところよい治療薬あり」

- ヒトの病気と相同，類似の病態を有する
- モデル動物の作成法
- 自然発症動物（「神様の実験」突然変異種，多遺伝子が関係し選抜による系確立）
- 人為的に作成したモデル動物
 - 外科的，薬物・毒物・放射線照射・微生物感染によるもの
 - 遺伝子変異・欠損，過剰発現
 - その代表例がノックアウトマウス
- 疾患関連遺伝子に修飾を加え生体機能の変化を個体レベルから研究することが可能
- 遺伝子の特定の部位を指定した点変異導入によってその遺伝子の機能の詳細を検討できる。

階層性とシステム理論

- ゲノタイプ genotype とフェノタイプ phenotype とを関連付けたいにもかかわらず、遺伝子変異・改変により得られた病態モデル動物での対応は単純ではない
- そのシステムにおける階層（遺伝子と組織，器官系さらには個体機能）が違う
- 血液・体液循環系，腎，神経系，オートコイド・内分泌系などの液性因子等に関わる多くの要素が統合されて動脈血圧は決定され，その中にはポジティブ及びネガティブ・フィードバック系が多重に，あるいは直列並列に組み込まれている
- 動物の環境 対 ヒト疾患の発症・増悪環境
- 代償機能とシステム理論

作用機序、治療機序; **ズーム**できる力

生体分子に結合し、7階層を経て効く物質 (薬)

薬 (個体に投与されるが、
構成分子に作用する)

病気の治療薬としての薬
→ → →
病態 (疾患・症状) の
メカニズム



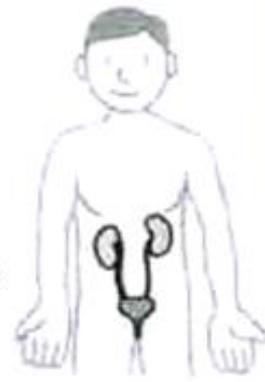
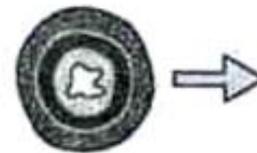
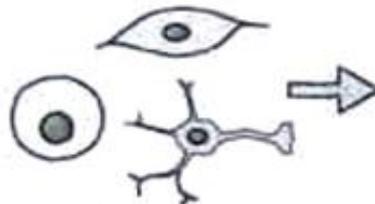
① 生体分子



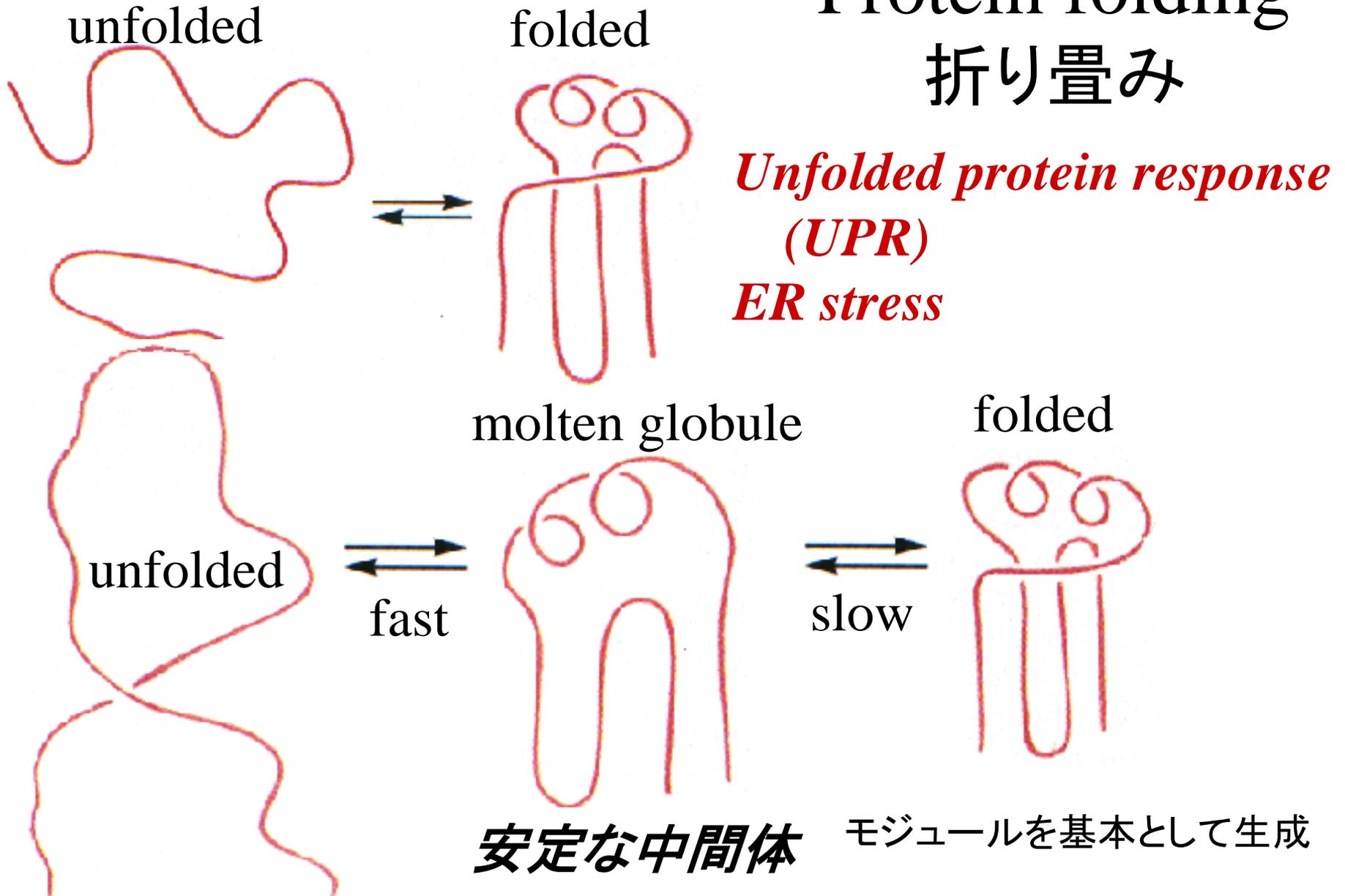
治療薬の理解には
分子、生体の構成レベルと
メカニズムを考えよう



② 細胞小器官

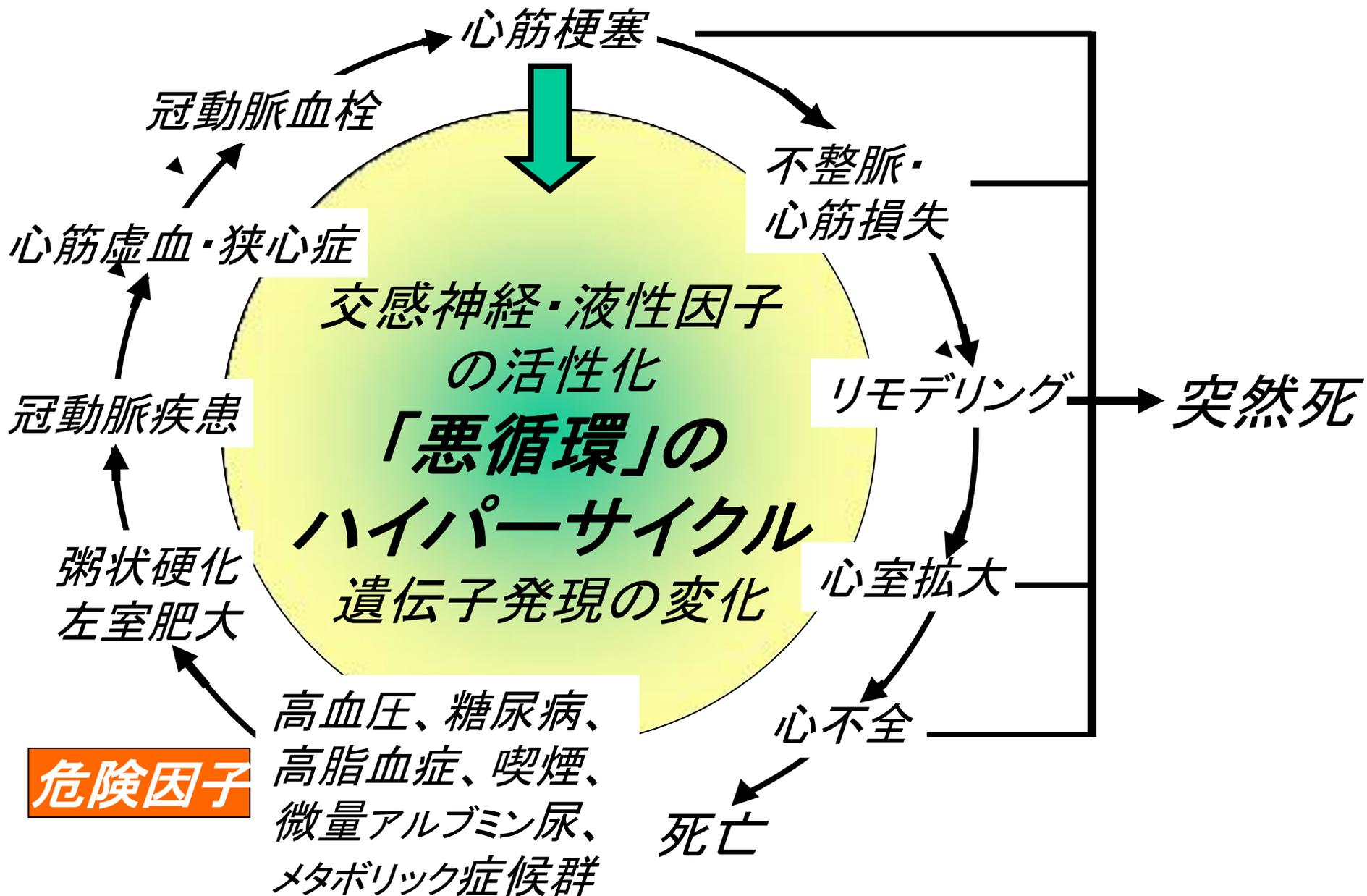


Protein folding 折り畳み



Branden C, Tooze J. Folding and flexibility. In: Introduction to Protein Structure (2nd Ed.) 1998.

図4-1b 心血管疾患の連続性



日薬理誌 122: 365-366, 463 (2003);

<http://hdl.handle.net/10097/40207> TOUR(リポジトリ)

ミニ総説号「受容体・チャネル遺伝子の改変修飾と疾病・治療モデル」序文

進化の過程で種々の試練に対する**問題解決方法**として, 1) 生命は**試行錯誤と選択性**を駆使し, 2) 希少性を扱うために**最適化**を用い, 3) 革新を創造するために**富裕性**を利用し, 4) 予測不可能性をマスターするための自然の処方箋が一見とりあえずの**鑄掛け屋仕事とモジュール設計**なのです.

階層を意識し複雑な系をそれぞれの安定な複合中間体ともいえるモジュール化したサブアセンブリーで解析を行うことも必要です. モジュールは遺伝子から環境までの種々レベルで存在しています. 中間の層は下位層に対して自律的でかつ目的となり, 上位層に対しては従属的で手段となる. すなわち, 中間層は両義的な性質, 両面性をもつことになります. そして, 安定な中間体形成こそ偶然ではない生命の必然の方向性を定めると考えます.

逆システム学、「制度の束と多重フィードバック」

- 要素還元論的なセントラルドグマ(遺伝子決定論、ネオ・ダーウィニズム、市場原理主義)の暴走;生命の全体論を唱える議論はあまりに生産性が低かった
- 既存の理論枠に収まらない不測の現象を「無視する」のではなく「暫定的に不可知なものとする」前提に立つ。
- 調節制御の多重フィードバックを実証して、生命体や市場経済の全体像を明らかにする方法
- 全体を複雑な体系の集まりとして捉え、その体系のネットワークから全体を見出すという考え方
- 日本はモノづくりに傾斜し過ぎていた。今後はコト(製品の持つさまざまな機能)づくりを重視すべき
- コトづくりには普遍化と論理が重要な要素で、コトづくりの基礎が制御工学、モデル学、システム工学など横断型科学技術、**医学・医療こそ適役。**

Ehrlich, Paul: Corpora non agunt nisi fixata.



1854-1915。ドイツの医学・免疫学者。ブレスラウ、シュトラスブルク大学で学び、コッホ研究所をはじめ諸研究機関を経て、フランクフルト実験治療研究所所長(1899-1915)。業績は膨大であるが、主なものは組織染色法、毒素と抗毒素の定量法、最初の抗体産生理論である側鎖説の提唱(1900)、化学療法の開発(梅毒特效薬サルバルサン)。1908年、ノーベル生理学医学賞受賞。

「ある微生物を特定の**色素**で染めることができるのは、用いた色素がその微生物に取り込まれやすく、他には取り込まれないからだ。もし、色素に何かの作用があるならば、その作用は取り込まれた微生物だけにもたらされ、他には作用を及ぼさないのではないか」と。

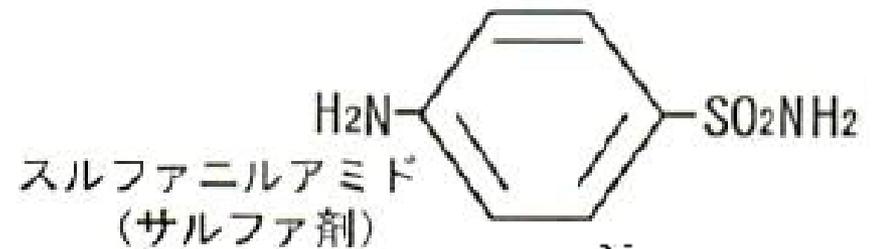
それならば、色素の化学構造を変えてゆき、微生物を攻撃するような分子を作れば、**感染症の治療**に使える薬ができないだろうか。

『まんが医学の歴史』茨木保 医学書院, 2008

『薬の散歩道－薬理学入門』仁木一郎 メディカル・サイエンス・インターナショナル社, 2010

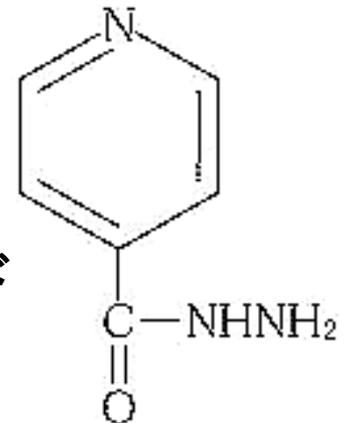
EhrlichからDomagk, Gerhard (1895-1964) へ

エールリッヒは、考えつく構造式を紙に書き付けては化学者に合成を頼んだ。この方法は主に感染症の治療に試みられ、色素療法と呼ばれ、秦佐八郎との梅毒治療薬サルバルサン(606号)が有名。後に、薬効と色とは関係のないことがわかる。サルファ剤という感染症治療薬はこのような試行の末に生まれたものである。またこの系列の薬や色素をもとにして、利尿薬、スルホニル尿素薬(糖尿病治療薬)やクロロプロマジン(精神疾患治療薬)などが生まれた。



サルファ剤誘導体

イソニアジド
1951年

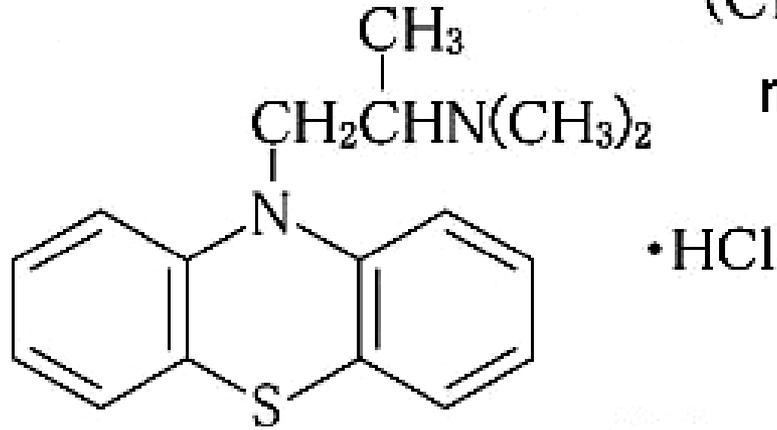
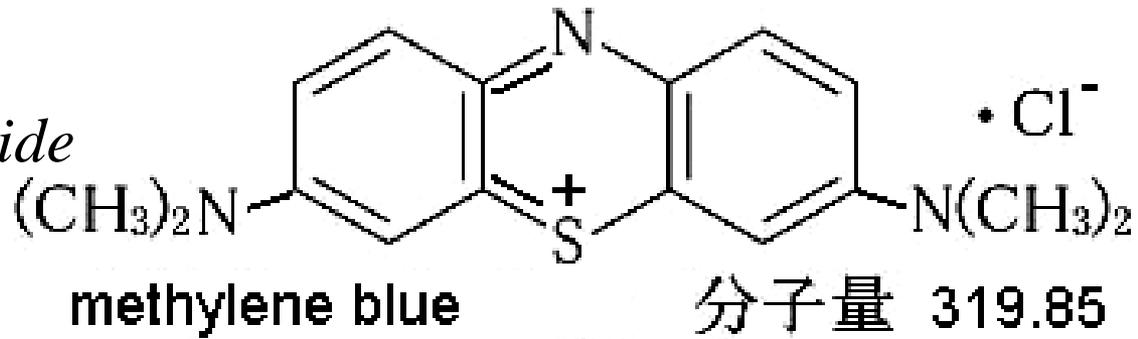


『まんが医学の歴史』茨木保 医学書院, 2008

『薬の散歩道—薬理学入門』仁木一郎 メディカル・サイエンス・インターナショナル社, 2010

色素療法(メチレンブルー)から

3,7-bis(Dimethylamino)-
phenothiazin-5-ium chloride

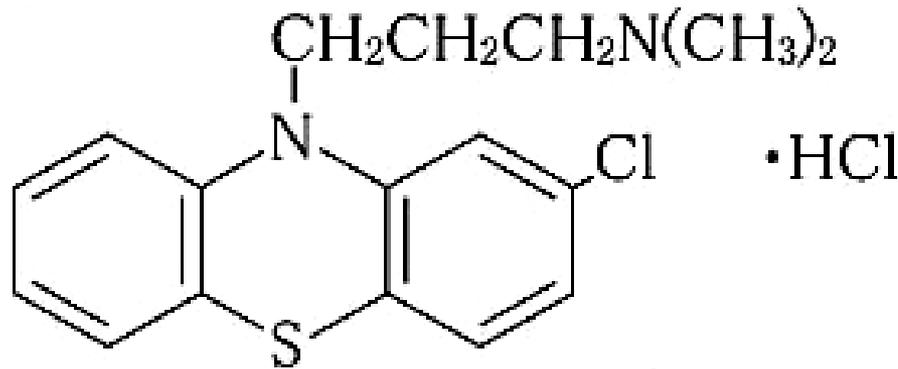


塩酸プロメタジン 分子量 320.89

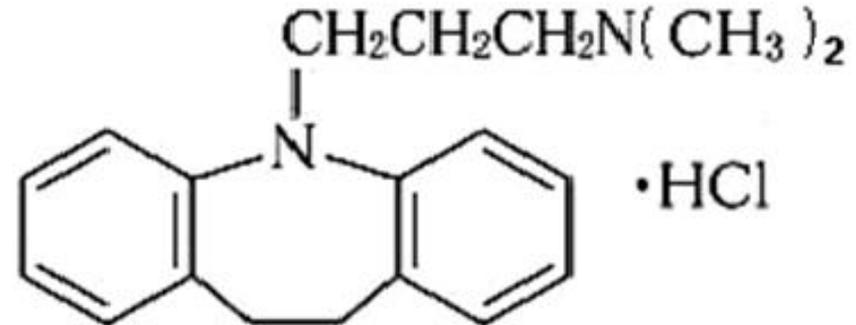
抗ヒスタミン薬



向精神薬



塩酸クロルプロマジン (355.33)



塩酸イミプラミン (316.87)

Basic & Clinical Evaluation of New Drugs; **Drug Discovery**

- Sulfonamides (first chemotherapeutics)
- Development of modern diuretics

Diuretics;

Sufonylureas;

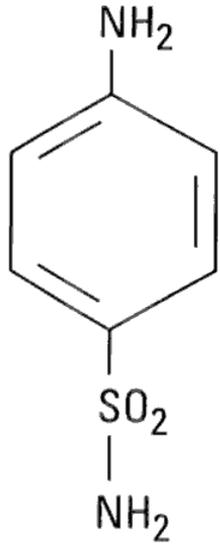
Thioureas

antidiabetics

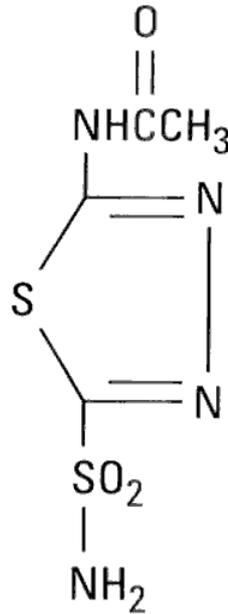
antithyroid

- Development of adrenergic β blockers (Dr. Black)
- A history of the development of H₂ receptor blockers;
Sir W. James Black (Pharmacologist)

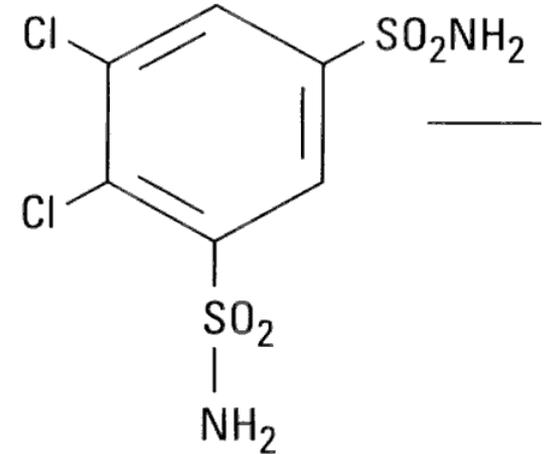
Development of modern diuretics (1)



Sulfanilamide



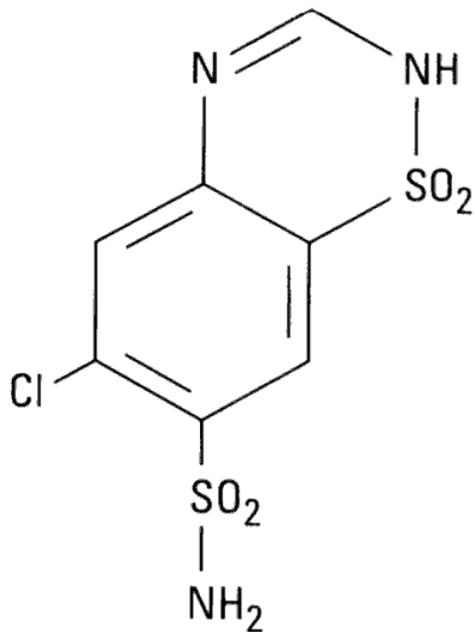
Acetazolamide



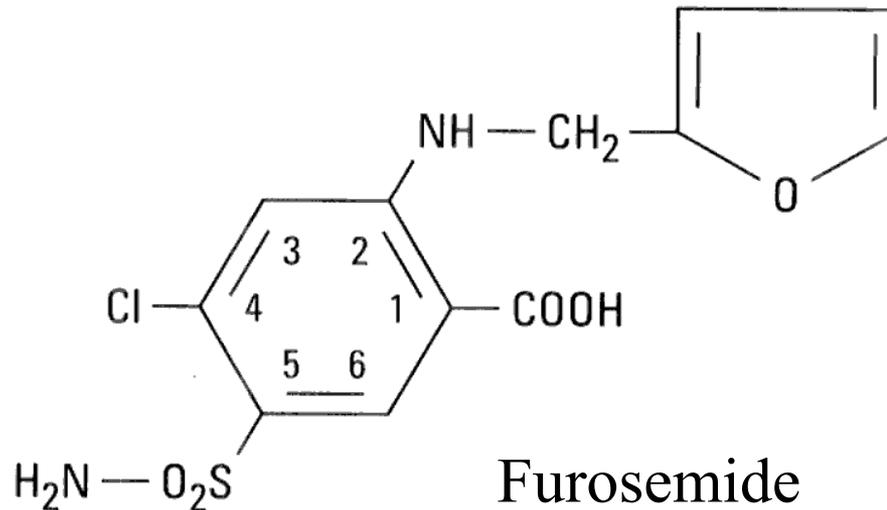
Dichlorophenamide

セレンディピティ serendipity (「偶察力」偶然と察知力)
「当てにしていなかったものを偶然にうまく発見する才能」 科学技術においては、間違いがもたらした偶然から発見や開発につながっていく話がよく聞かれる。

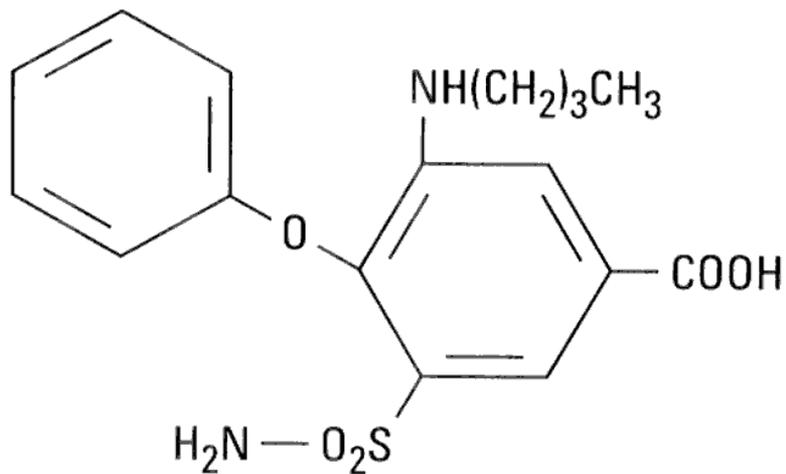
Development of modern diuretics (2)



Chlorothiazide



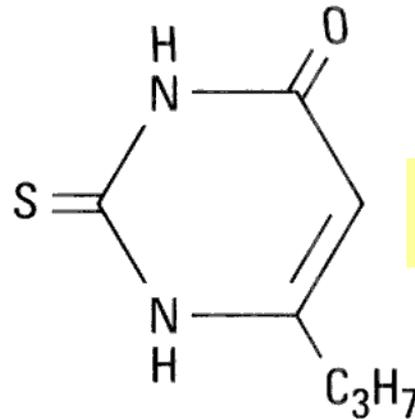
Furosemide



Bumetanide

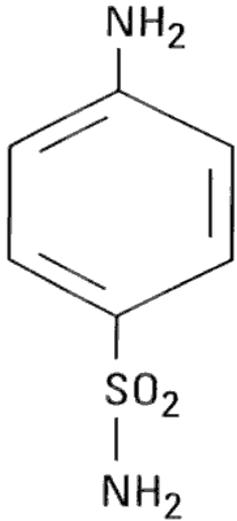
Thioureas; antithyroid

Goiter in rat



Propylthiouracil

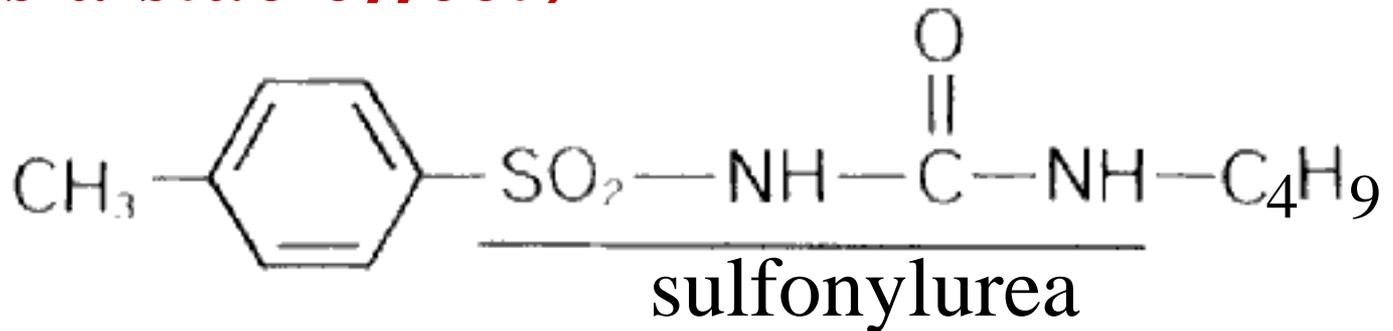
Sulfanilamide



Sulfonylureas; antidiabetics

*Hypoglycemia
(as a side effect)*

トルブタミド tolbutamide

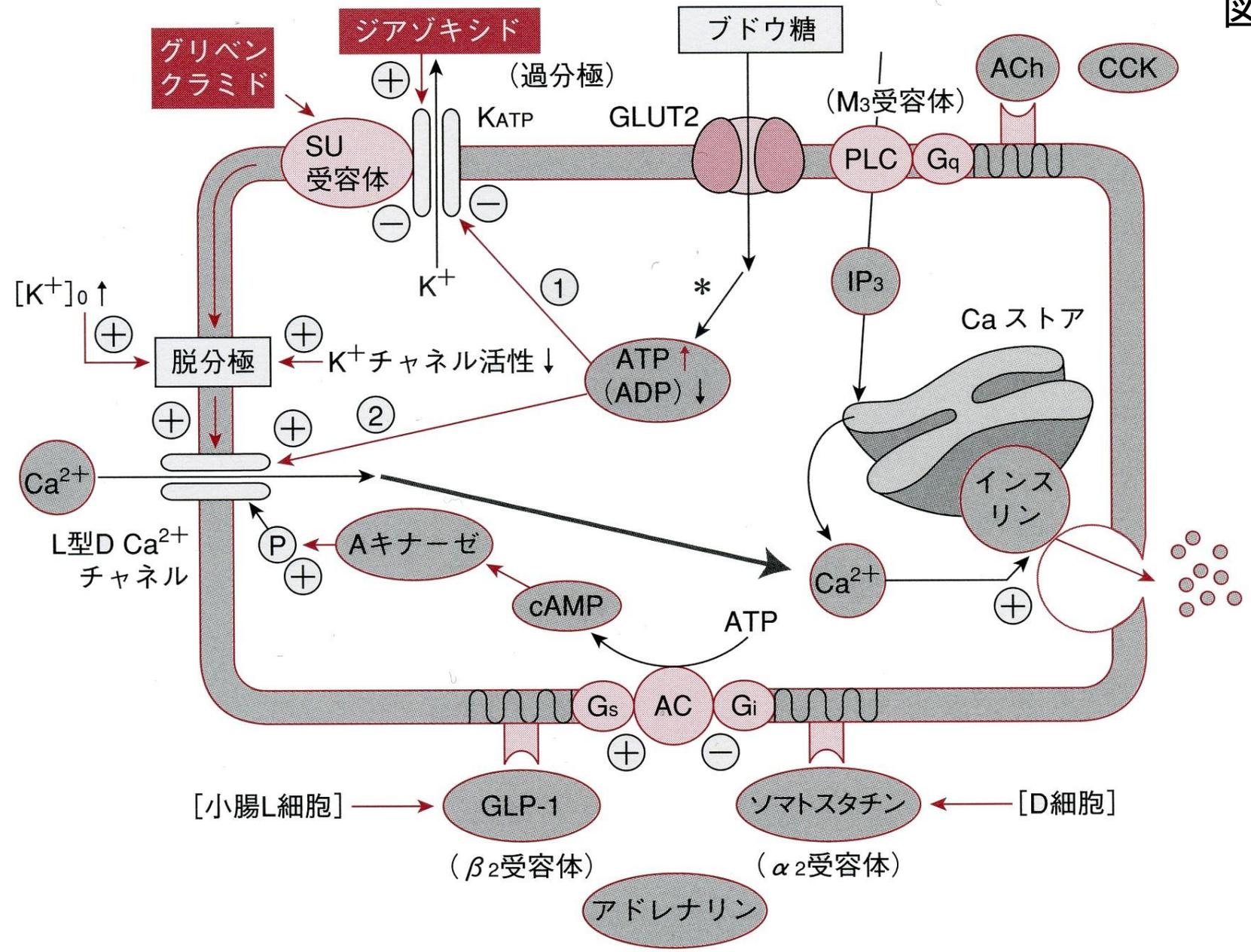


sulfonylurea

ハイリスク薬

β 細胞におけるインスリン分泌機序とその調節因子

図9-13



Sir W. James Black (Scottish doctor, Pharmacologist)

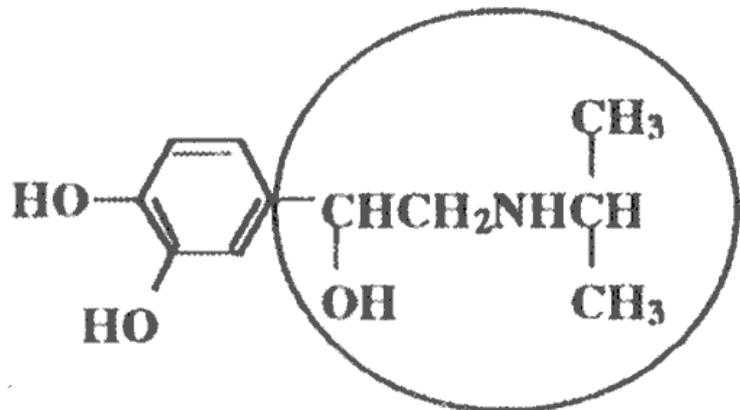
(14 June 1924 – 22 March 2010)



1988年
ノーベル賞
Propranolol
Cimetidine
発明

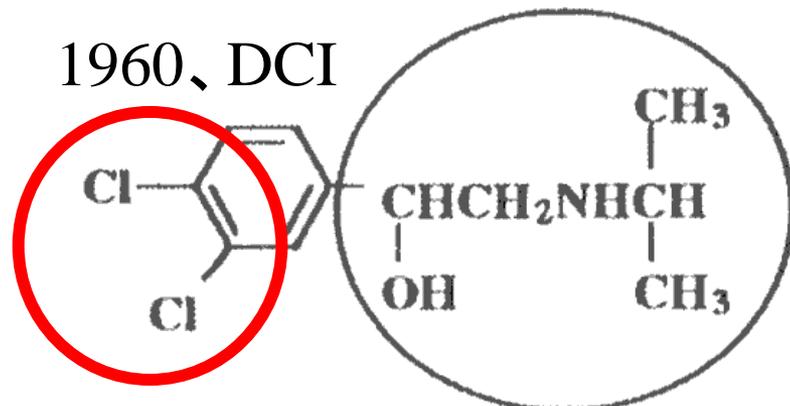
岡部進：
楽しい薬理学
南山堂 2001

Development of adrenergic β blockers (Dr. Black)



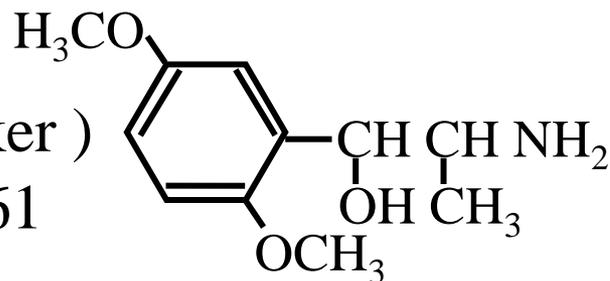
イソプロテレノール

1960、DCI

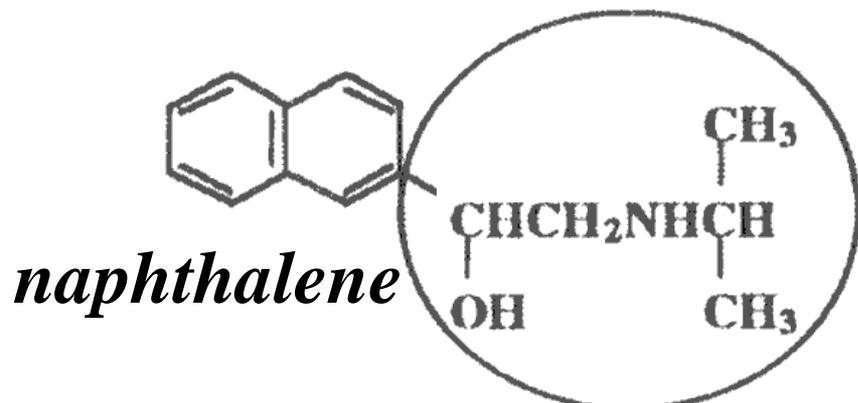


ジクロロイソプロテレノール
(β_2 blocker, partial agonist)

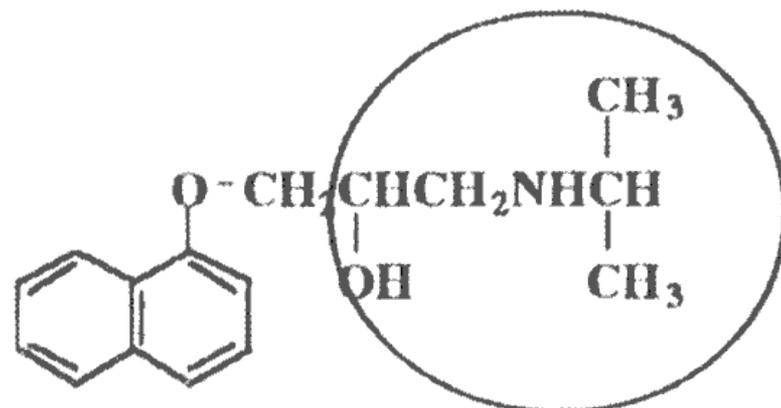
Cf. **Methoxamine**
(α_1 agonist; β_2 blocker)
橋本虎六先生, 1961



Butoxamine (β_2 blocker)



プロネサロール

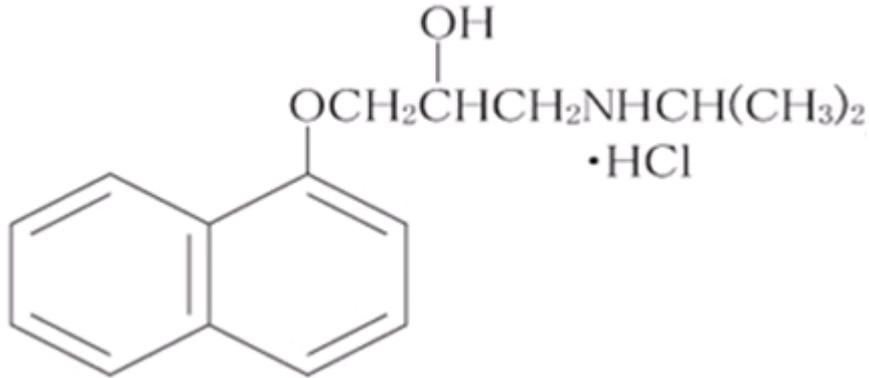


プロプラノロール

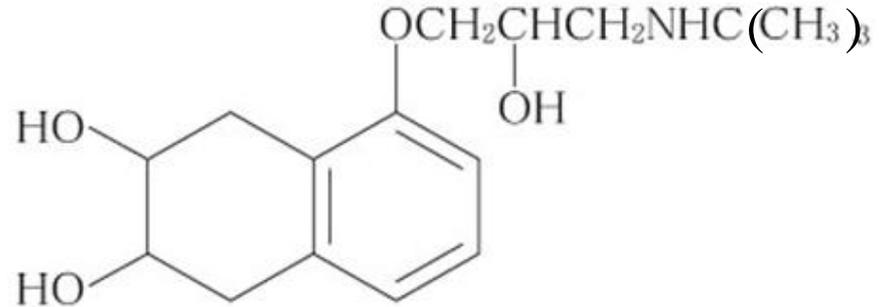
特許1964; Brit J Pharmacol, vol 25, pg 577-591, 1965

β遮断薬の分化・進化

塩酸プロプラノロール 分子量 295.81



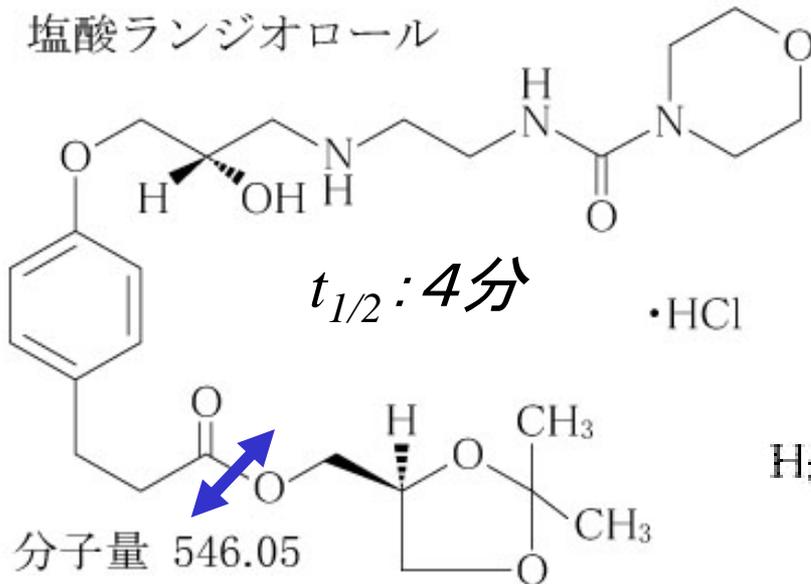
ナドロール 分子量 309.40



T_{max} : 4時間後

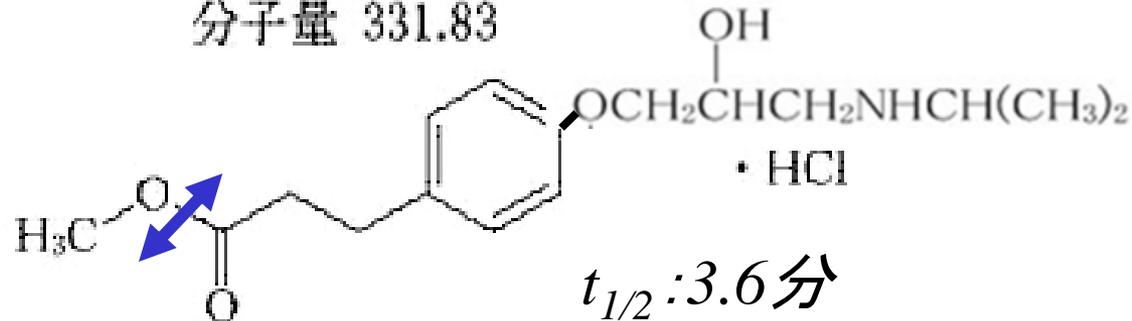
$t_{1/2}$: 4.8時間 (α 相)、19.6時間 (β 相)

塩酸ランジオロール



塩酸エスモロール

分子量 331.83



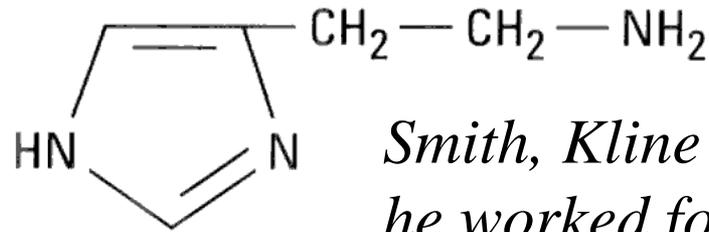
エステラーゼ加水分解

部分作動薬 partial agonist

A history of the development of H₂ receptor blockers;

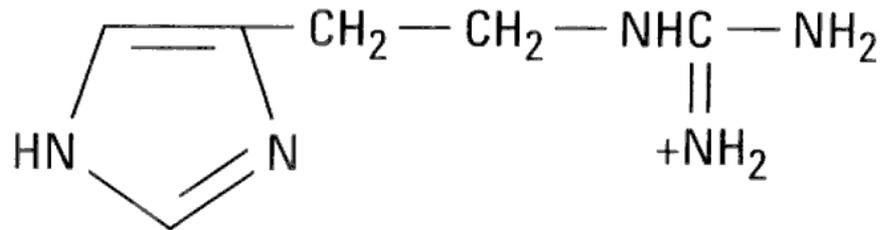
Sir W. James Black (Pharmacologist)

Histamine
(agonist)

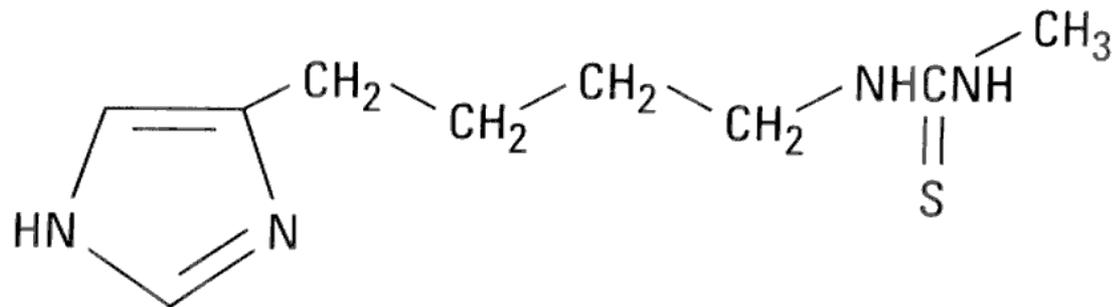


Smith, Kline and French for whom he worked for nine years until 1973.

N-Guanylhistamine
(partial agonist
Like DCI, > 4 years
1972 Br J Pharmacol)



Brimamide
(Weakly active
in human)

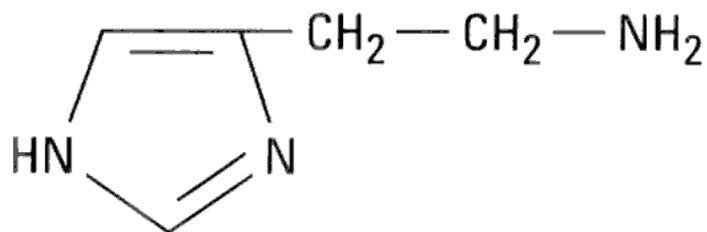


Katzung, p65

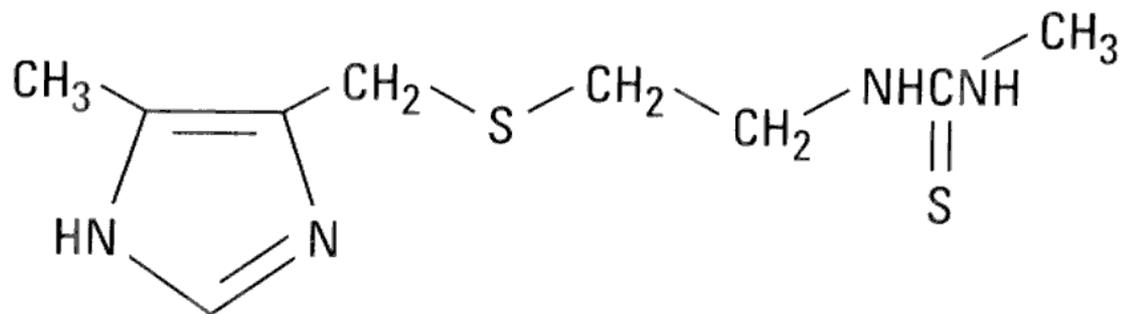
A history of the development of H₂ receptor blockers;

Sir W. James Black (Pharmacologist)

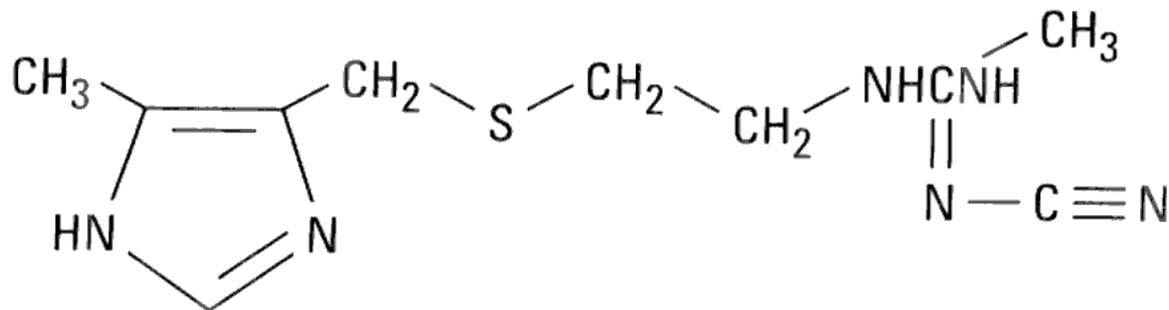
Histamine
(agonist)



Metiamide
(Active
in human
but toxic)



Cimetidine
1975



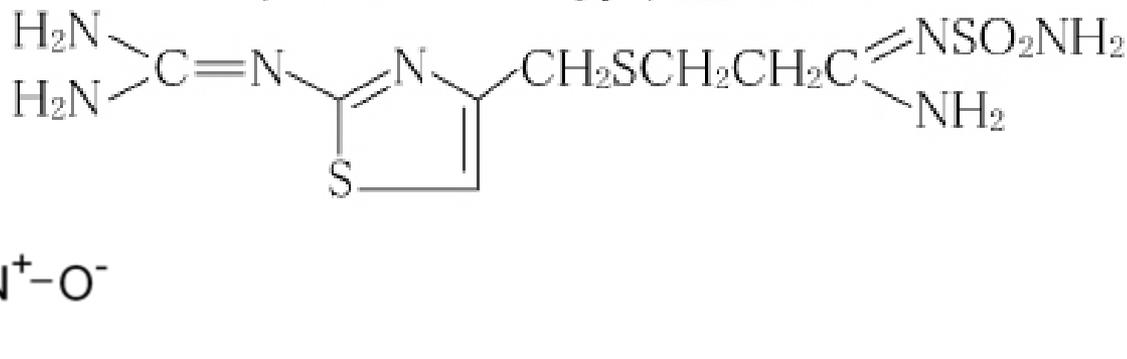
イミダゾール環のない H₂ blockers (2325)

ラニチジン塩酸塩 分子量 350.87

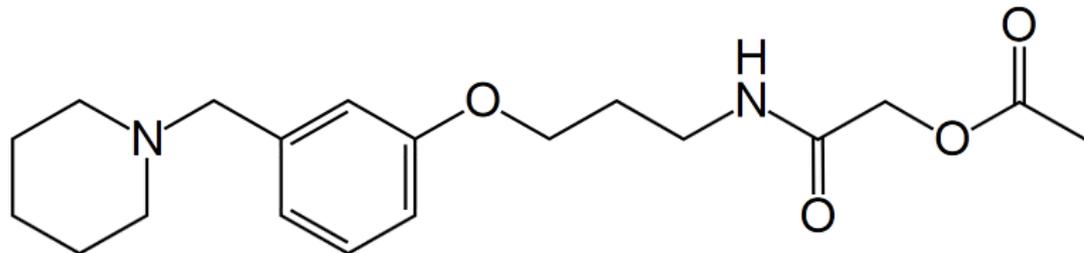
特許戦略のほころび



ファモチジン 分子量 337.45

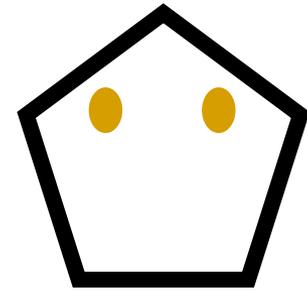
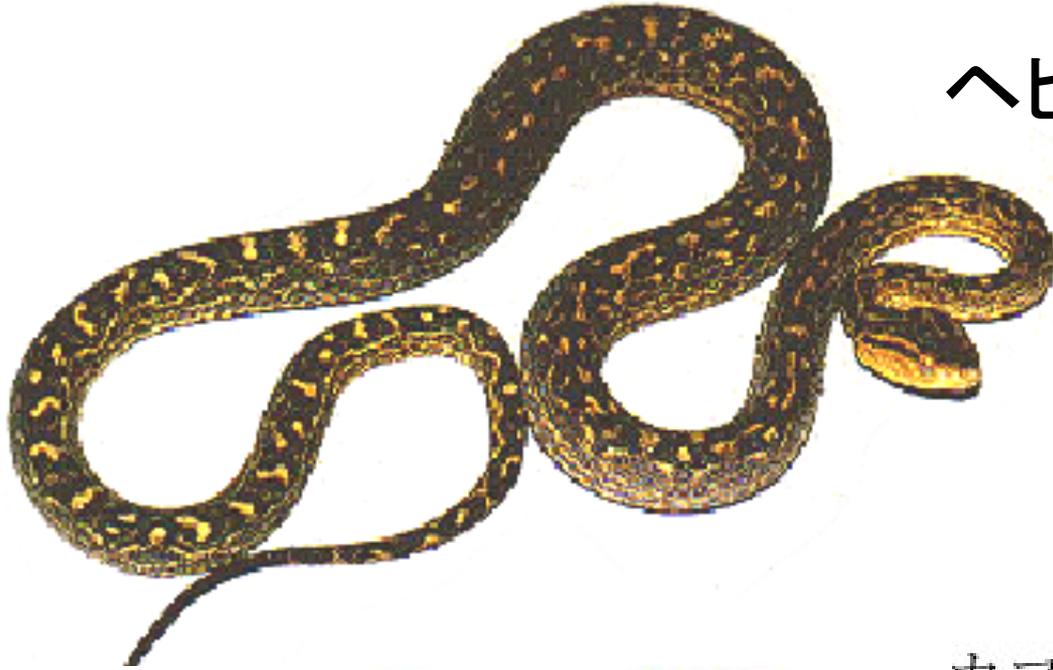


ロキサチジン酢酸エステル Roxatidine acetate

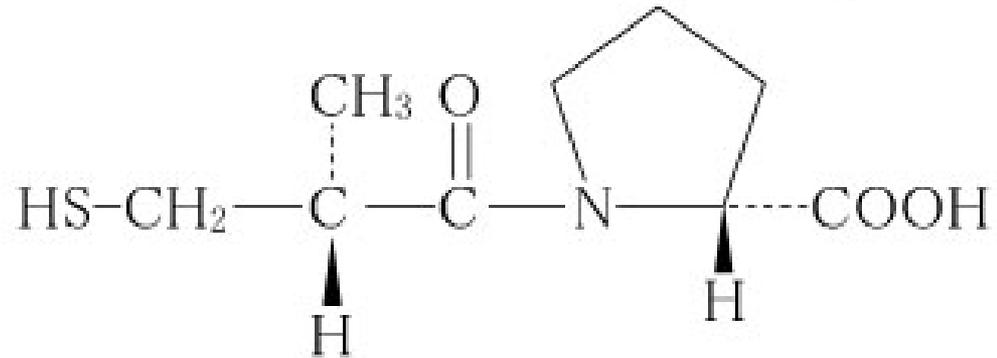


ヘビ毒から降圧薬ACE阻害薬へ

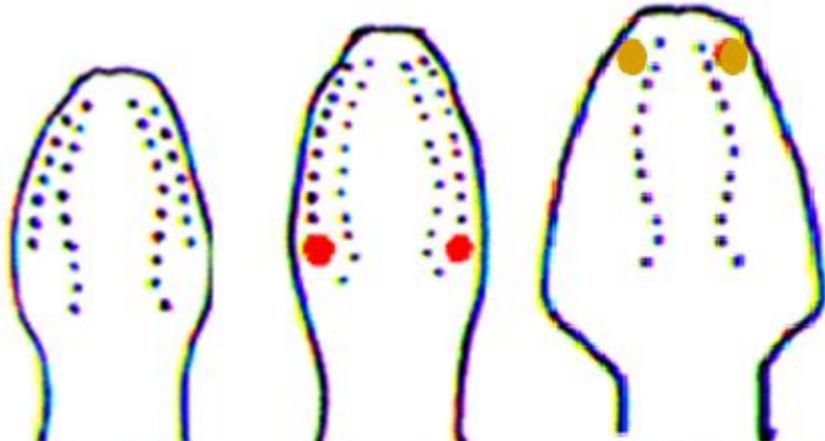
ヘビ毒; 痛み、ショック



カプトプリル 分子量 217.28



プロリン



無毒ヘビ

(アオダイショウ等)

ヤマカガシ

(後牙類)

マムシ・ハブ

(前牙類)

The Albert Lasker Clinical Medical Research Award (1999)



Ondetti MA (pharmacologist) Cushman DW (chemist)

Development of ACE inhibitors

Utility of pharmacological enquiry on **poisons**

- 1960s Bradykinin potentiating factors or peptides (BPF, BPP) in the **venom of *pit viper***
- 1968 BPFs synthesized inhibit both **kininase II** and **ACE**
- 1970 Both enzymes are the same enzyme, **dipeptidyl carboxypeptidase**
- Teprotide (BPF9a) i.v. lowered blood pressure consistently. BPF5a was most potent in vitro. Three a.a. **Try-Ala-Pro**, **Phe-Ala-Pro** were active.
- Crystal structure of **carboxypeptidase** (zinc-containing) similarity

アンジ(ギ)オテンシン変換酵素

(ACE、**dipeptidyl** carboxidase I, kininase II、
肺血管内皮細胞の血漿膜に存在する)

<ACE>

A I

NH₂-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-[-His-Leu-COOH

A II (active)

NH₂-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-COOH

< ACE =kininase II>

Bradykinin (active)

NH₂-Arg- Pro- Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-[-Phe-Arg-COOH

Inactive peptides

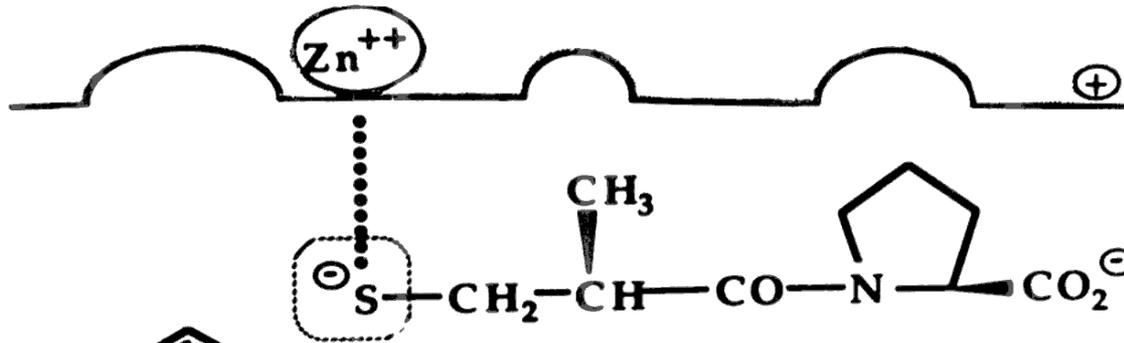
Product inhibition by that generated by enzyme catalysis

- 1) -COO^- group on the C-terminal **proline**
- 2) amide carboxyl between a.a.
- 3) hydrophobic interactions (with methyl group)
- 4) Zn^{2+} in enzyme interaction with -SH , -COOH , -POO^- groups

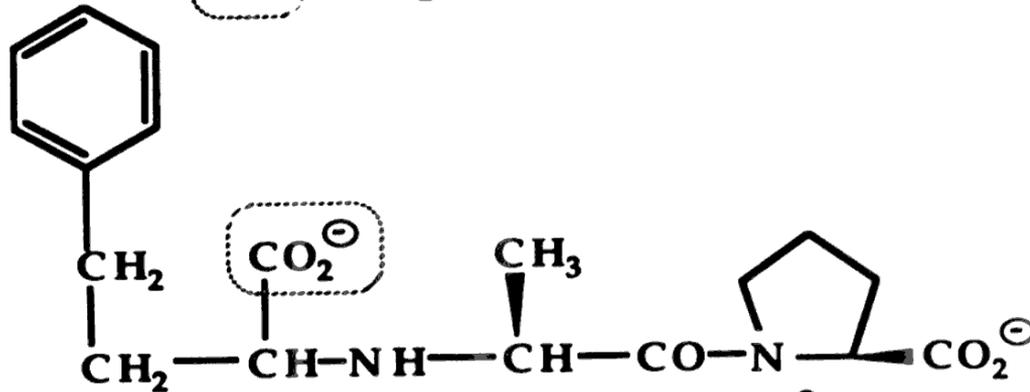
1977 Captopril

Enalapril -- (hydrolysis) \rightarrow enalaprilat
(produrg)

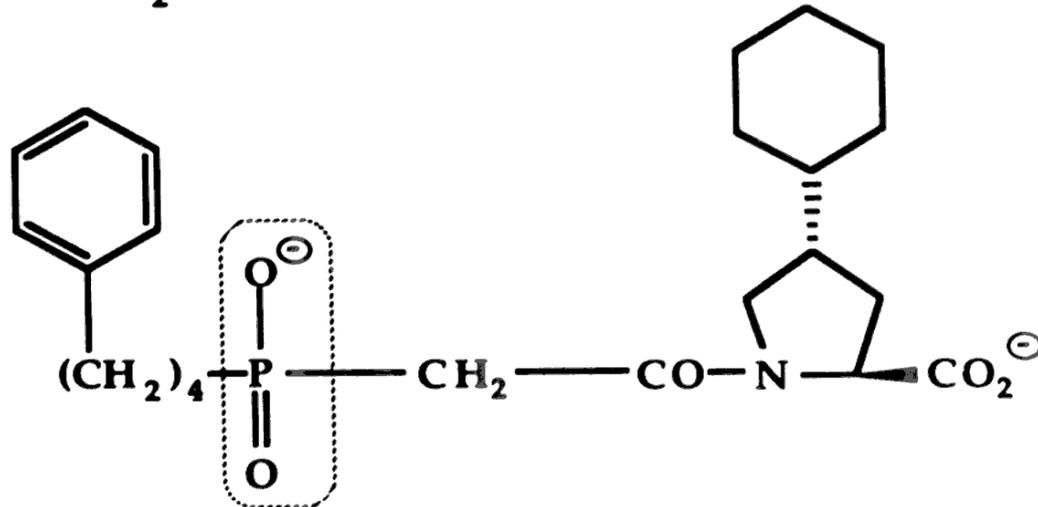
Dipeptidyl carboxypeptidase and its inhibitors



Captopril

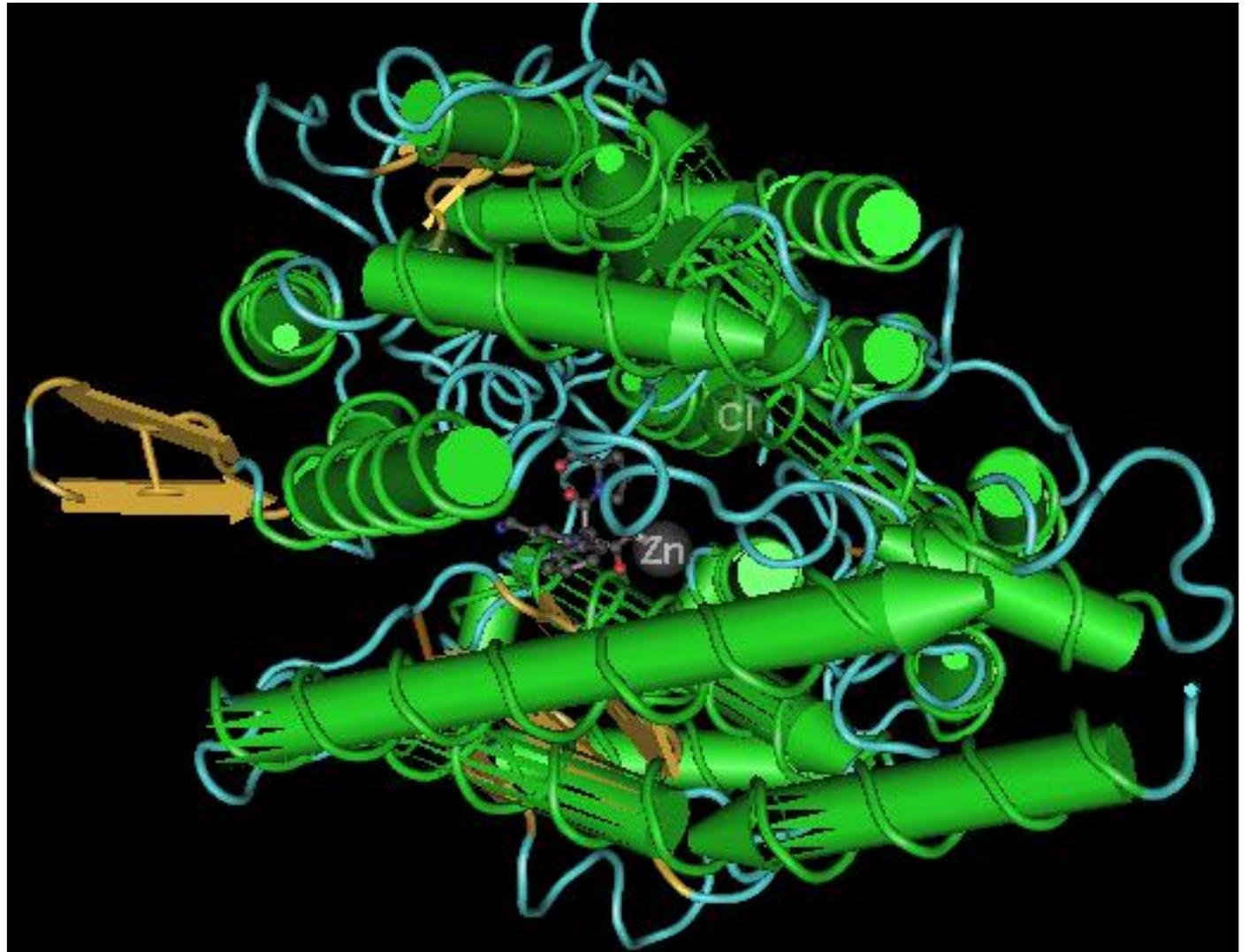


Enalaprilat

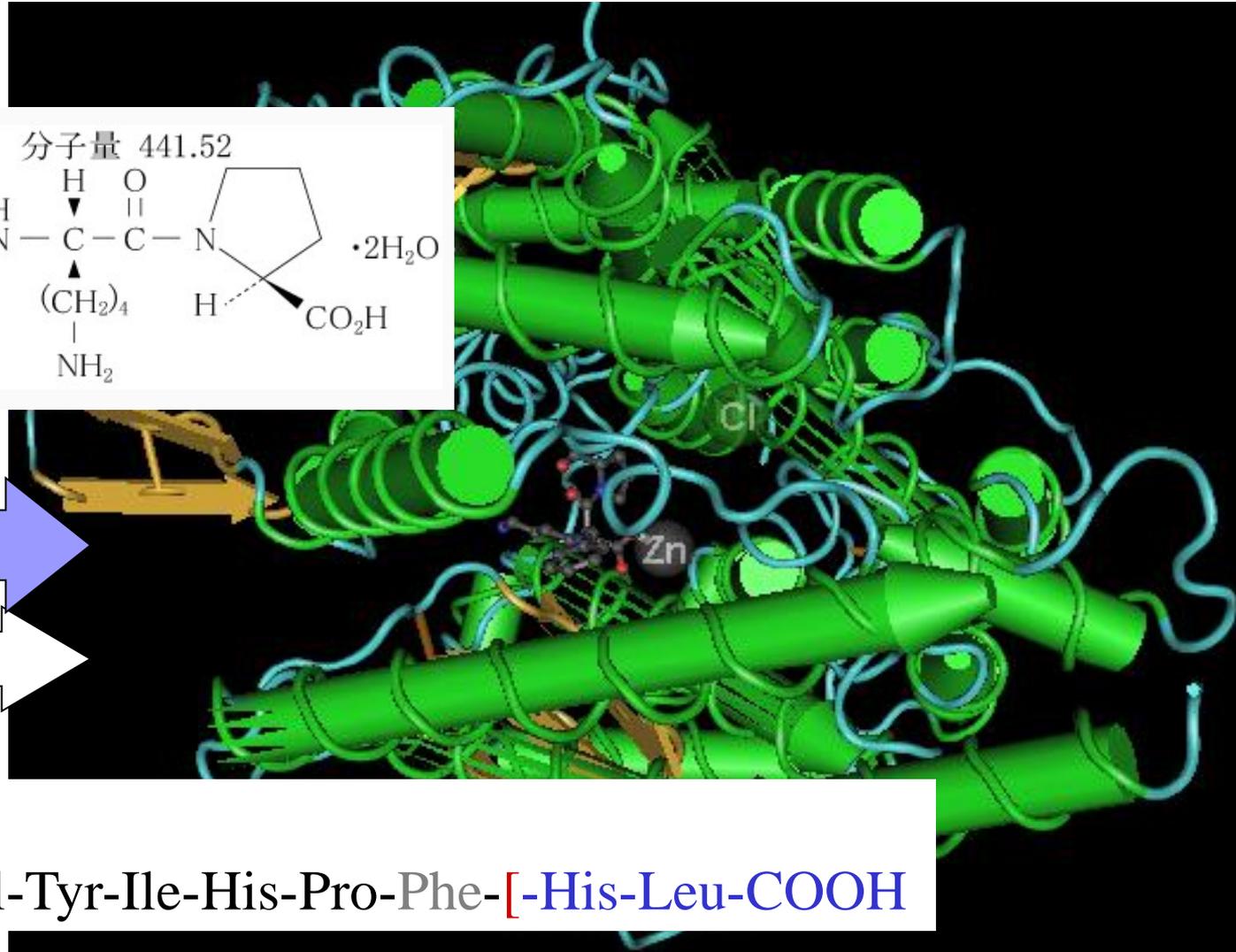
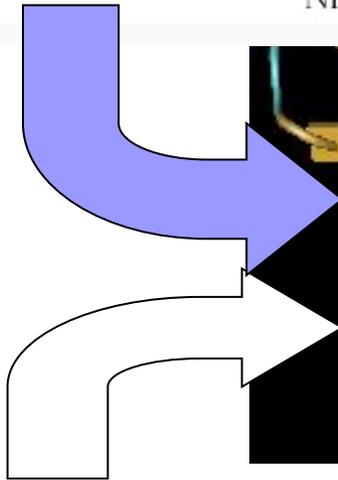
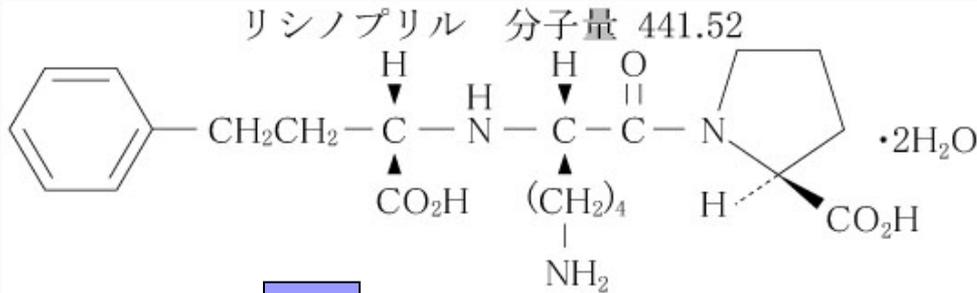


Phosphoramidon

ACEI & lisinopril



ACEI & lisinopril



A I
NH₂-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-[-His-Leu-COOH

レニン・アンジオテンシン系に関する新知見

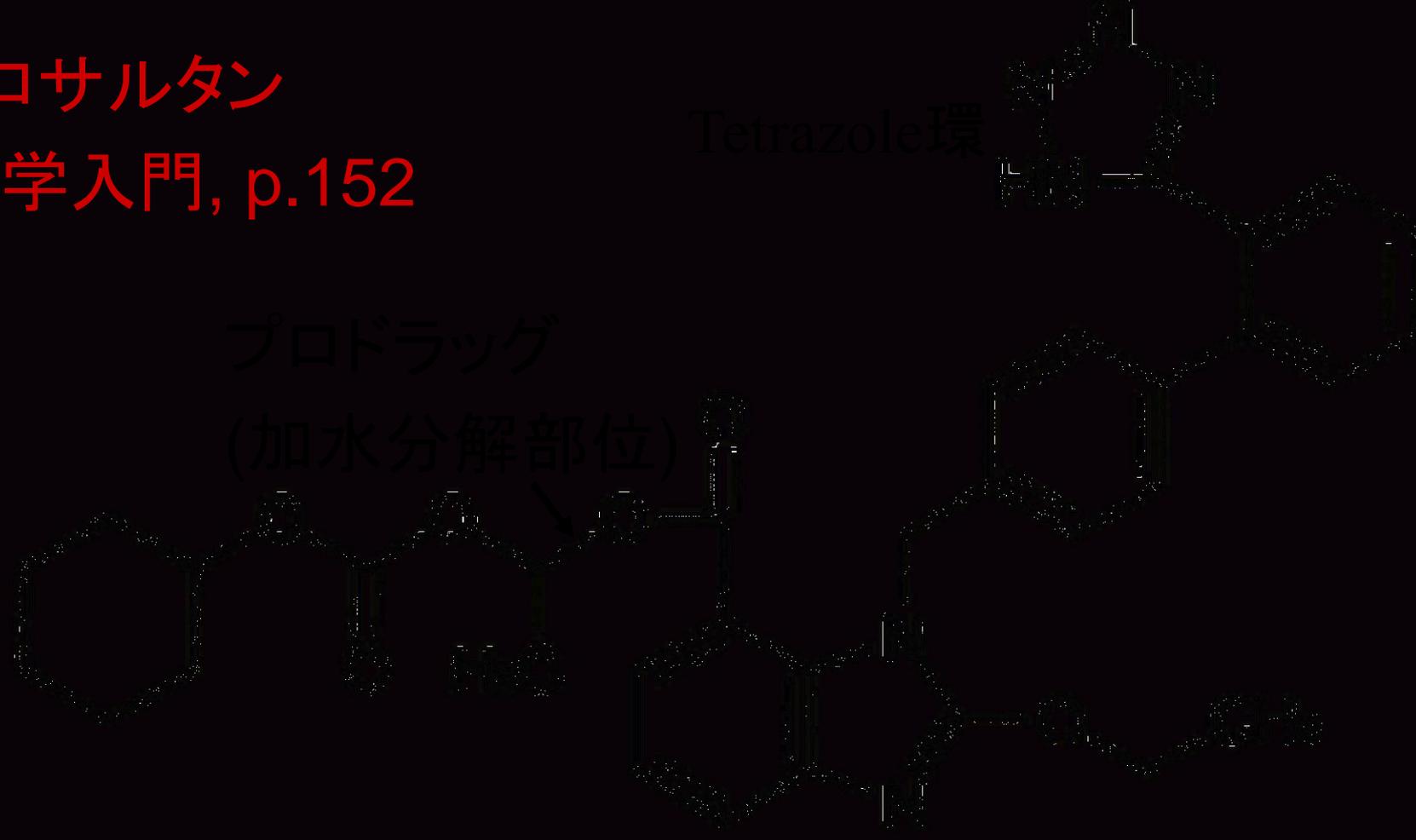
- AII受容体拮抗薬ARBの開発
- キマーゼなどACEを介さないAII生成経路の発見
- 局所で生成されたAIIが、心肥大・血管肥厚・腎障害などの病態の成立に深く関与
- AII受容体のAT1とAT2の2種類のサブタイプの存在
- AIIのシグナリング； transactivation
- ARBの有用性

参照 ロサルタン

新薬理学入門, p.152

Tetrazole環

プロドラッグ
(加水分解部位)



化学名: (S)-1-(cyclohexyloxy-carbonyloxy)-ethyl 2-(ethoxy-1-[[2-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl]-4-yl]methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate

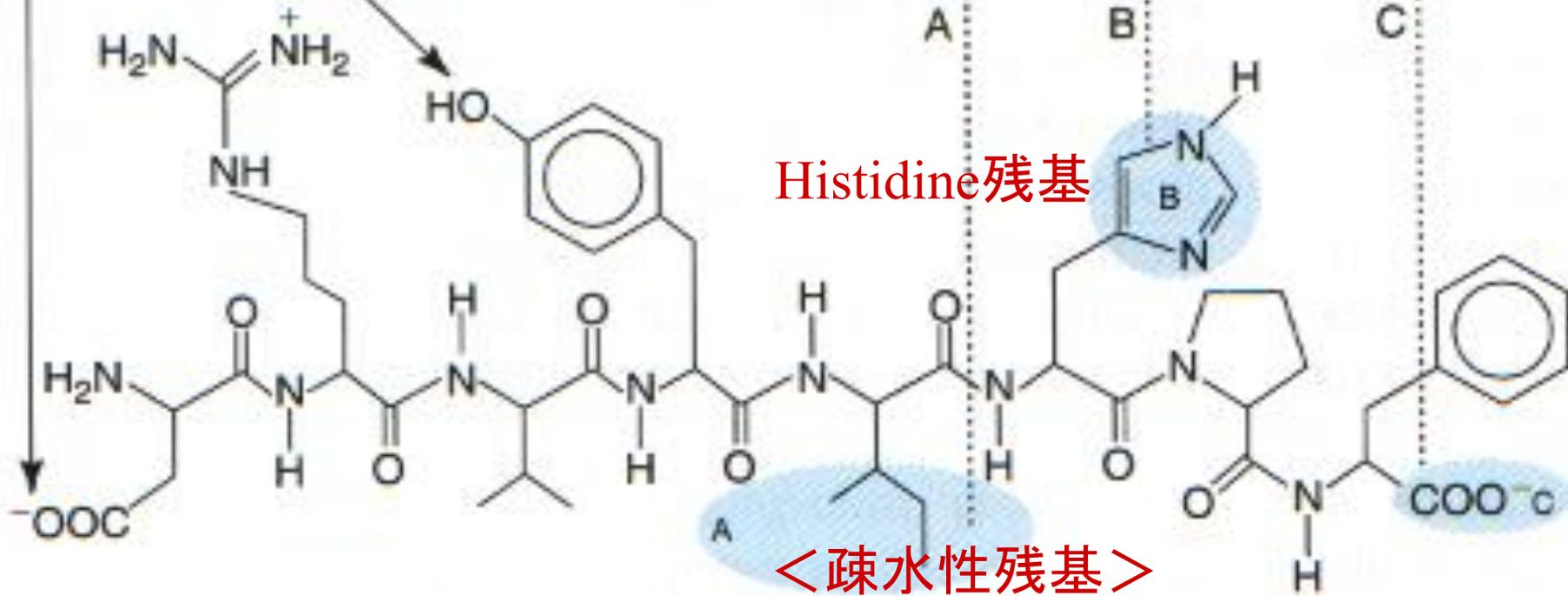
カンデサルタン シレキセチル Candesartan cilexetil
持続性アンジオテンシンII受容体 (AT1)拮抗薬

Enlarge molecule here
with addition of
acidic residues

<Biphenyl基> <開発戦略>

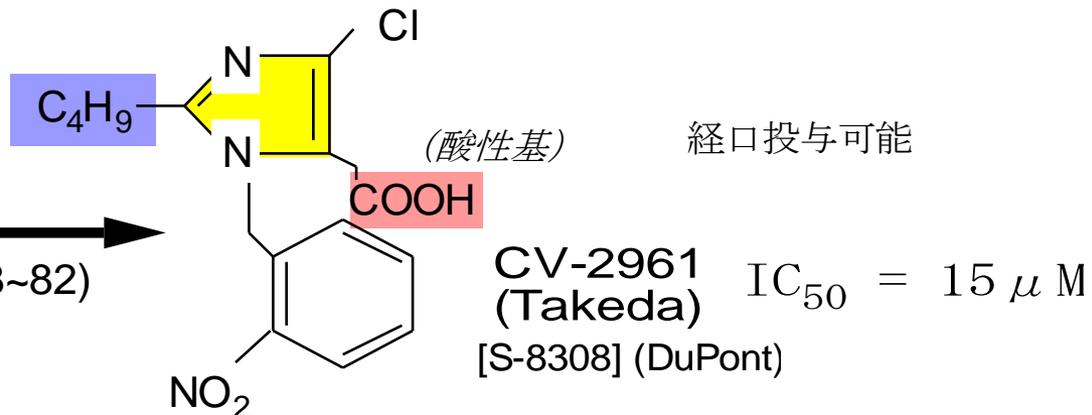
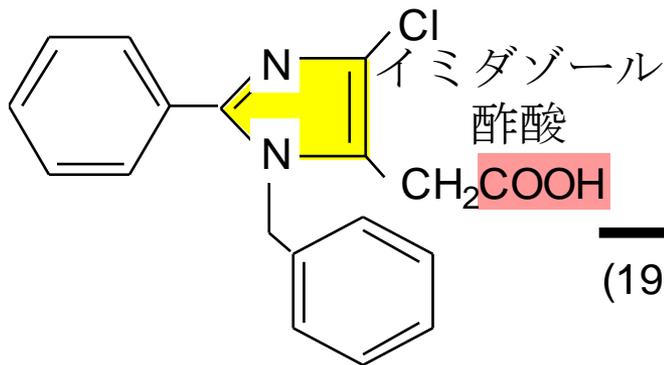
Acidic residues
missing from S-8308

<Tetrazole基>

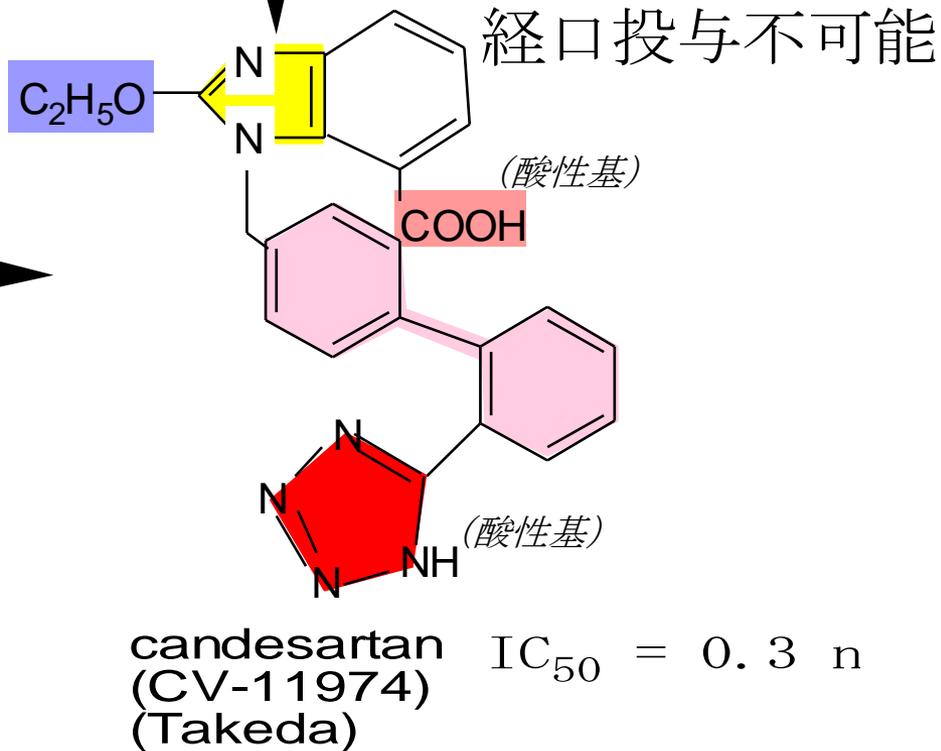
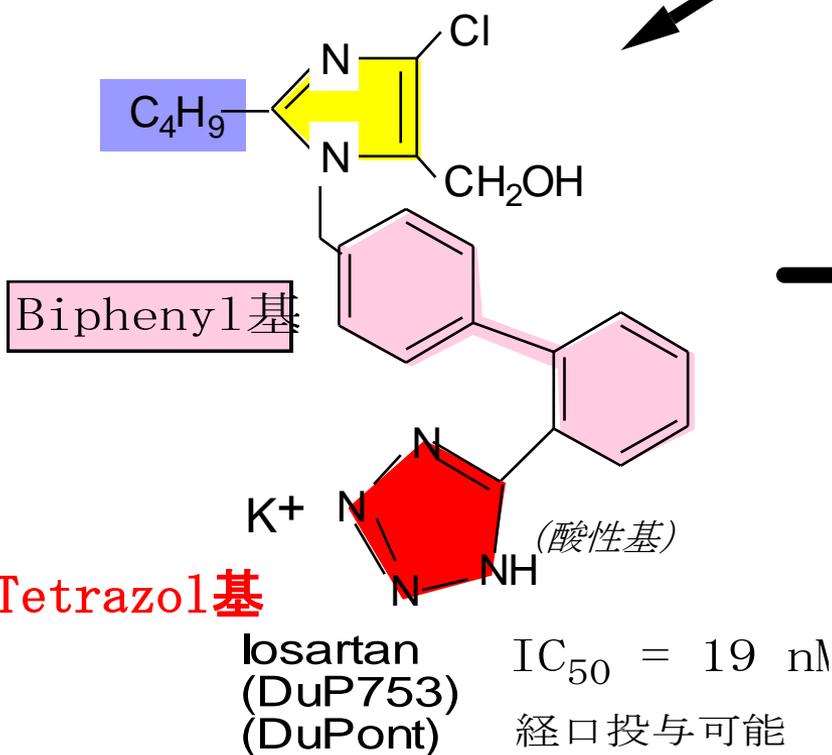


Angiotensin II and nonpeptide antagonist

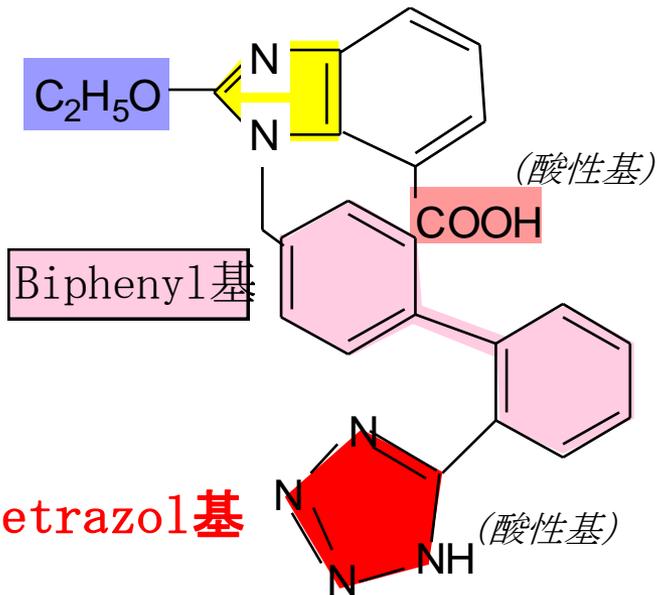
G&G, p.752



(1982~91)

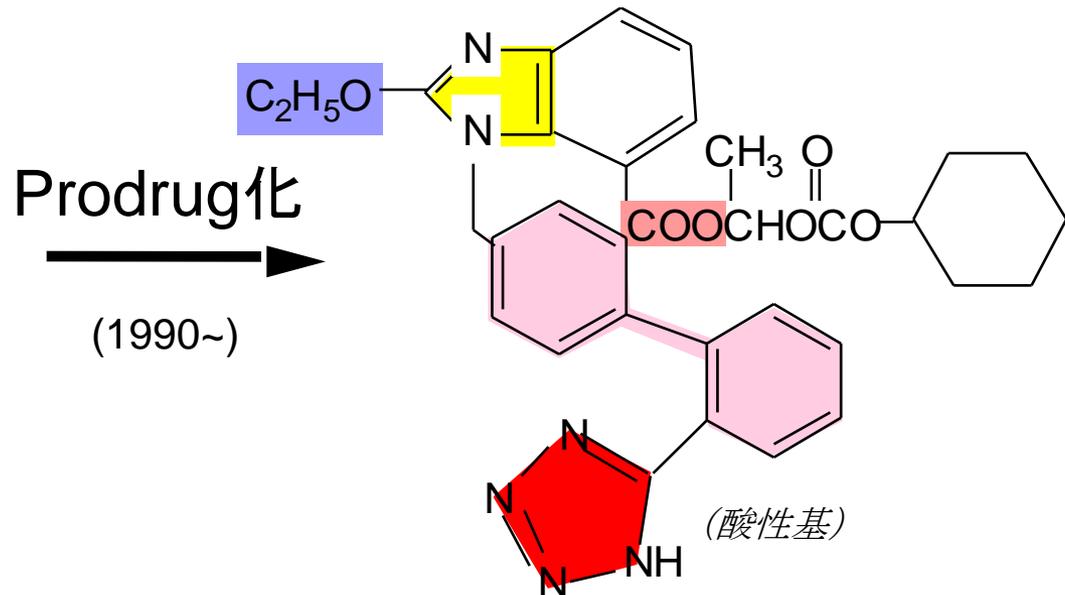


経口投与不可能



candesartan
(CV-11974)
(Takeda) $IC_{50} = 0.3 \text{ nM}$

経口投与可能



candesartan cilexetil
(TCV-116)
(Takeda)

イミダゾール酢酸系化合物のCV-2198に利尿作用および降圧作用が見いだされた。

その薬理作用を検討する過程で、CV-2198がAIIによる血管収縮に対し抑制作用を有することが明らかになった。

DuPontの研究グループは、これらの化合物の公開特許を参考に、ロサルタン(DuP753)を見いだした。

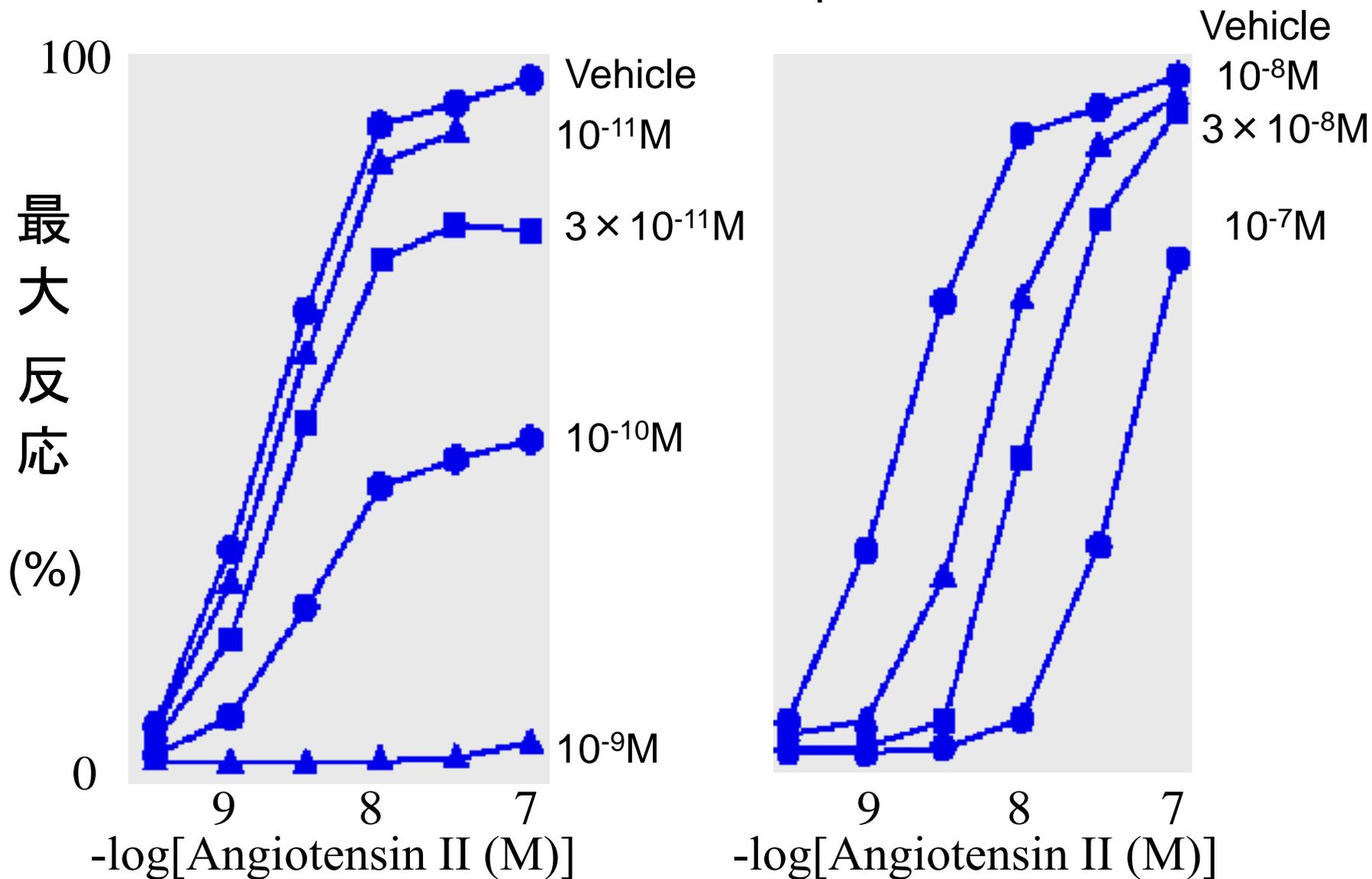
さらに、それまでに蓄積したイミダゾール酢酸系化合物の構造活性相関に関する知見を基に、ロサルタンがもつビフェニールテトラゾール基を組み込むことで、より強力なAII拮抗作用を有する化合物の発見にかかり、開発競争が行われた。

Angiotensin II (AngII) 収縮に対する抑制作用 (ウサギ大動脈標本)

カンデサルタン

新薬理学入門、p.5

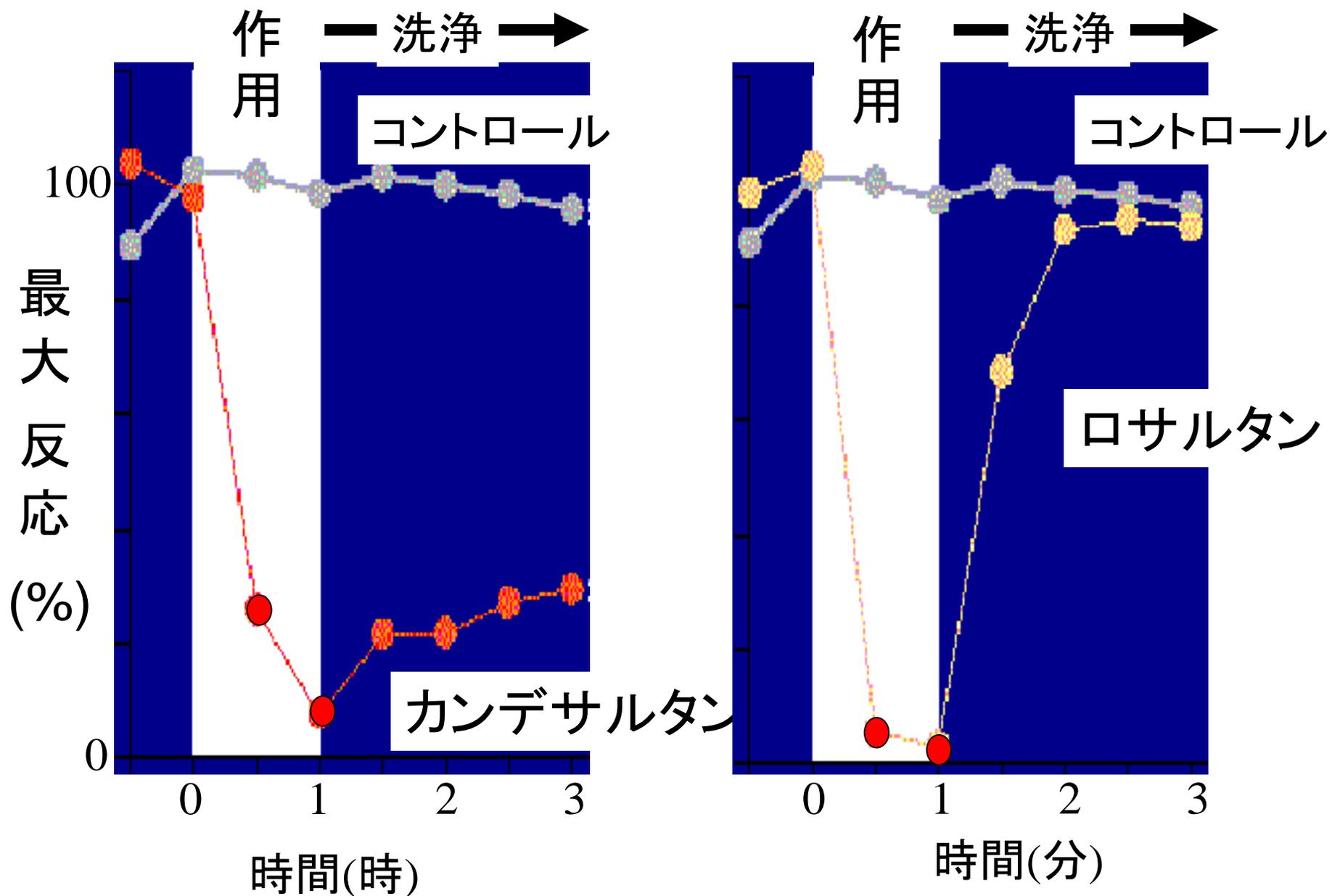
ロサルタン

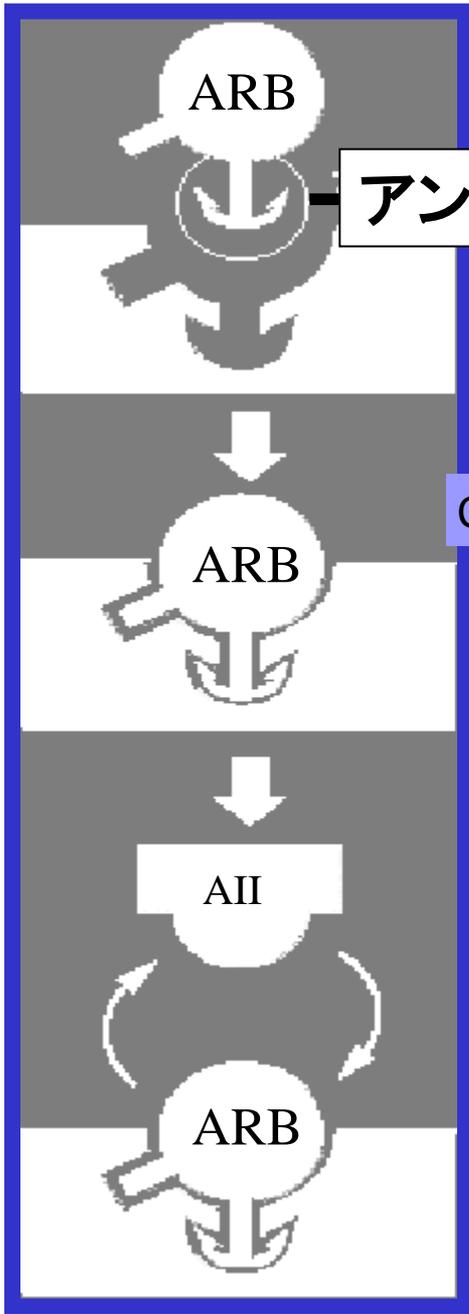


ロサルタンはウサギの摘出血管を用いた
AII収縮曲線を右方に平行移動する
surmountableな抑制作用を示したのに対し、
カンデサルタンは最大収縮を抑制する
nonsurmountableな抑制を示した

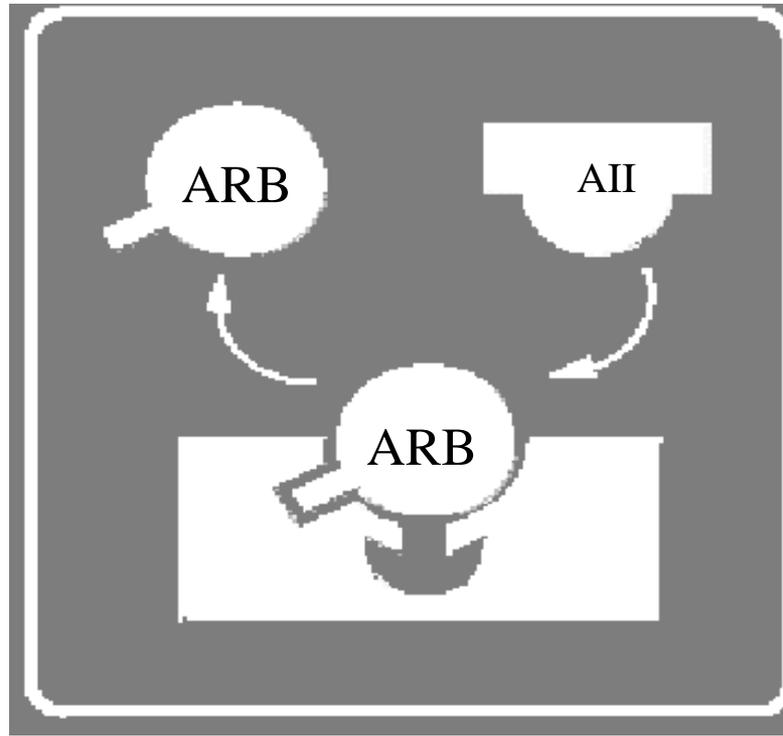
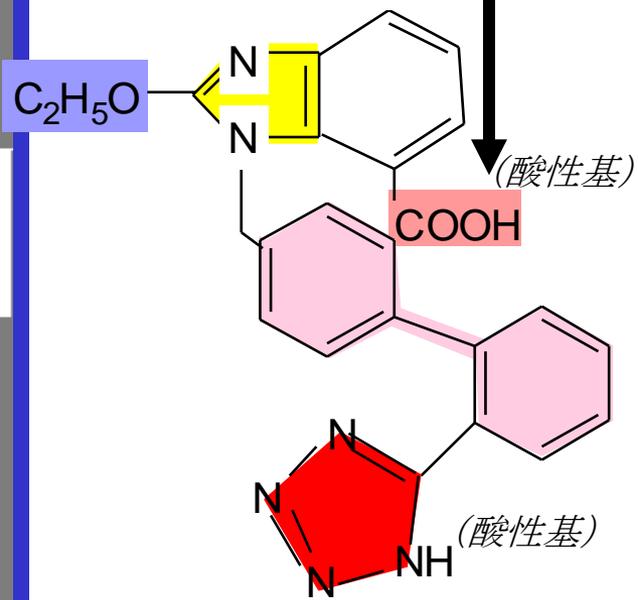
一見、非競合的拮抗様式、 どんなことが
考えられるか？

AII受容体拮抗薬の洗浄による影響(ラット門脈片標本)





アンカードメイン



競合的拮抗

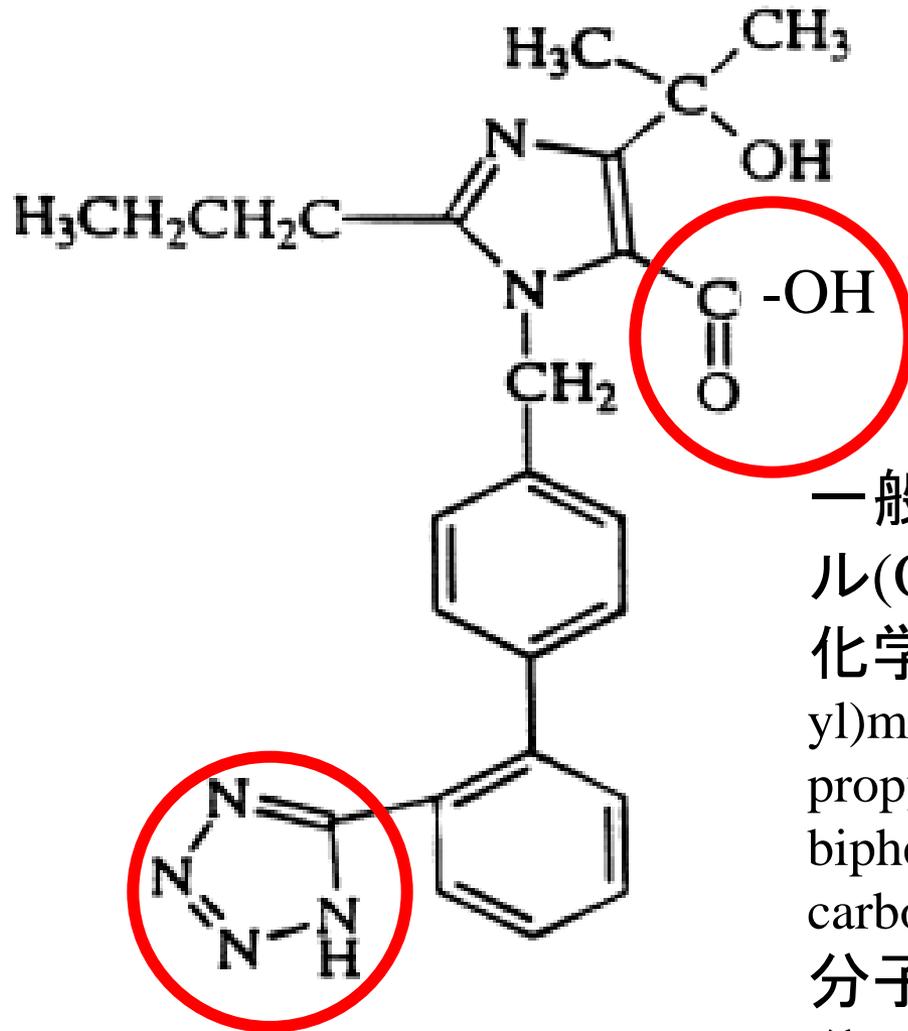
カンデサルタンとAII受容体との結合様式
 カンデサルタンの2つの酸性基のうちカルボキシル基がAT1受容体との結合をさらに強める錨のような役割、すなわちアンカードメインとして働いている

カンデサルタンのnonsurmountableな抑制作用の機序として、結合および解離速度の解析より、受容体からのカンデサルタンの解離が遅いことが明らかになった。

SHRに単回投与、最大降圧度および作用持続を検討すると、カンデサルタンシレキセチルは低用量から持続的な抑制作用を示したが、surmountableな抑制を示す他のAT1受容体拮抗薬は降圧作用発現の用量も多く、作用持続も短かった。

Olmesartan medoxomil (prodrug)

→ Olmesartan



一般名 : オルメサルタン メドキシミ
ル(Olmesartan Medoxomil)

化学名 : (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-{{2'-(1Htetrazol-5-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl}methyl}-1Himidazole-5-carboxylate

分子式 : C₂₉H₃₀N₆O₆

分子量 : 558.59

脳卒中

飲水、食塩摂取
ADH分泌
脳血流調節

動脈硬化
PTCA後再狭窄

平滑筋細胞増殖
細胞外基質増加

アンジオテンシンII
の生理・病態作用

収縮力増加
肥大
細胞外基質増加

心不全

Na再吸収
輸出細動脈収縮
メサンギウム細胞増殖

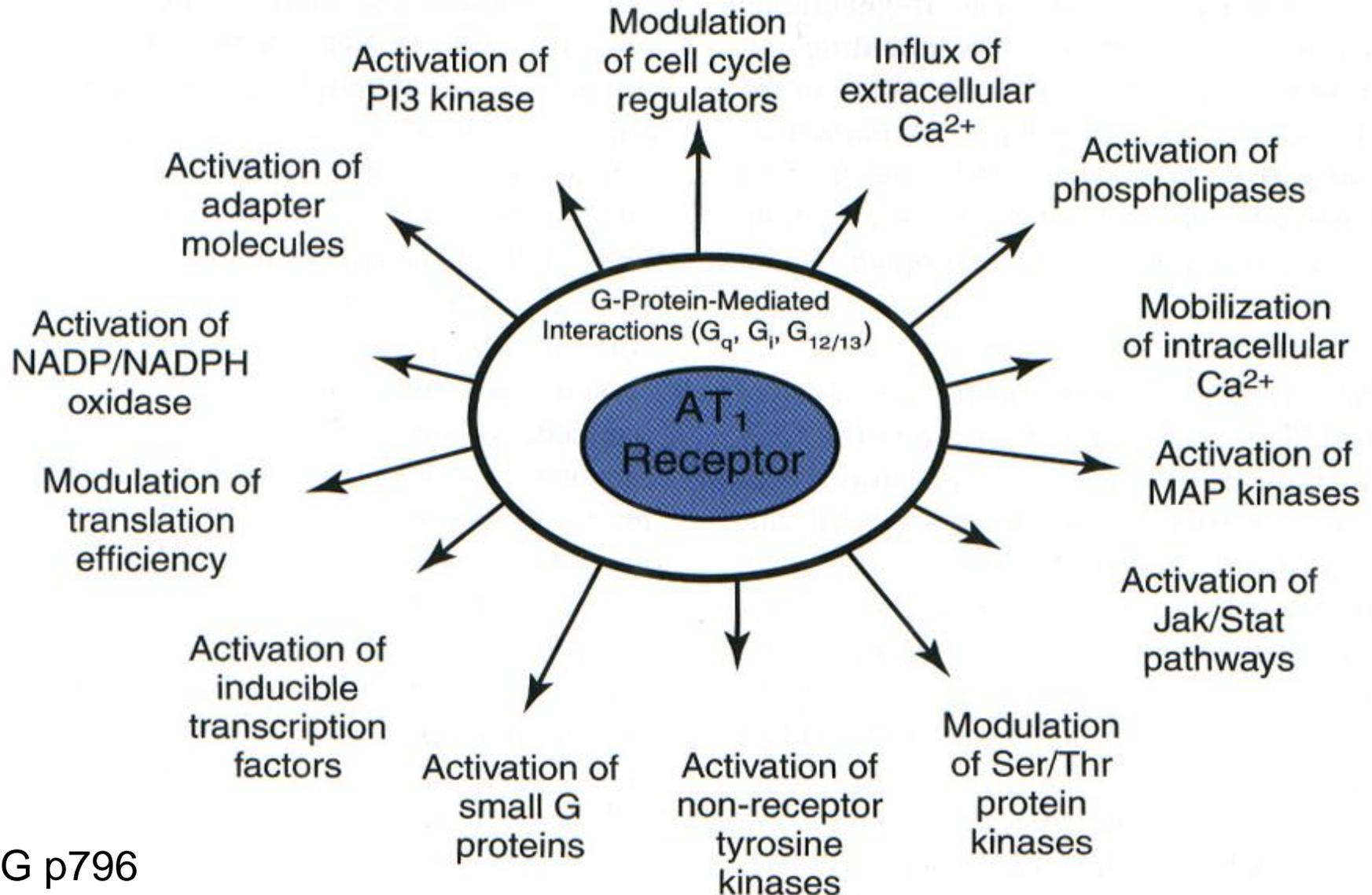
腎障害・腎不全

▪ 新アンジオテンシンII受容体拮抗薬の開発

- AII産生酵素には、アンジオテンシン変換酵素（ACE）以外にもキマーゼがある
- キマーゼは最も強力なAII産生酵素である
- ヒトの心臓では、AIIの大部分がキマーゼによって産生される
- キマーゼは、心筋症、高血圧、心筋梗塞、動脈硬化で重要な役割を果たしている
- 臓器障害の進展を抑制するためには、キマーゼとその生成物AIIの抑制が重要である

AT₁はあたかもシグナルの千手観音

クロストーク、トランスアクティベーション



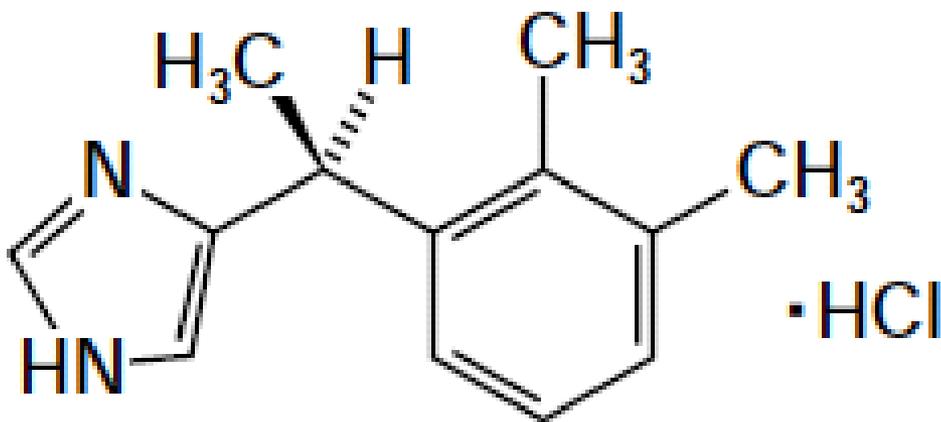
デクスメトミジン; α_2 アドレナリン受容体

- α 受容体サブタイプ
- Gタンパク質共役型受容体GPCR
- シナプス伝達調節(亢進と抑制)
 - K^+ チャンネル開口; 電位依存性 Ca^{2+} チャンネル抑制
 - 神経のN型 Ca^{2+} チャンネルと α_2 受容体、 $G\beta\gamma$ サブユニット
 - 神経のN型 Ca^{2+} チャンネルの脱抑制
- なぜサブタイプがあるのか
- 末梢神経・循環器系
- 侵害刺激と鎮痛; good pain & bad pain
- ノンレム睡眠経路NREM sleep-promoting pathway

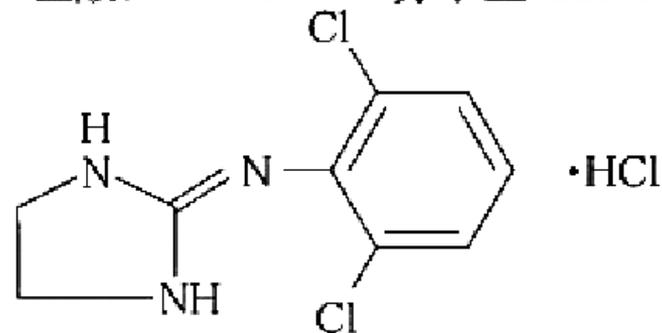
α_2 agonists in anesthesia

α_2 agonists in analgesia, sedation

デクスメデトミジン ← クロニジン



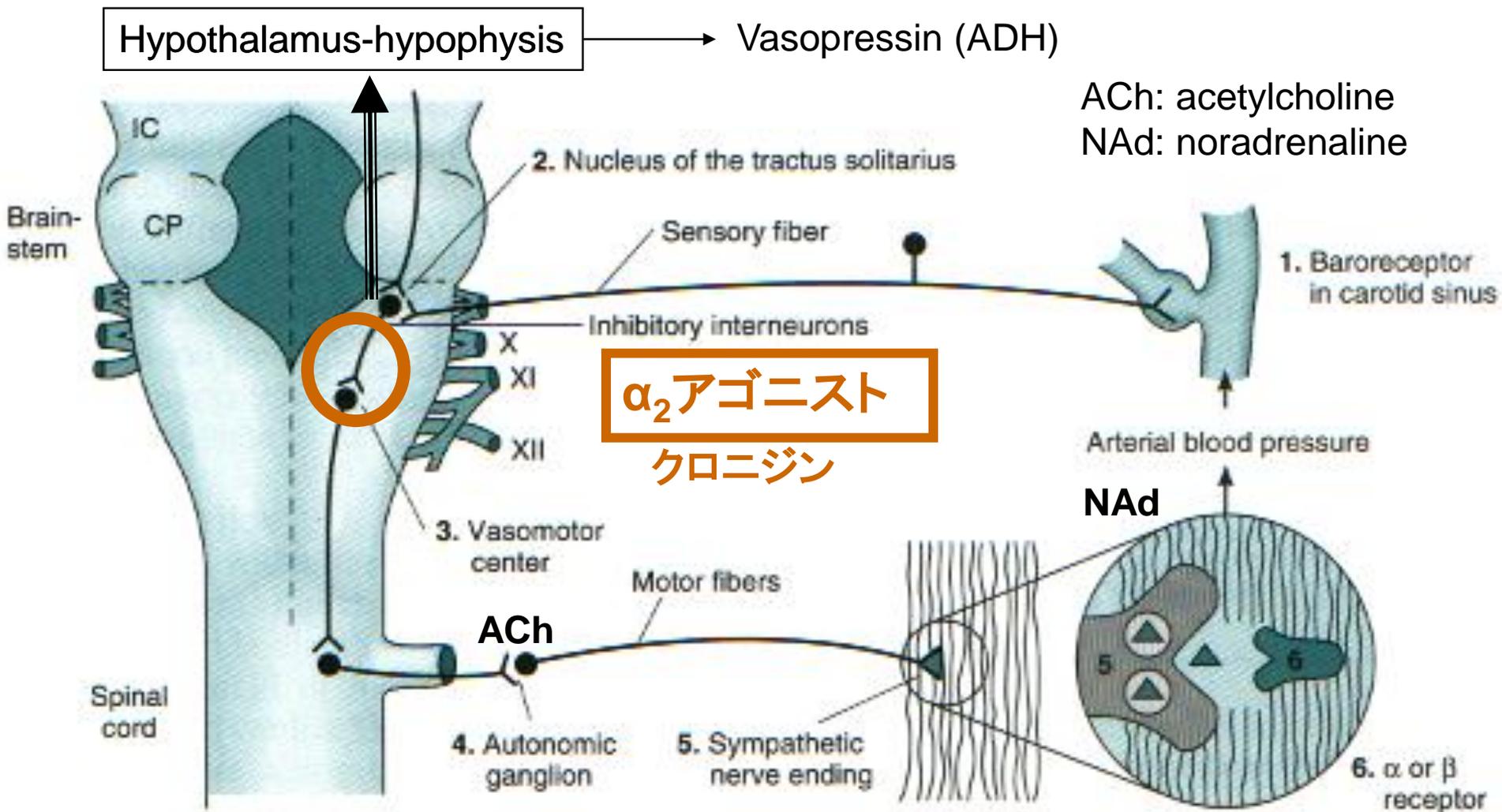
塩酸クロニジン 分子量 266.56



1. **作用機序**: デクスメデトミジンは脳内青斑核に分布する中枢性 α_2 アドレナリン受容体刺激を介して、大脳皮質等の上位中枢の興奮・覚醒レベル上昇を抑制し、鎮静作用を発現する。
2. **α 受容体サブタイプ選択性**: 中枢性 α_1 , α_2 アドレナリン受容体に対する親和性(pKi値)は, α_2 :9.27, α_1 :6.16であり, α_2 受容体親和性は α_1 受容体親和性よりも約1300倍高い。

動脈圧受容器反射弓

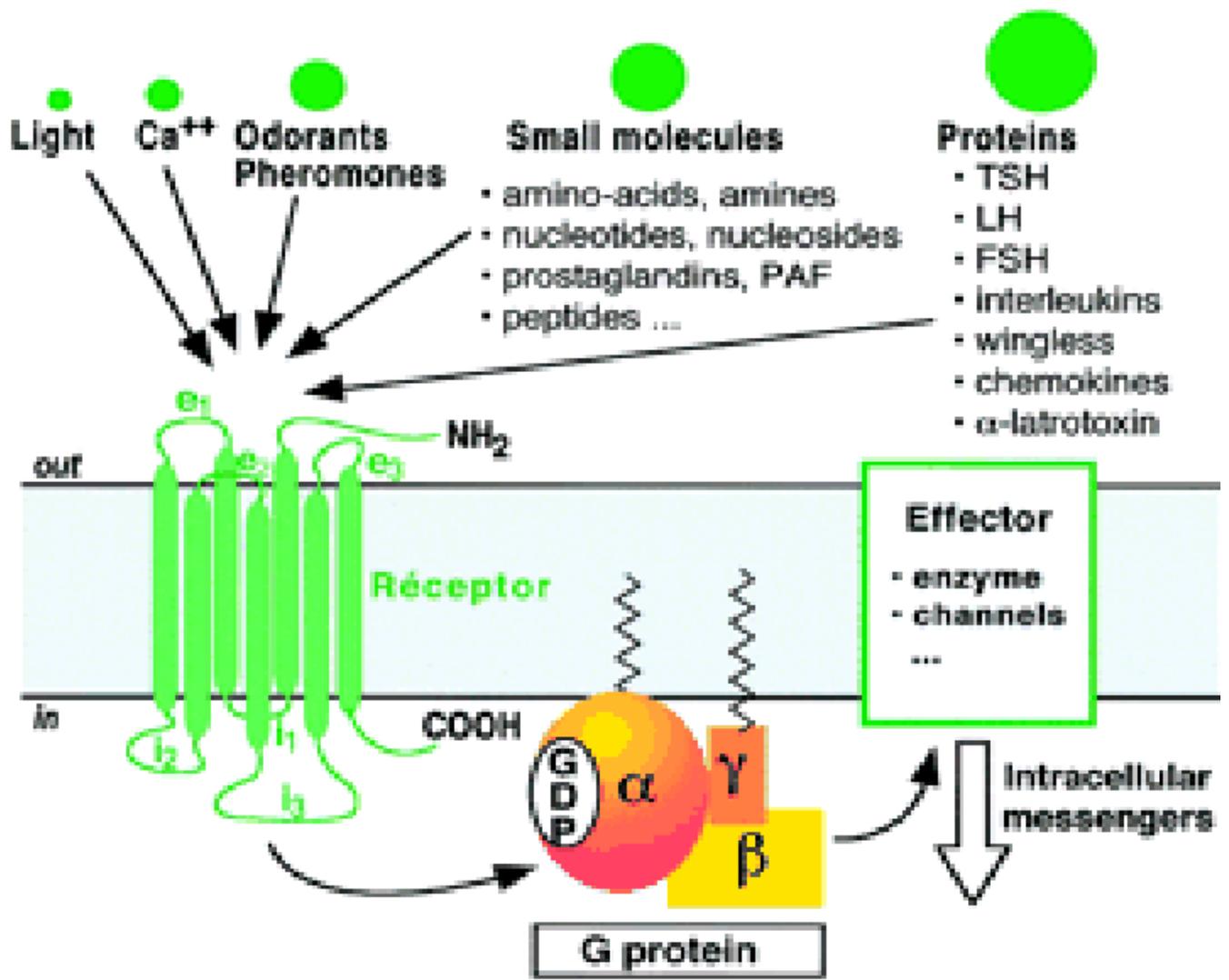
参照 新薬理学入門 図4-8



血圧低下・徐拍
鎮静・鎮痛
口腔乾燥

α 受容体: 血管収縮
 β 受容体: 心機能亢進

GPCRs as an illustration of F.Jacob's idea 'evolution is molecular tinkering'.
 新機能のタンパク質をつくり進化の原動力となるのは分子の鋳掛け屋molecular
 tinker (ブリコラージュle bricolage)



Phylogenetic tree of amine transmitter GPCR family.

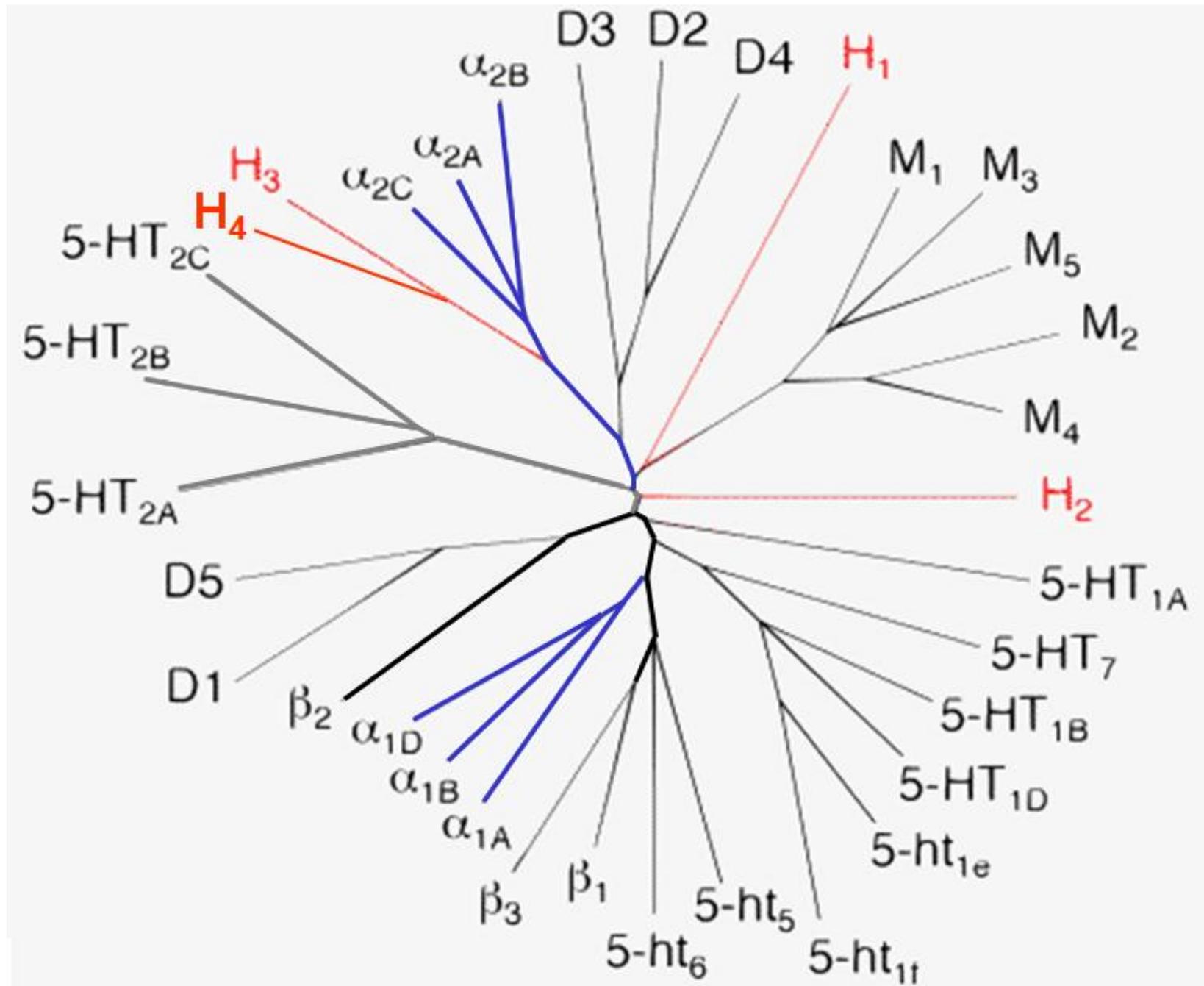
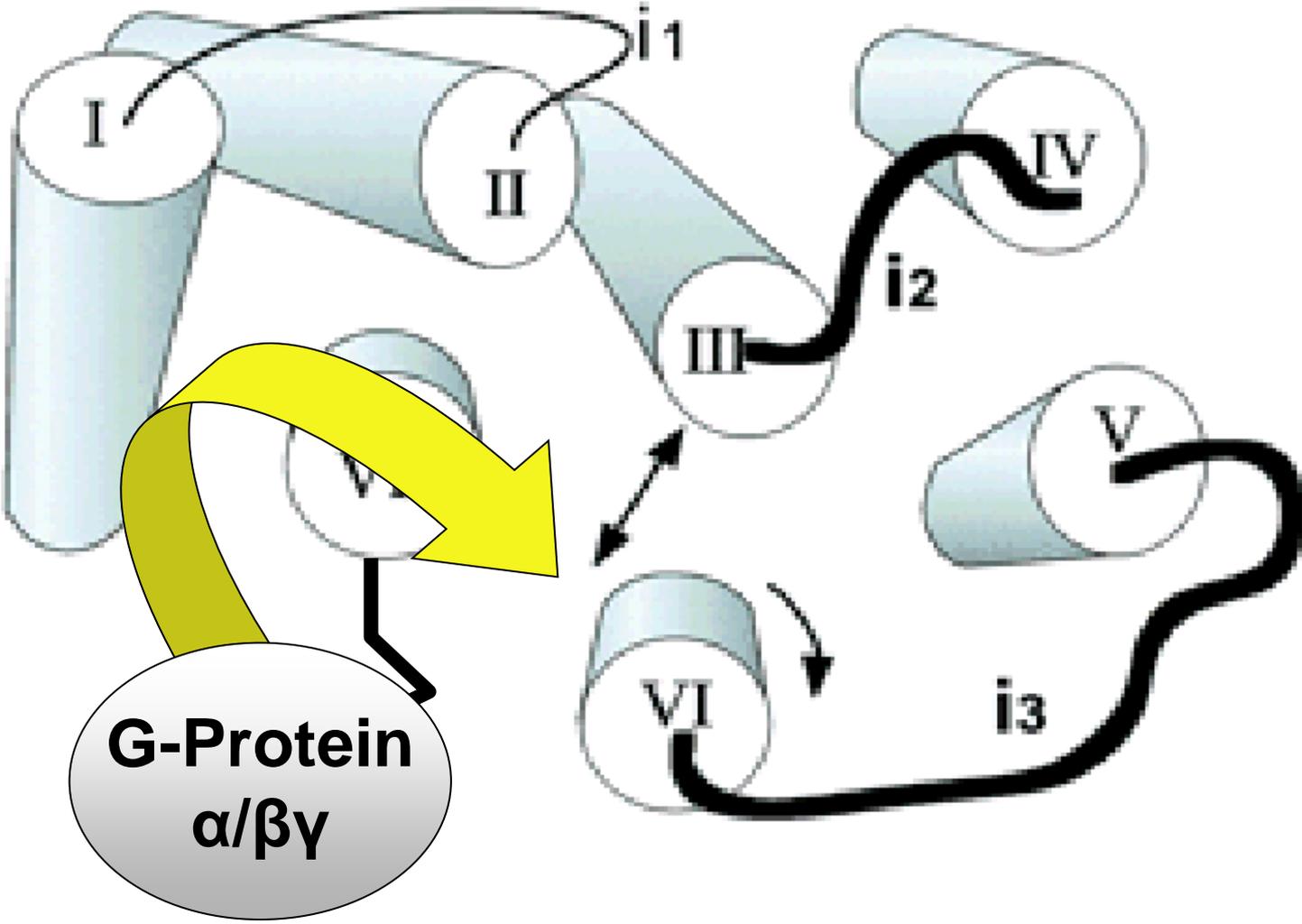
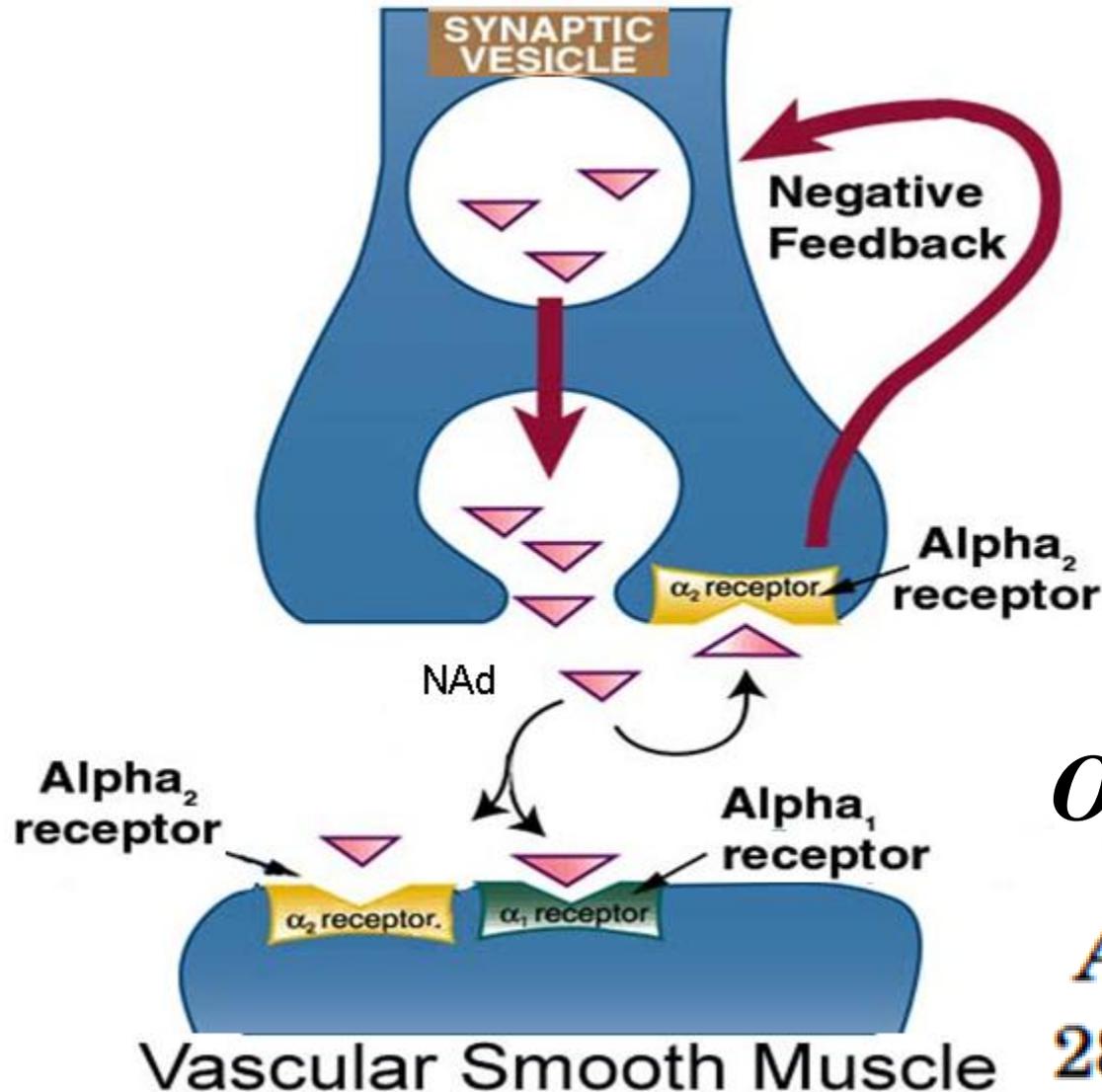


Illustration of the central core of rhodopsin. The core is viewed from the cytoplasm.



古典的 α 受容体サブタイプ



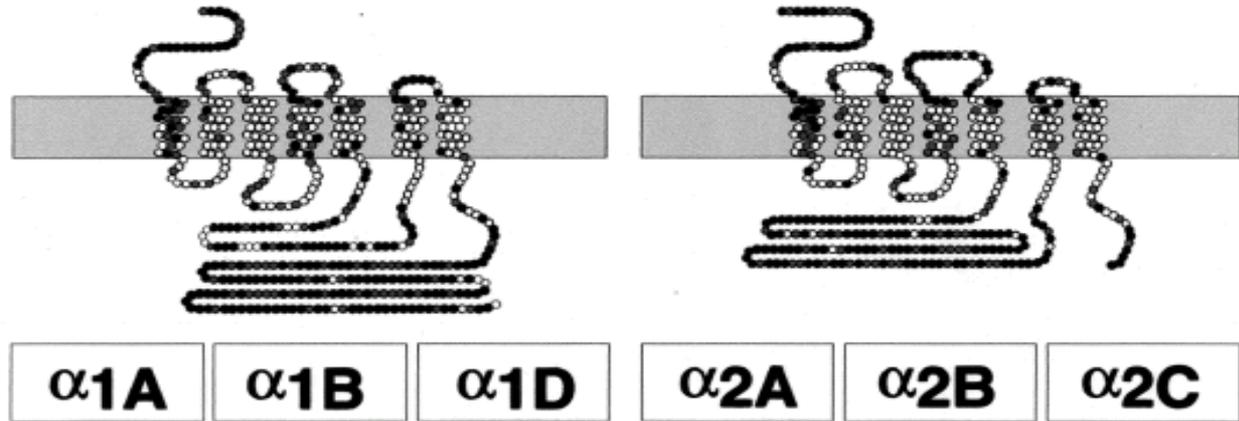
なぜサブタイプ
があるのか？

One is not enough!

Am J Physiol

283: R287–R295, 2002;

α受容体サブタイプ



G proteins

G_{q/11}

G_{i/o}

Second messenger(s)

PLC↑, Ca²⁺↑, PLA₂↑, MAPK↑

adenylyl cyclase↓, PLC_{β2}↑, GIRK↑, N-type Ca²⁺↓, MAPK↑

Human chromosome no.

8

5

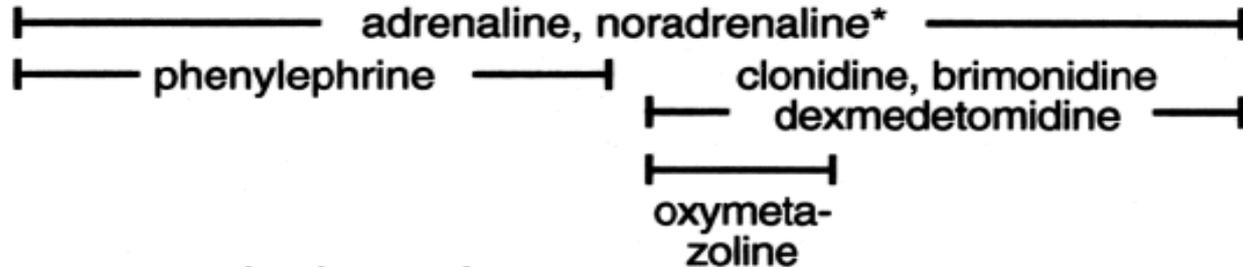
20

10

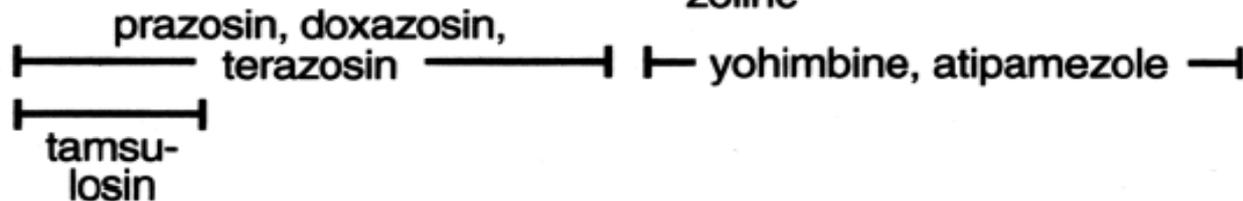
2

4

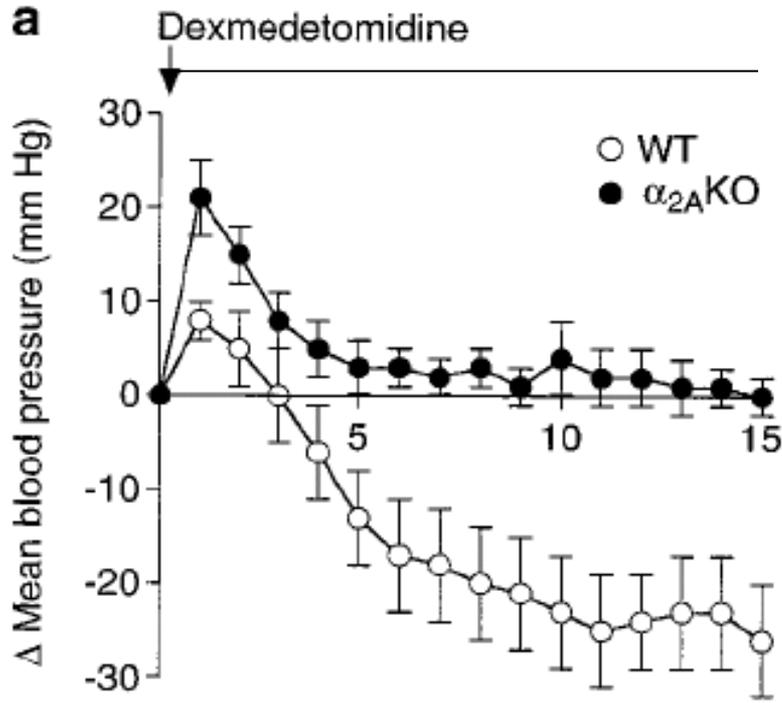
Agonists



Antagonists



〈2受容体サブタイプ遺伝子改変

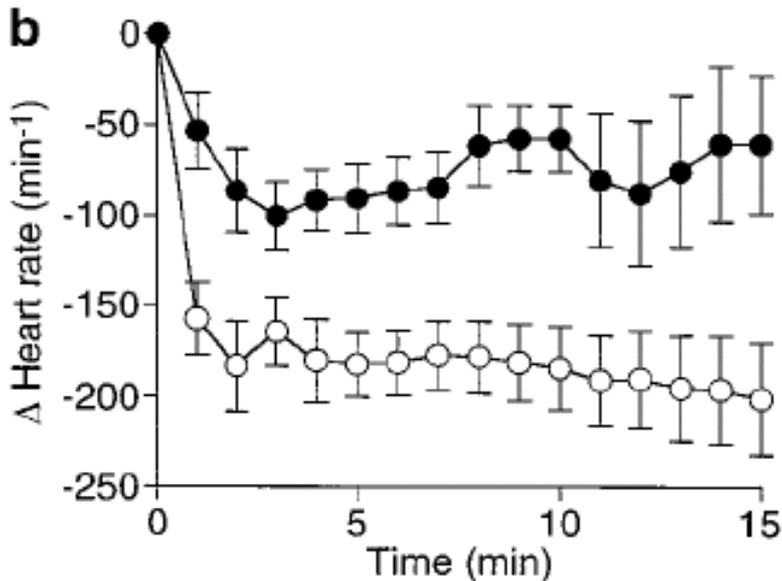


一過性の血圧上昇

α_{2B} アドレナリン受容体

持続性の低血圧

α_{2A} アドレナリン受容体
(CNS;交感神経系抑制)

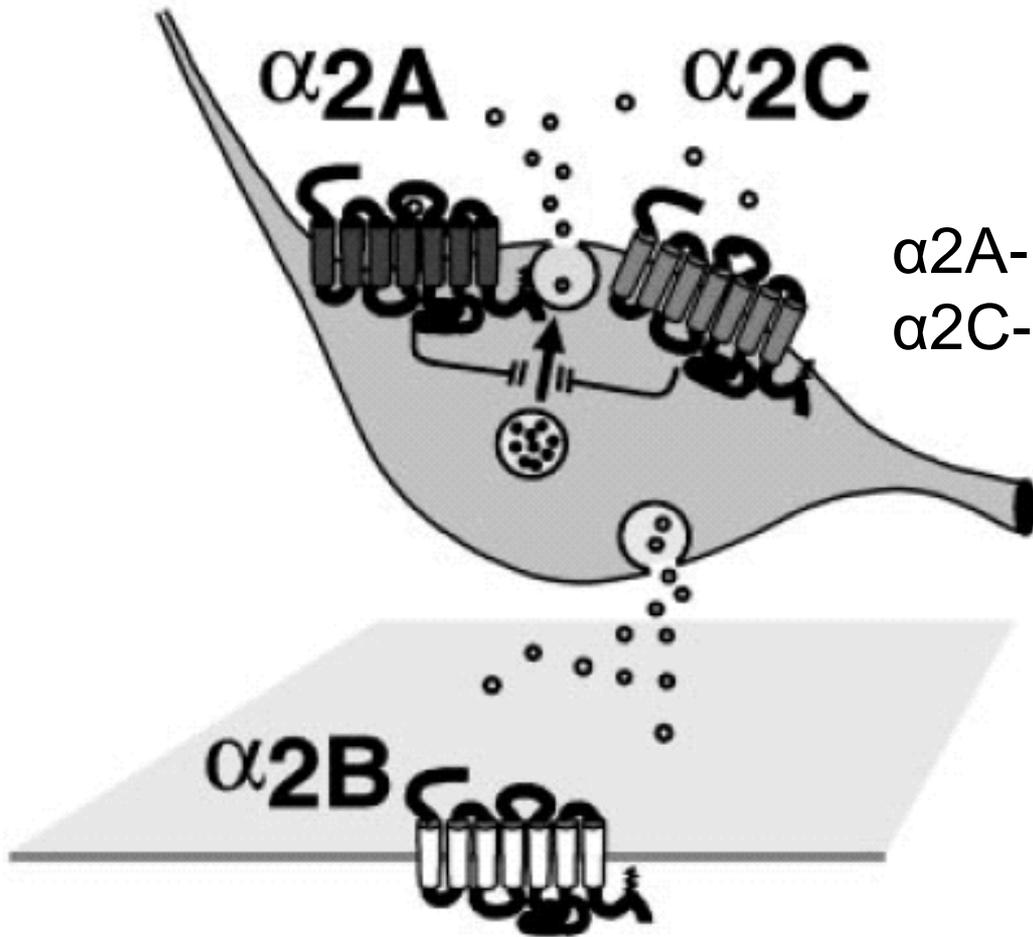


Heart rate	Basal	Atrop	Prop	A + P
WT	395	540	365	437
α_{2A} KO	581	650	370	479

α_{2B} -KOでは、塩分負荷高血圧(一)

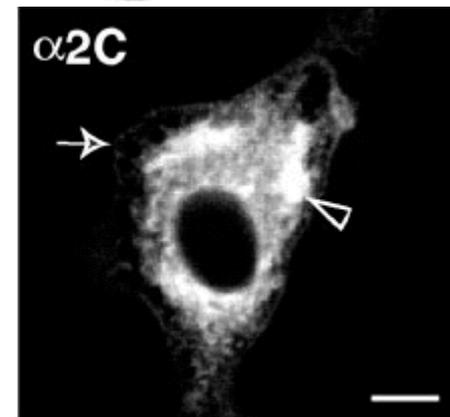
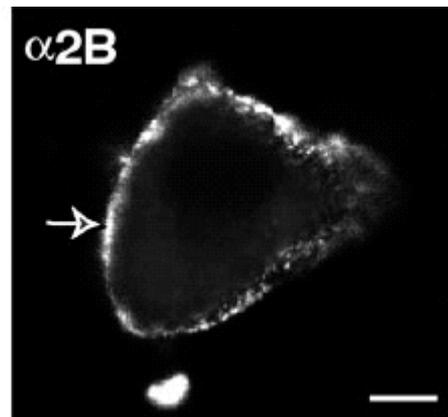
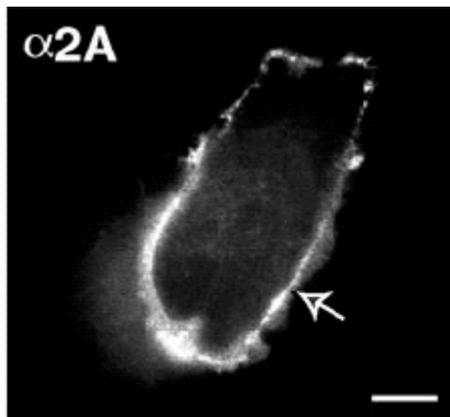
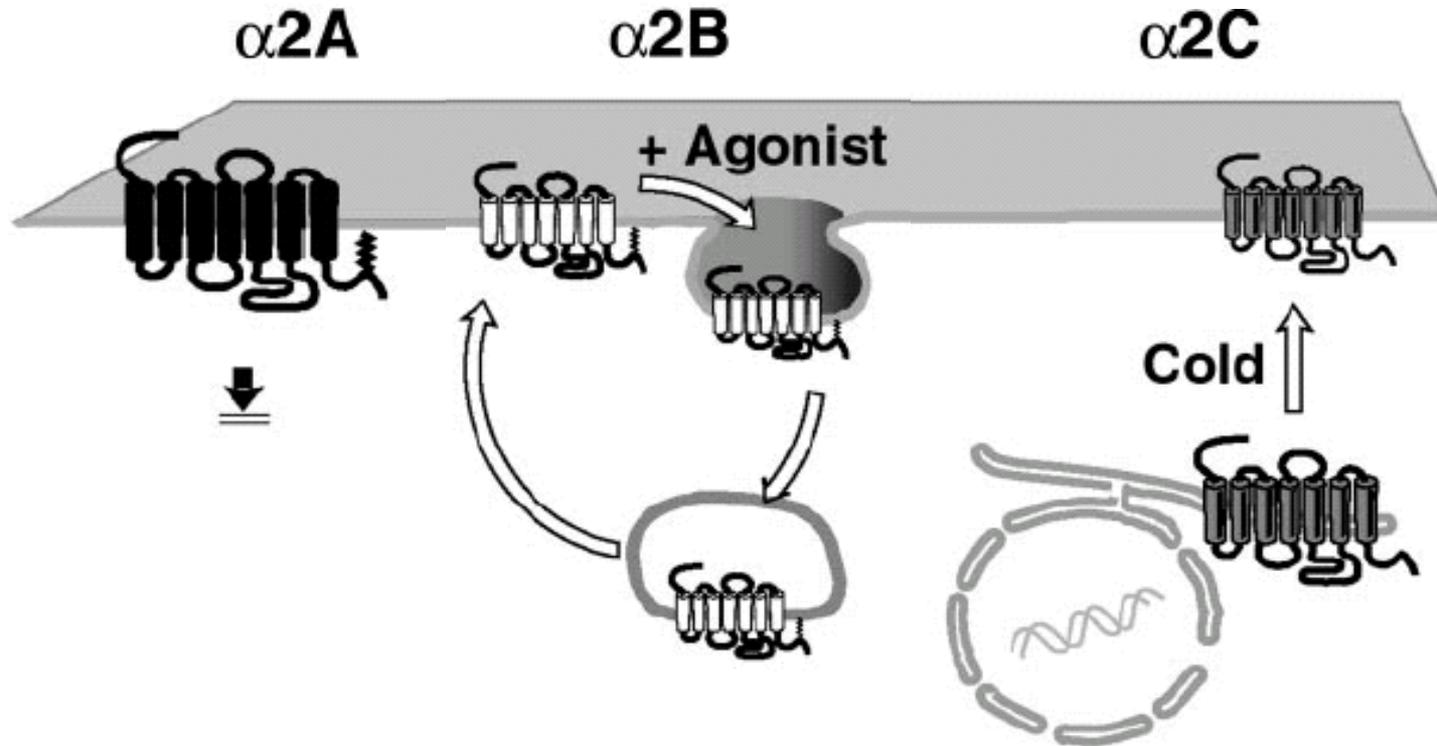
α_{2C} AR: 低温曝露により細胞膜へと再分布

Presynaptic α_2 -adrenergic receptor subtypes.

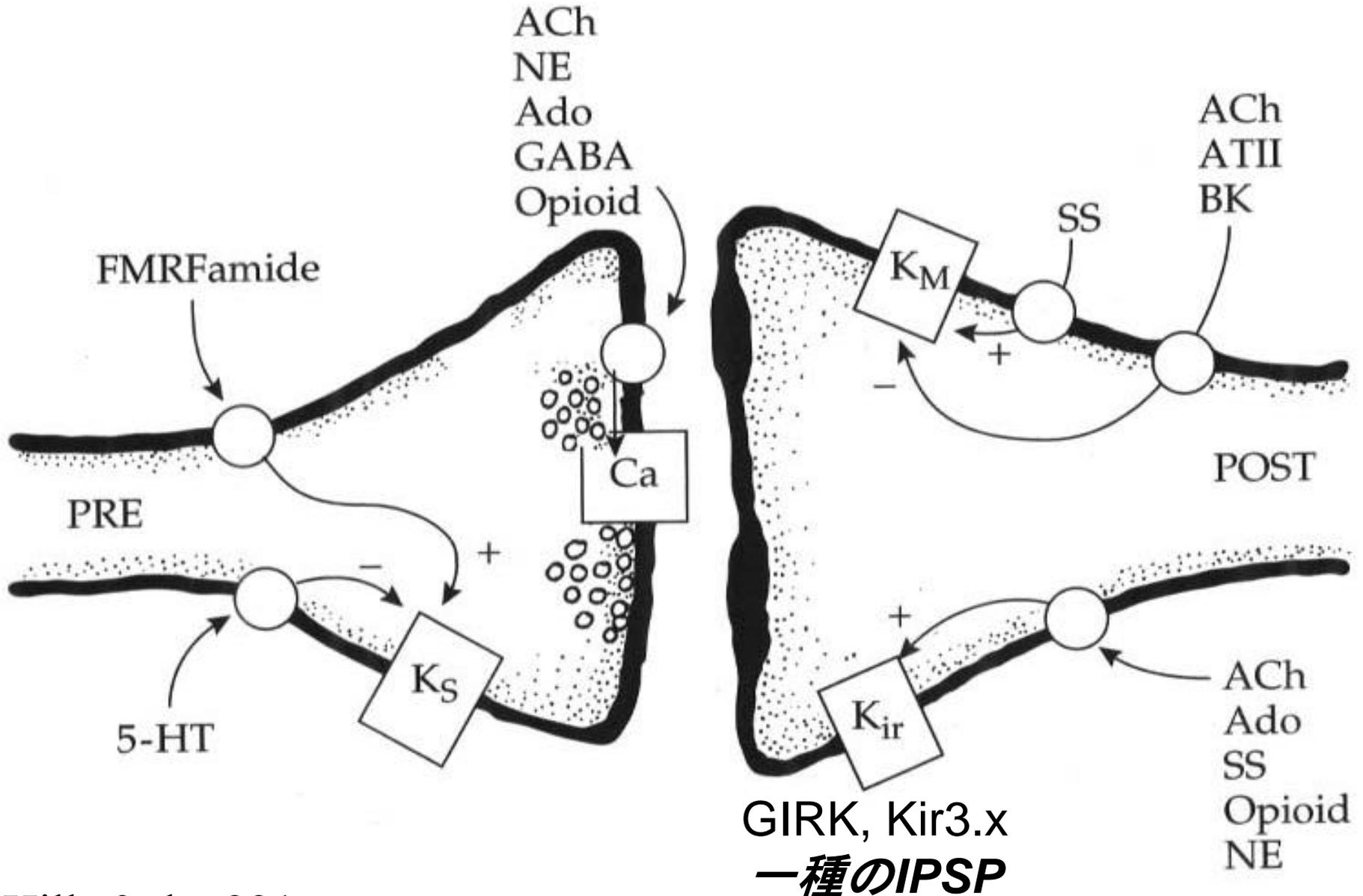


α_2A -KO: 血中ノルエピネフリン高
 α_2C -KO: 血中エピネフリン高

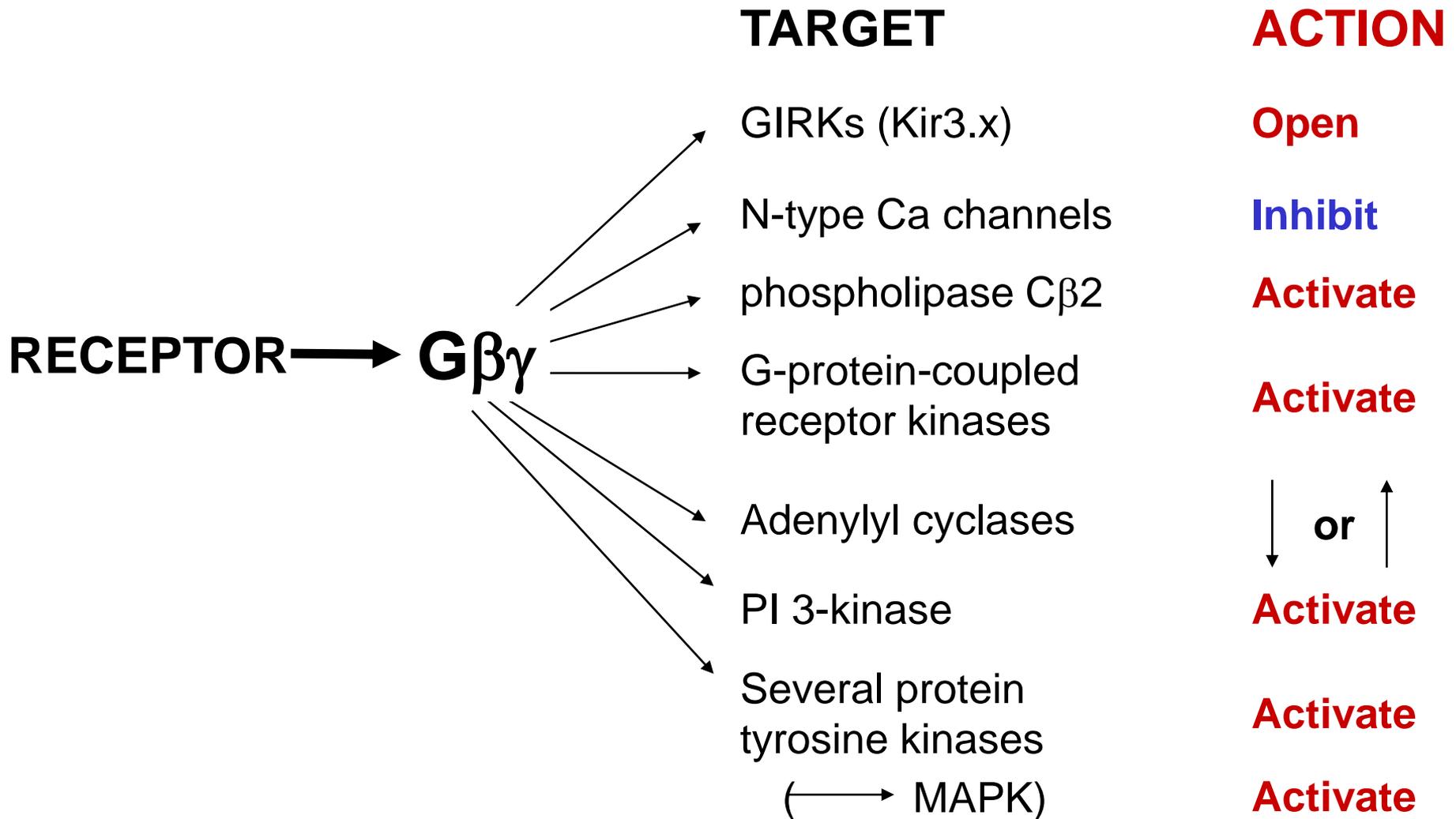
$\alpha 2$ -Adrenergic receptors differ in their trafficking routes in cells.

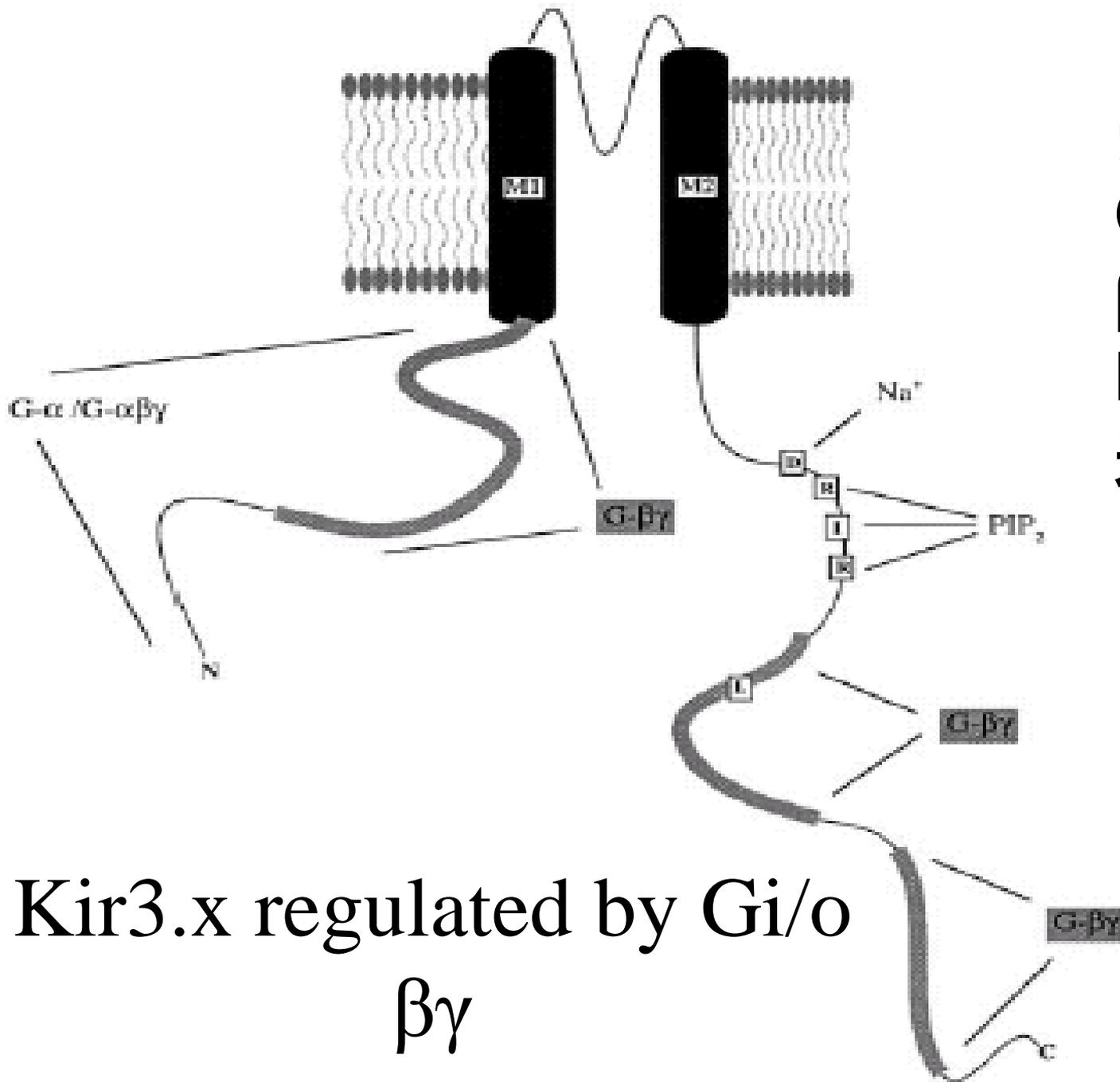


7.11 Synaptic Sensitization and Depression



Roles of G $\beta\gamma$ Subunits





受容体刺激

Gi/o

βγ

Kir3.x 開口

過分極

- 徐拍
- 伝導抑制
- 鎮痛
- 鎮静

Kir3.x regulated by Gi/o
βγ

電位依存性Ca²⁺チャネルの分子進化系統樹

非選択性陽イオンチャネル

電位依存性K⁺チャネル

(遺伝子重複
2回)

電位依存性
Ca²⁺チャネル

高閾値活性型

DHP感受性

DHP非感受性

低閾値活性型

L型 (S)

L型 (C)

L型 (D)

L型 (F)

P/Q型 (A)

N型 (B)

R型 (E)

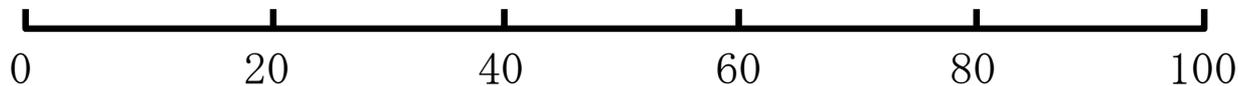
T型 (G)

T型 (H)

T型 (I)

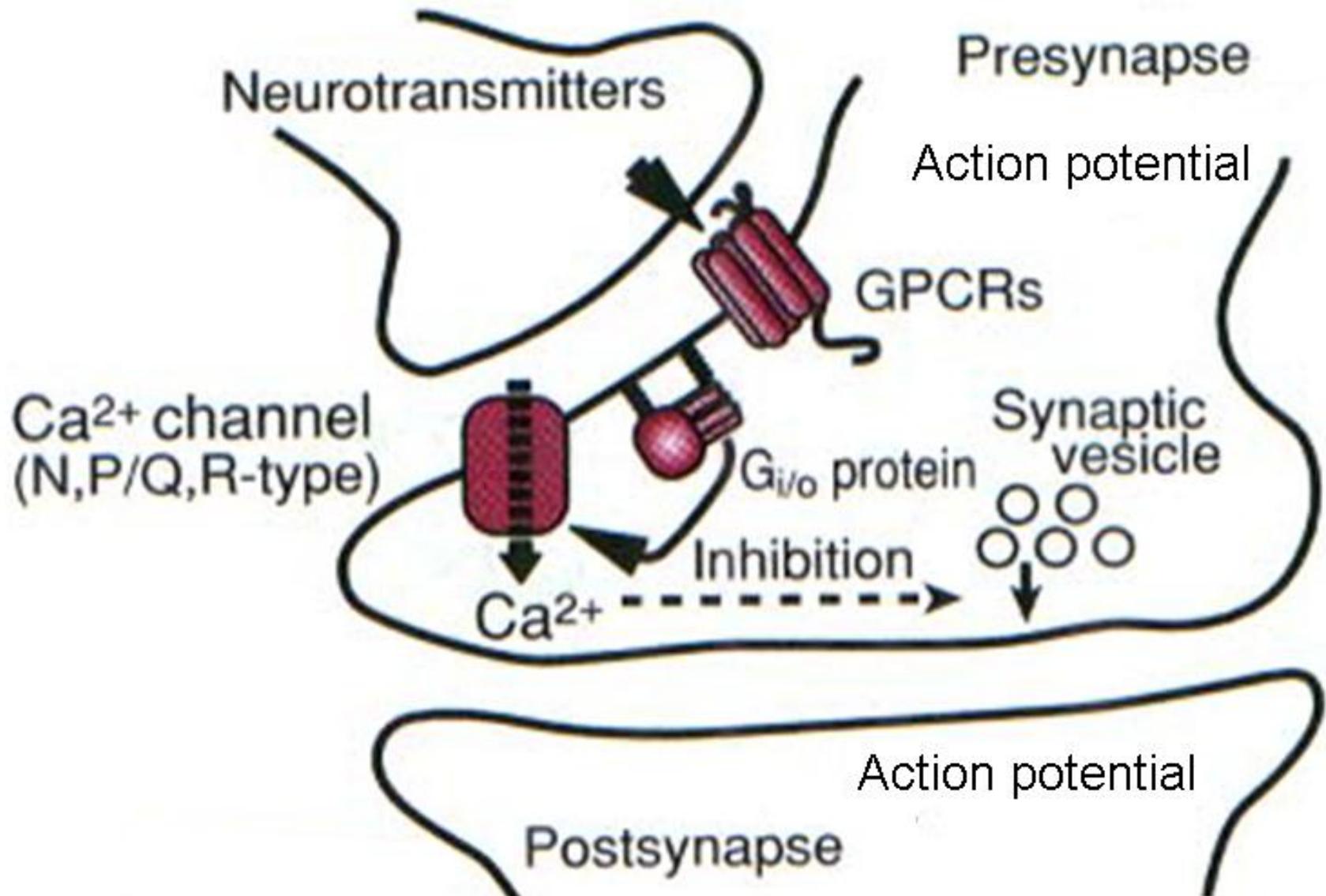
C. elegans C

電位依存性Na⁺チャネル

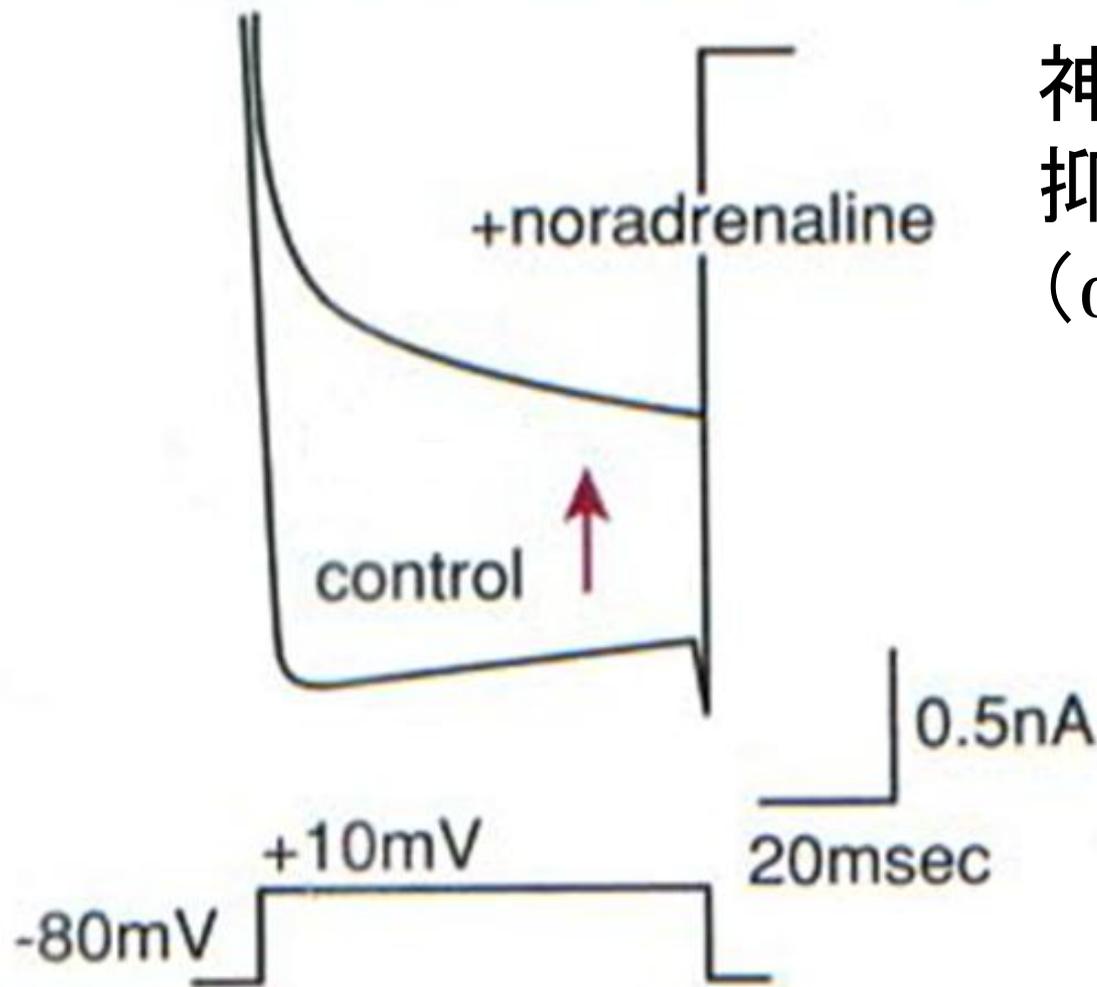


α_1 サブユニット相同性 (%) (CLUSTAL W)

In *Presynaptic nerve terminus*



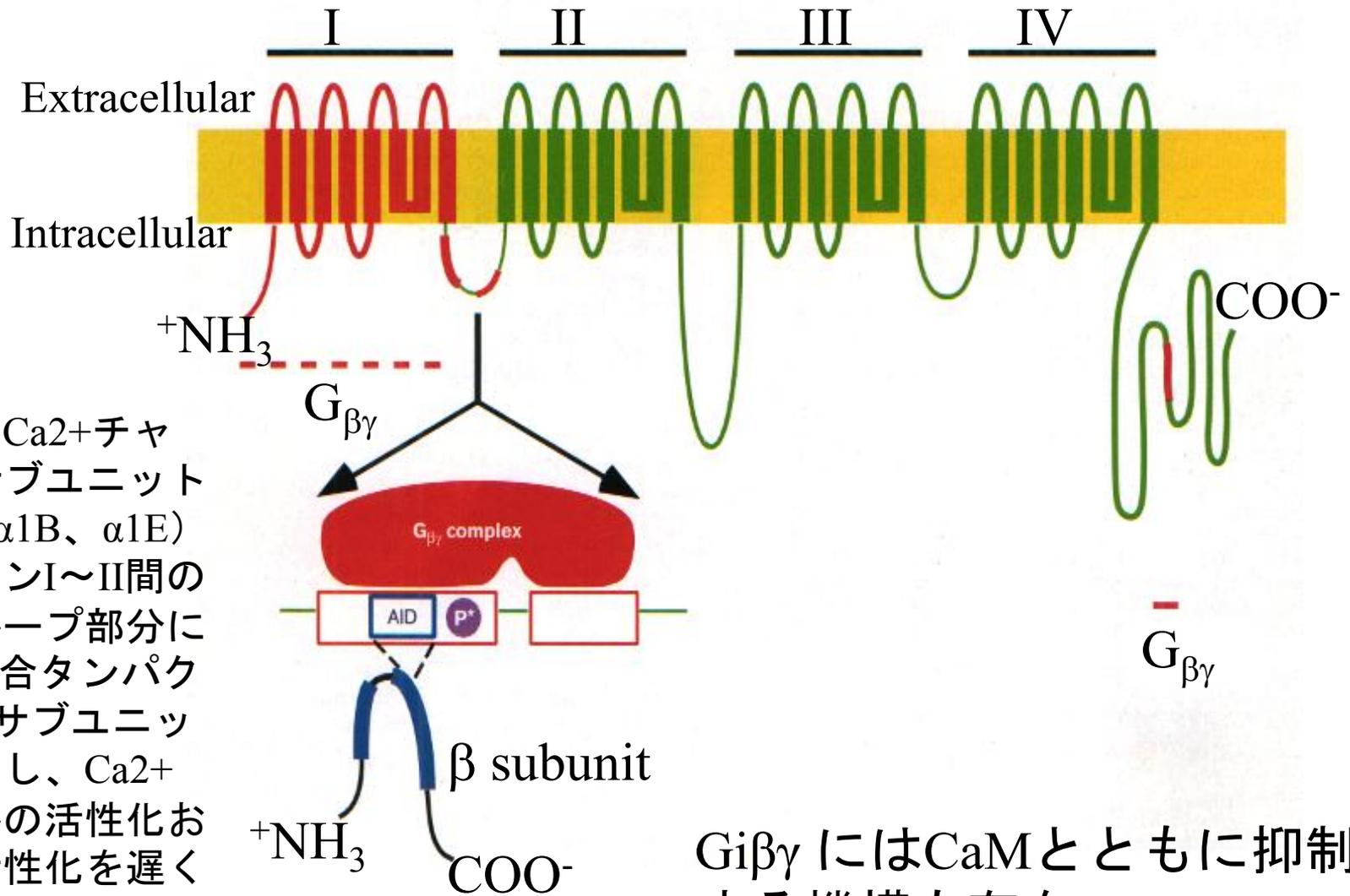
superior cervical ganglion neuron



神経系、神経終末
抑制性神経伝達物質
(α_2 受容体)

神経のN型 Ca^{2+} チャネルは α_2 受容体などの
Giタンパク質による抑制を受けると、
活性化の速度が遅くなることが特徴。

α_2 アドレナリン受容体 (自己受容体) は $G_{i\beta\gamma}$ を介して
N型 Ca^{2+} チャンネルを抑制する。

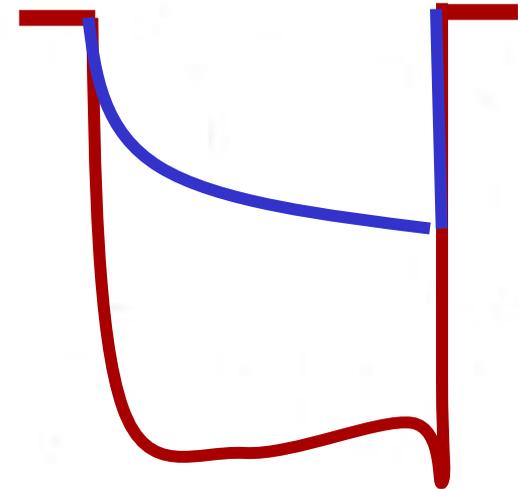
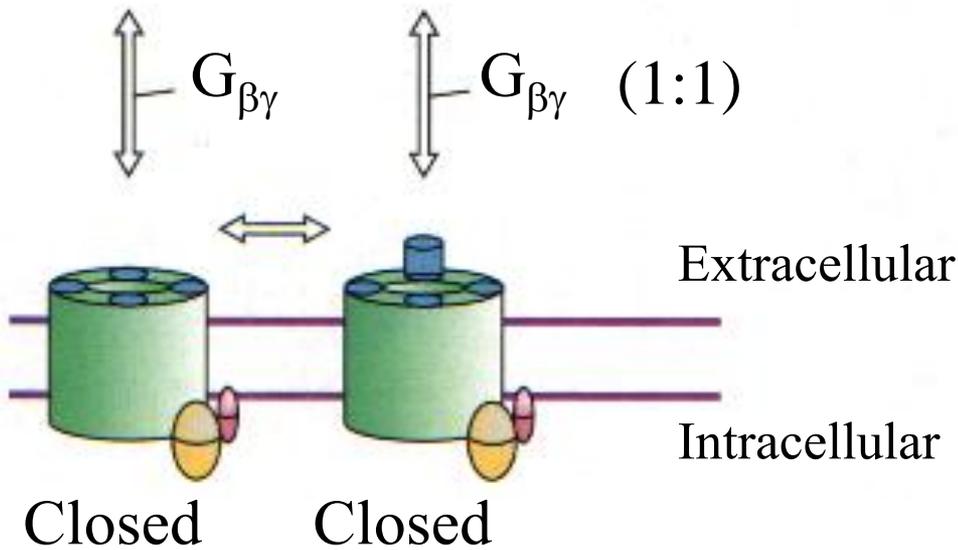
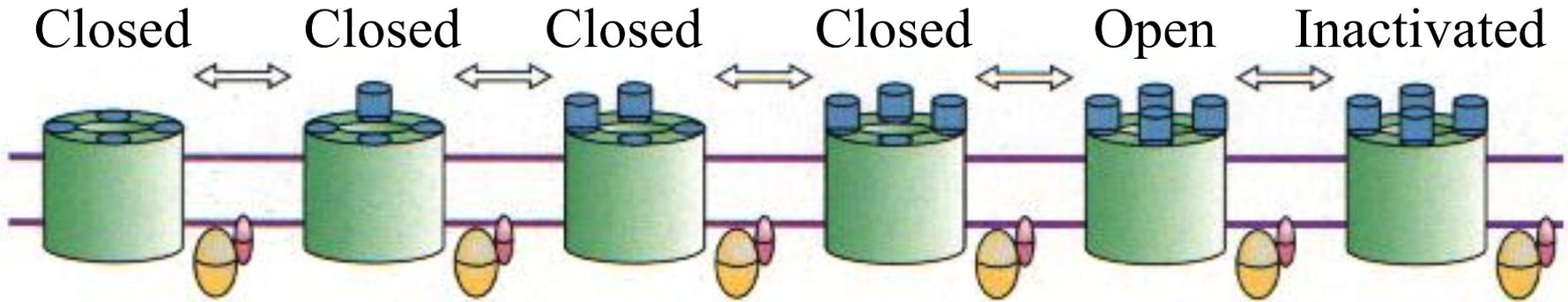


神経型の Ca^{2+} チャンネル α_1 サブユニット (α_1A 、 α_1B 、 α_1E) のドメイン I~II 間の細胞内ループ部分には GTP 結合タンパク質の $G_{\beta\gamma}$ サブユニットが結合し、 Ca^{2+} チャンネルの活性化および不活性化を遅くする。

$G_{i\beta\gamma}$ には CaM とともに抑制する機構も存在

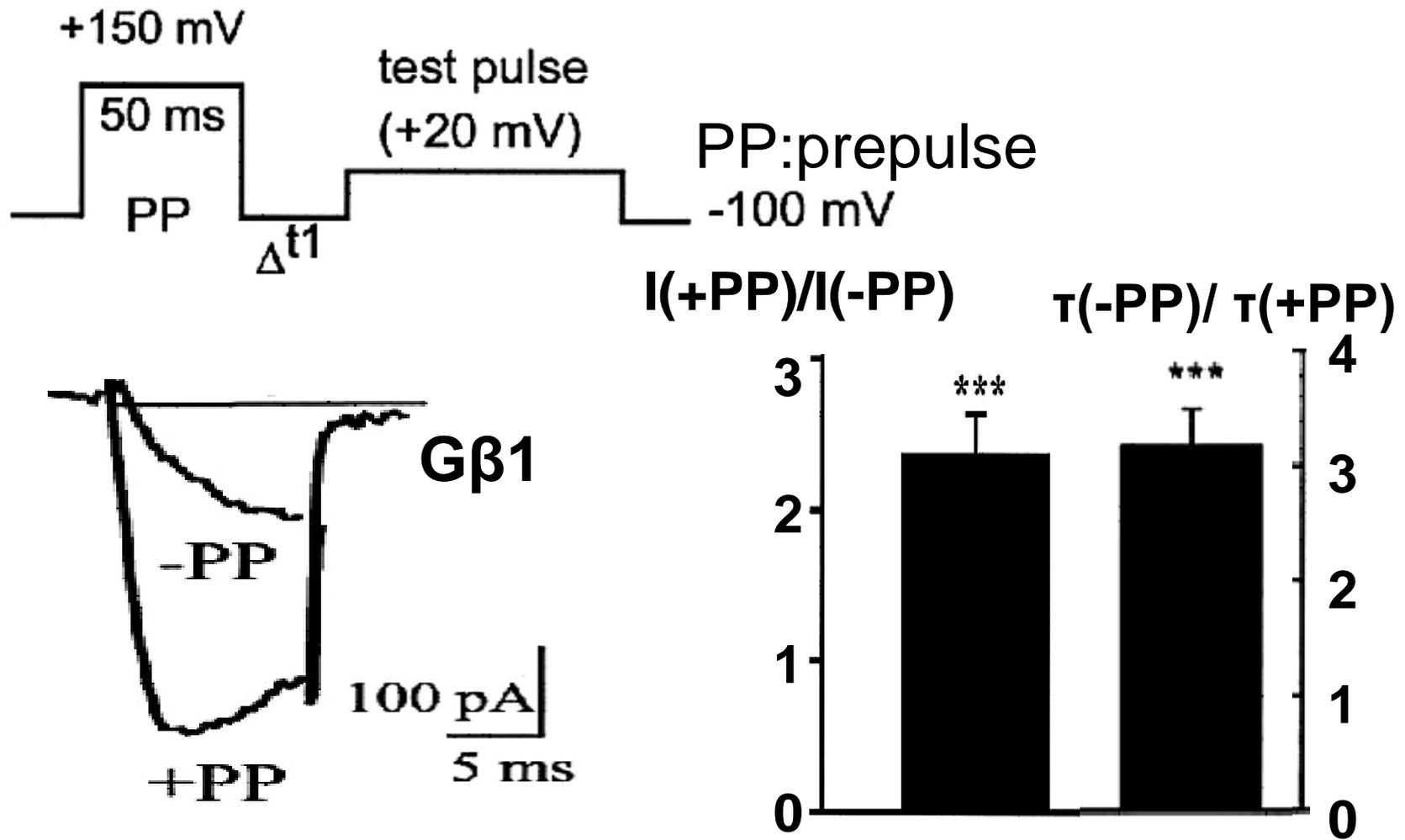
State dependence of $G_{\beta\gamma}$ modulation of presynaptic Ca^{2+} channels

‘Willing’



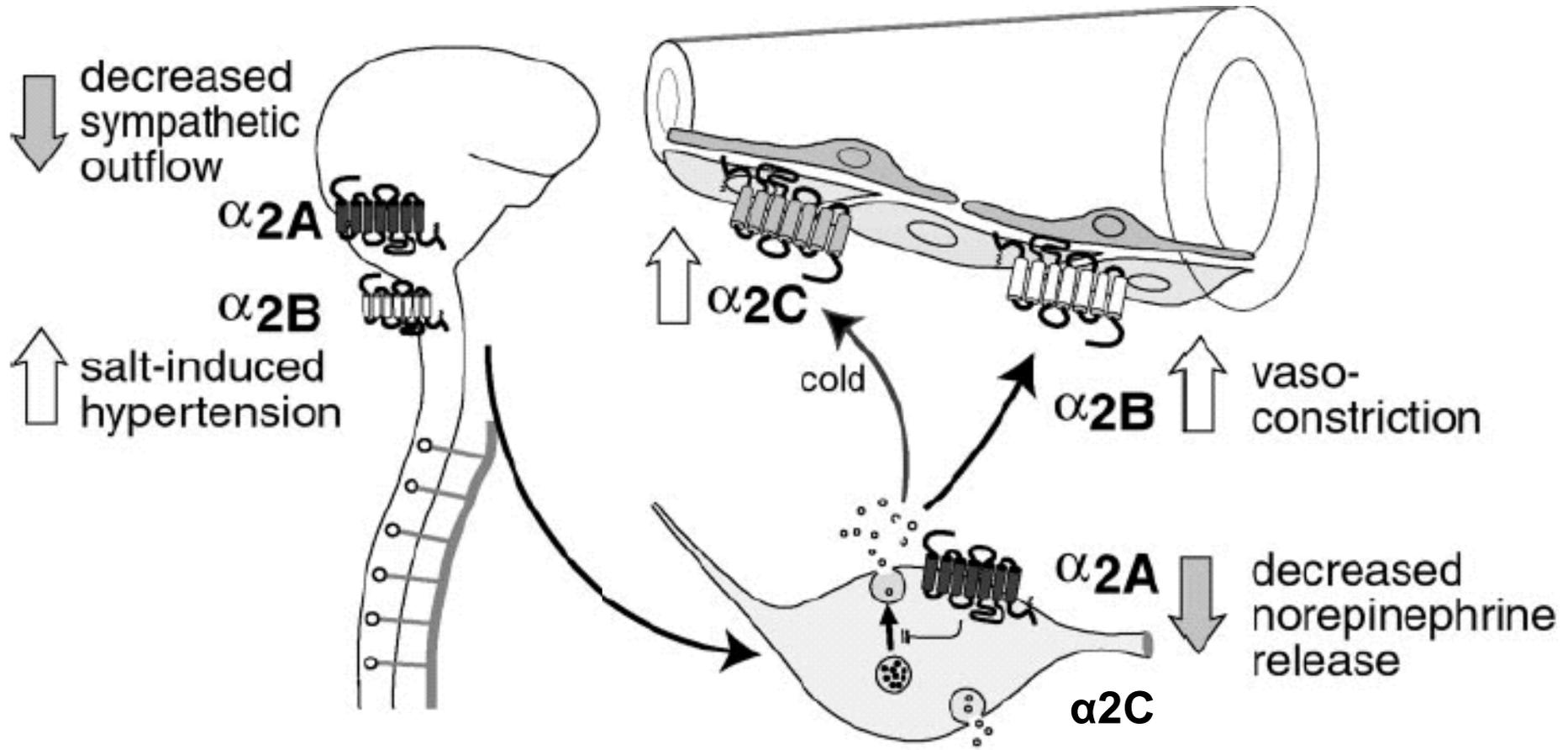
‘Reluctant’

Prepulse deinhibition of N-type Ca^{2+} channel



自然睡眠に近い鎮静；呼吸抑制が軽微；
刺激を与えることで覚醒し意志の疎通がはかれる

Integrative regulation of blood pressure by different $\alpha 2$ -adrenergic receptor subtypes.



Origins of pain. *Science* 1997 278: 239-240

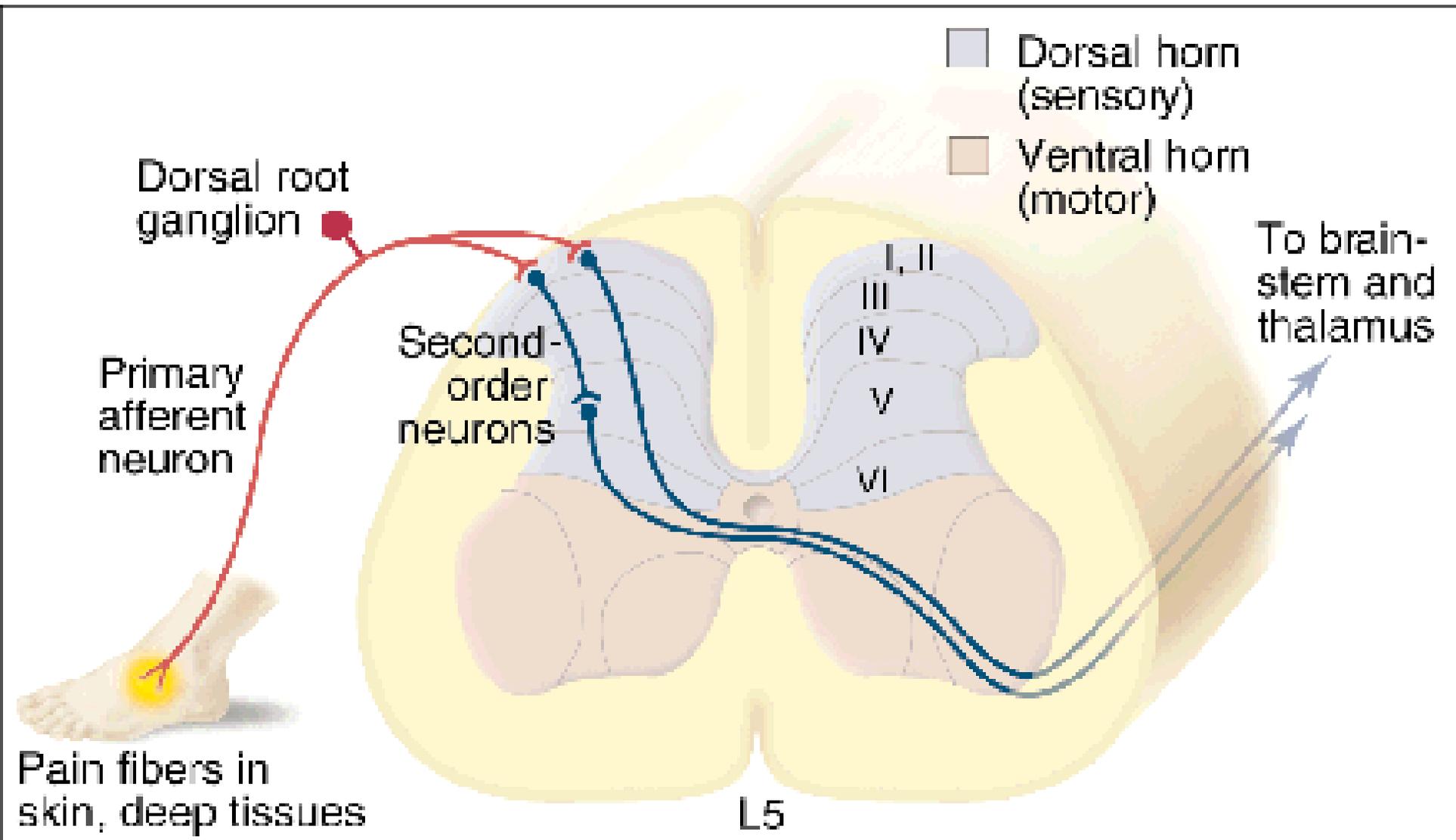
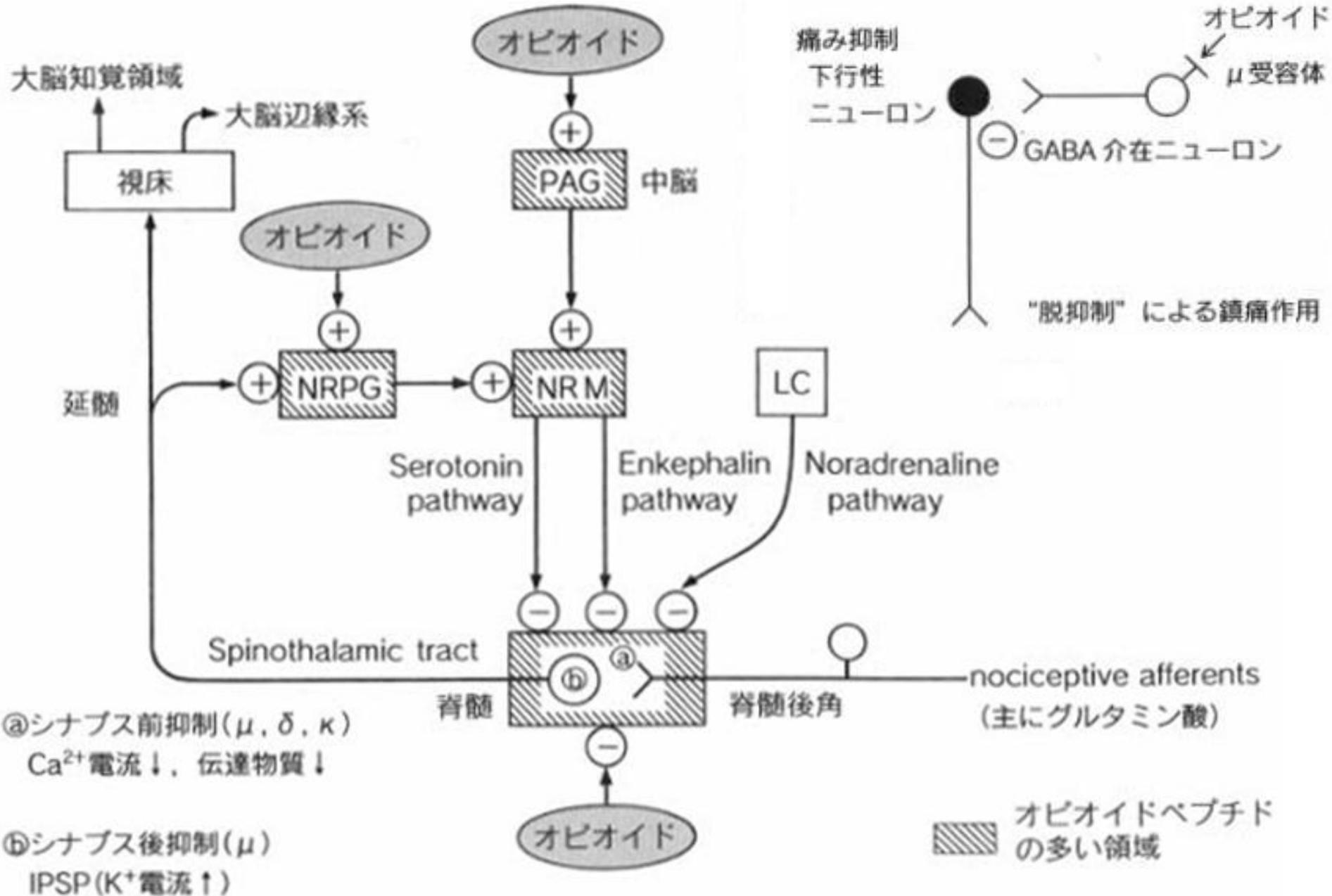


図3-59 痛覚神経経路と麻薬性鎮痛薬の作用メカニズム



Three α_2 -adrenergic receptor subtypes are involved in the control of pain perception in mice.

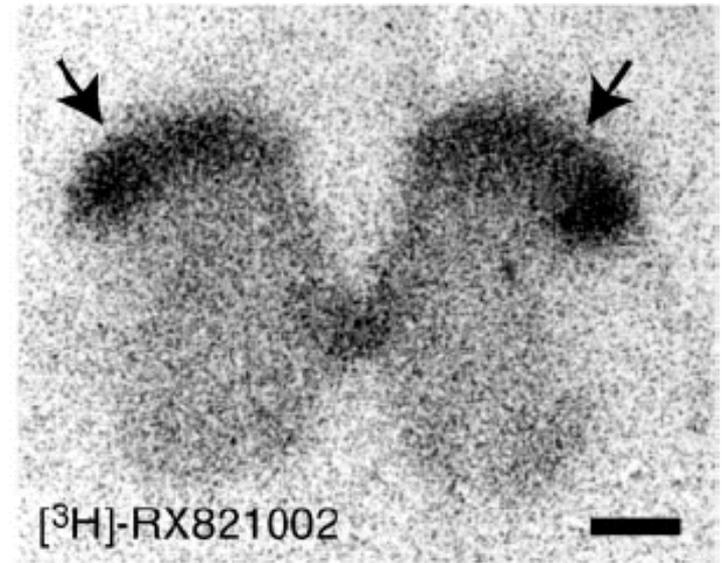
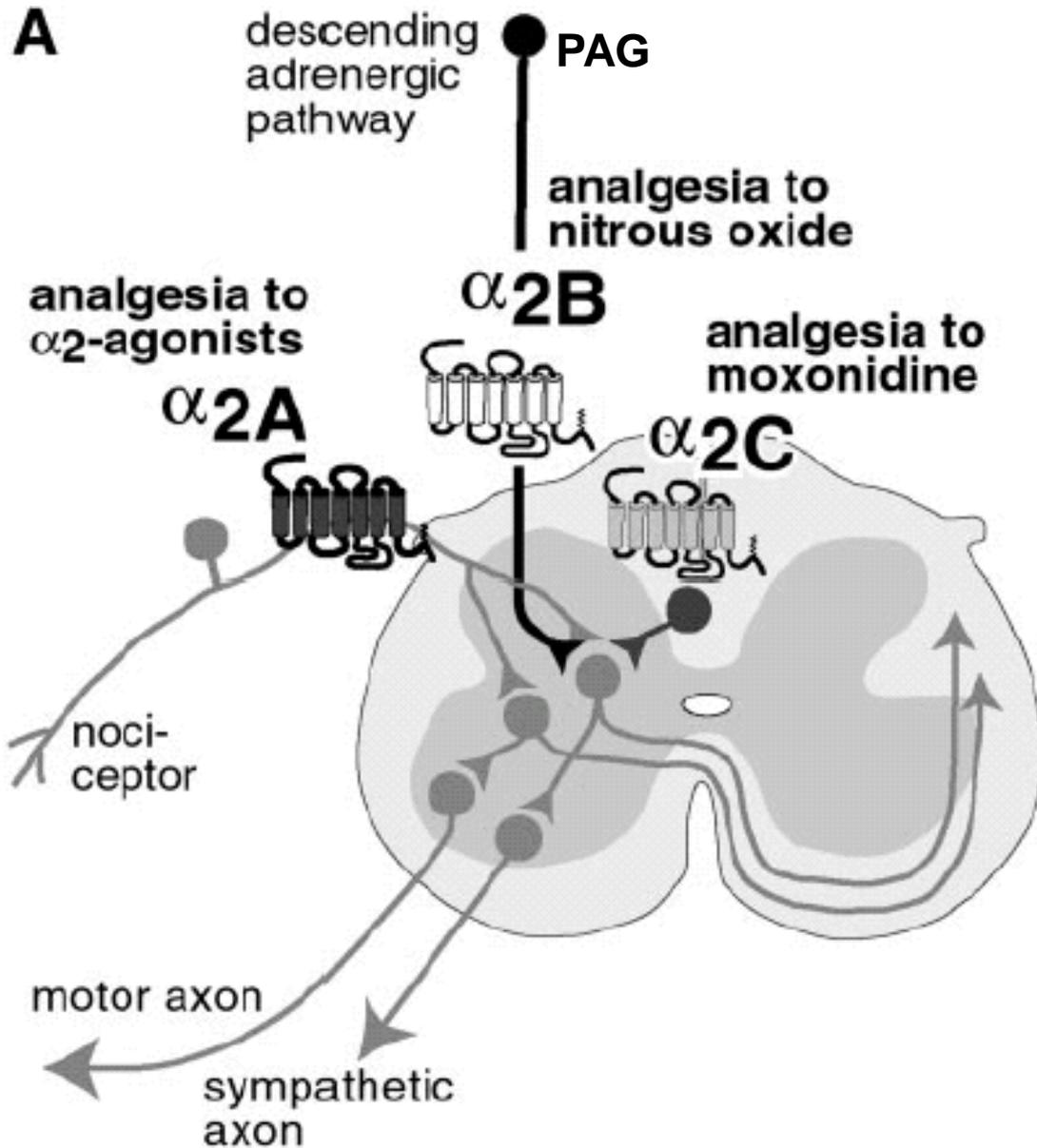
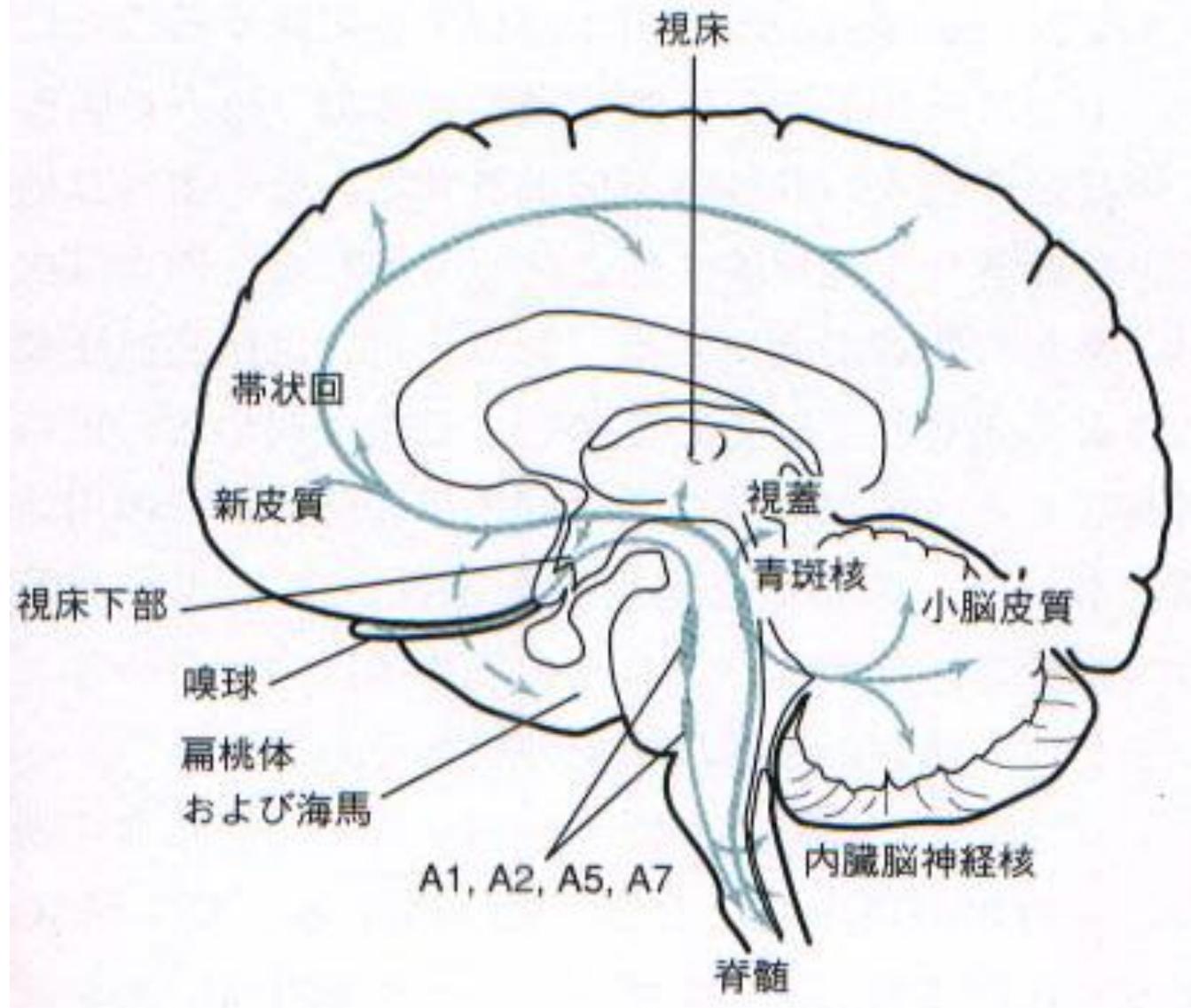


図8-5 脳のノルアドレナリン作働性神経系



LC (locus coeruleus), VLPO (ventrolateral preoptic nucleus : POAH 睡眠活動性細胞), TMN (tuberomammillary nucleus), ACh = acetylcholine; DR = dorsal raphe nuclei; His = histamine; 5-HT = serotonin; LDTg = laterodorsal tegmental nuclei; NE = noradrenaline; OX = orexin (hypocretin); PeF = perifornical area; PPTg = pedunculopontine tegmental nuclei.

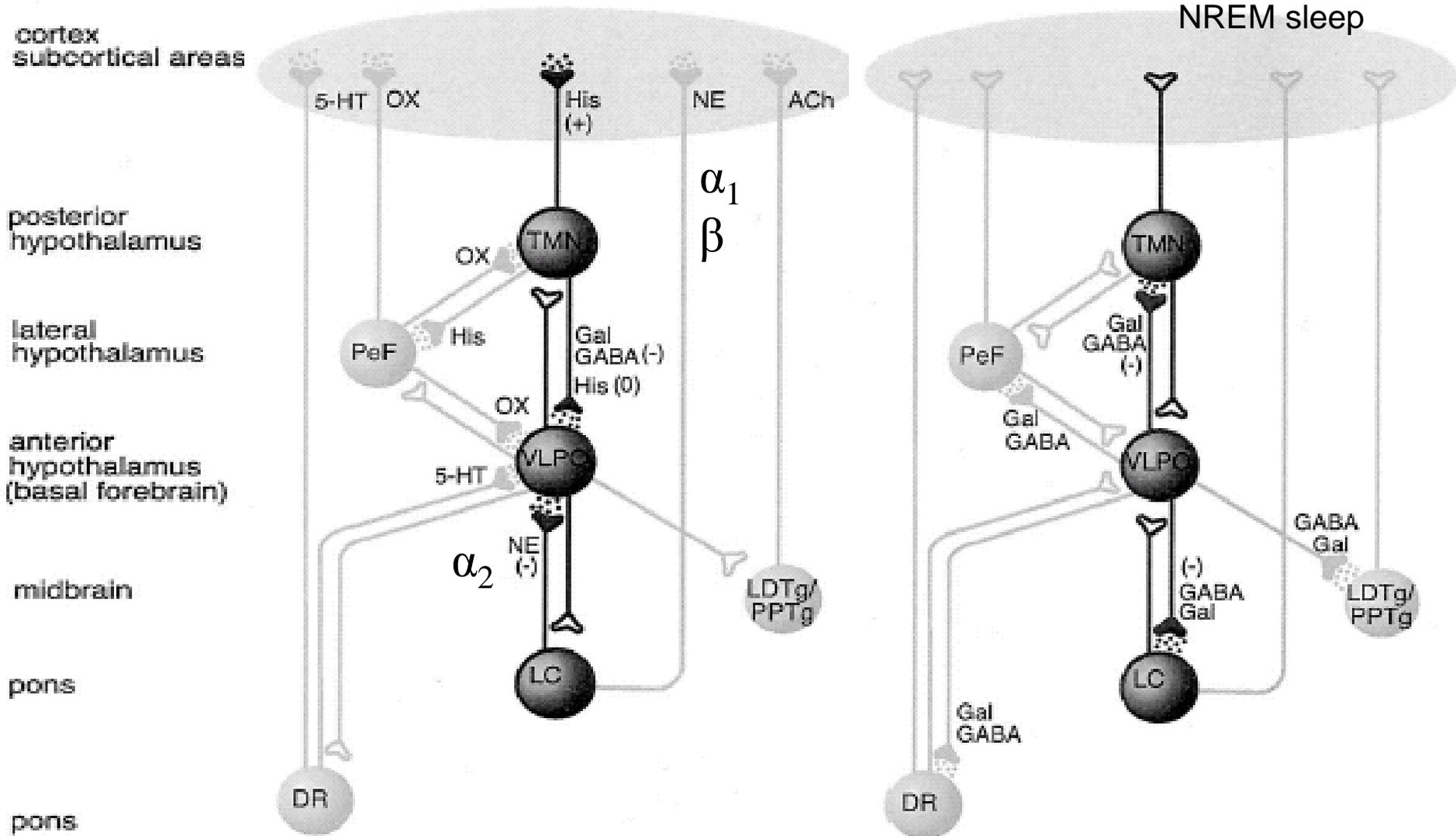
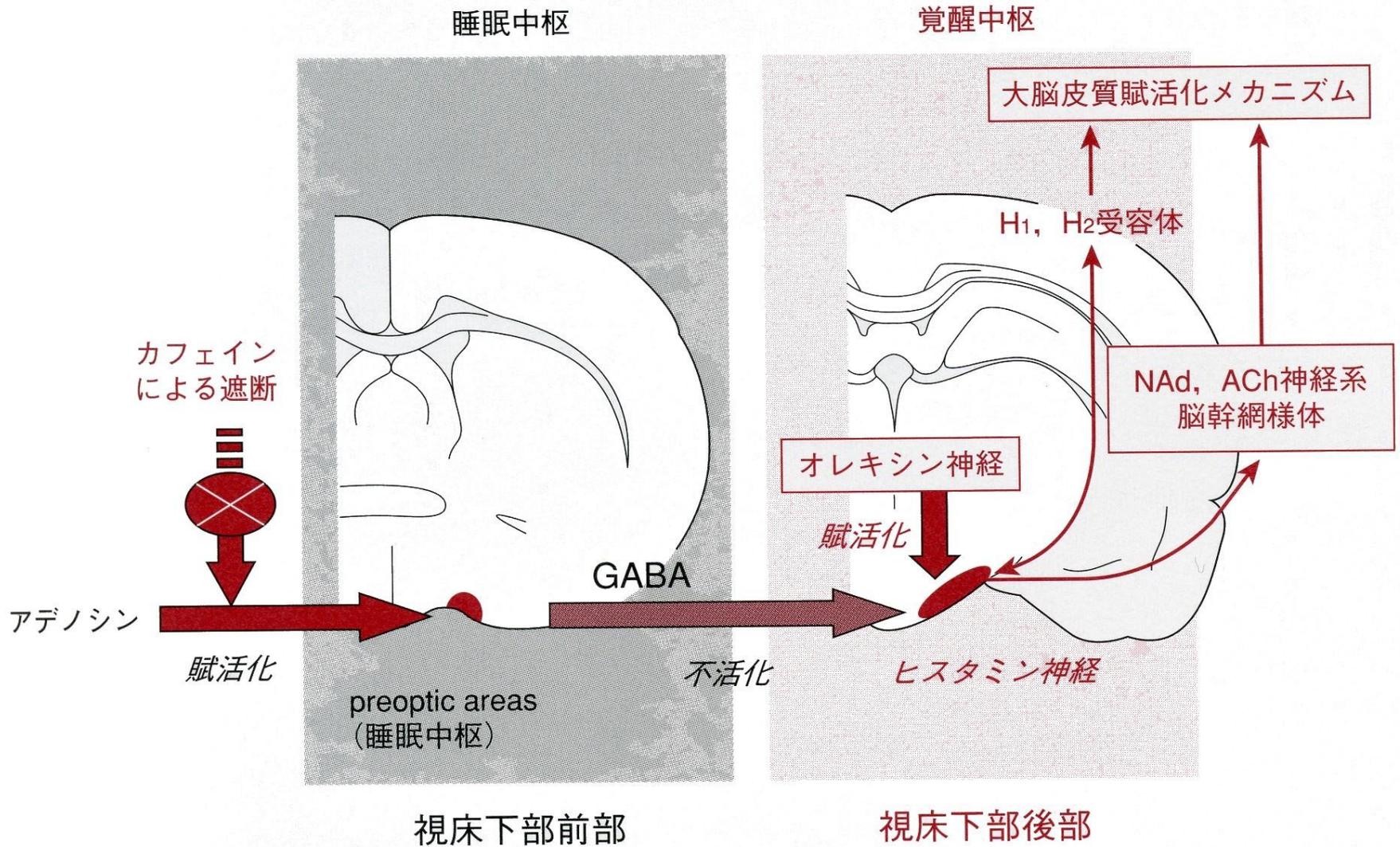
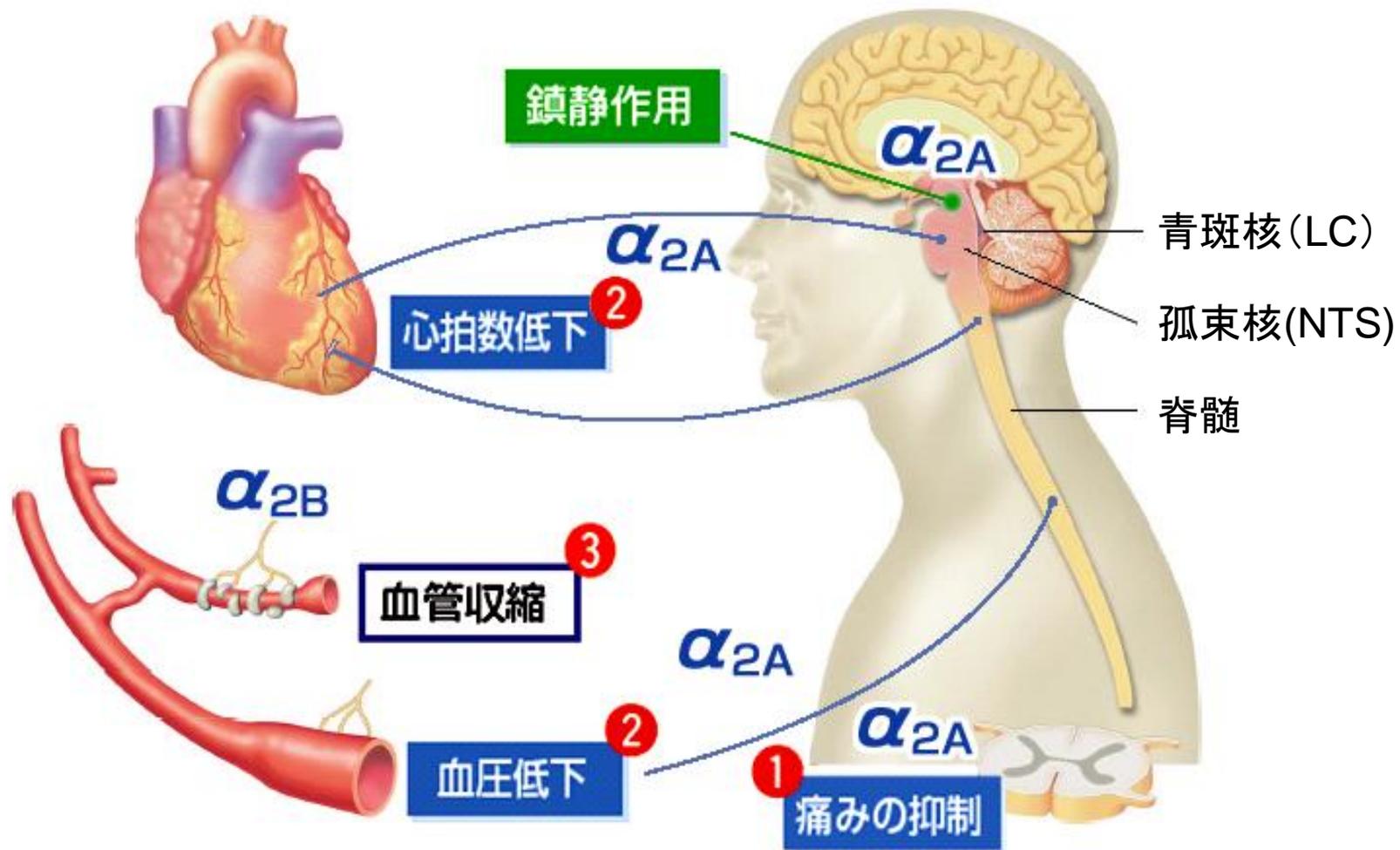


図3-46 視床下部睡眠・覚醒制御メカニズム



デクスメトミジン作用まとめ



ニコランジル SG-75 の開発

- 橋本一平—柳澤 東北大学医学部 薬理学教室の流れの中で生まれた。
- 血液灌流心標本を駆使して。
- 新作用機序を発見できたセレンディピティ



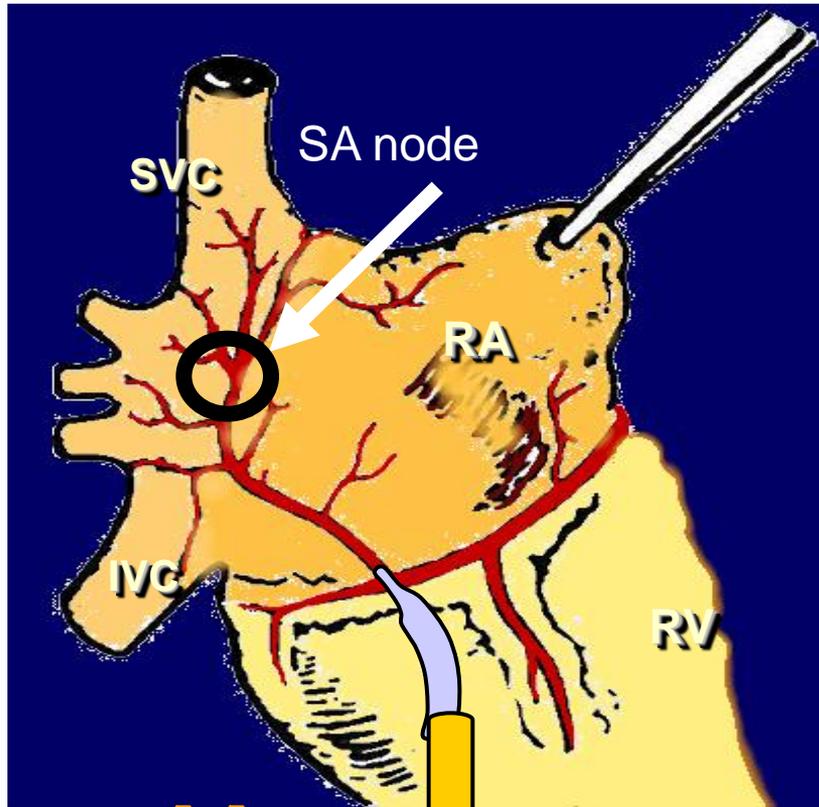
平 則夫
三浦 傳
千葉茂俊
橋本敬太郎
佐藤進
中山貢一
飯島俊彦

今井 潤
佐藤慶佑
柳澤輝行
布木和夫
石井邦明

村上 学
横山 斉

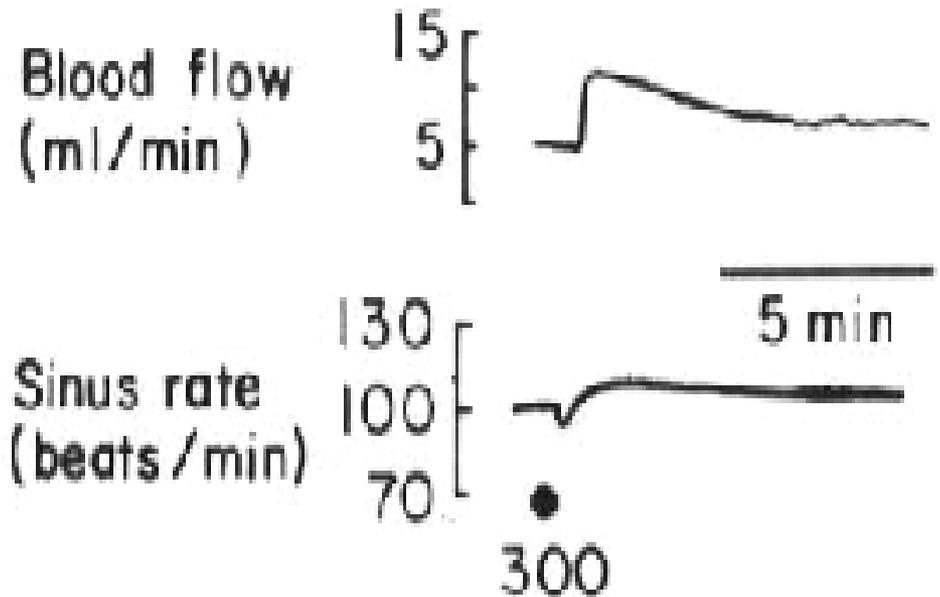


犬右心房-洞結節動脈内投与による作用



薬物投与

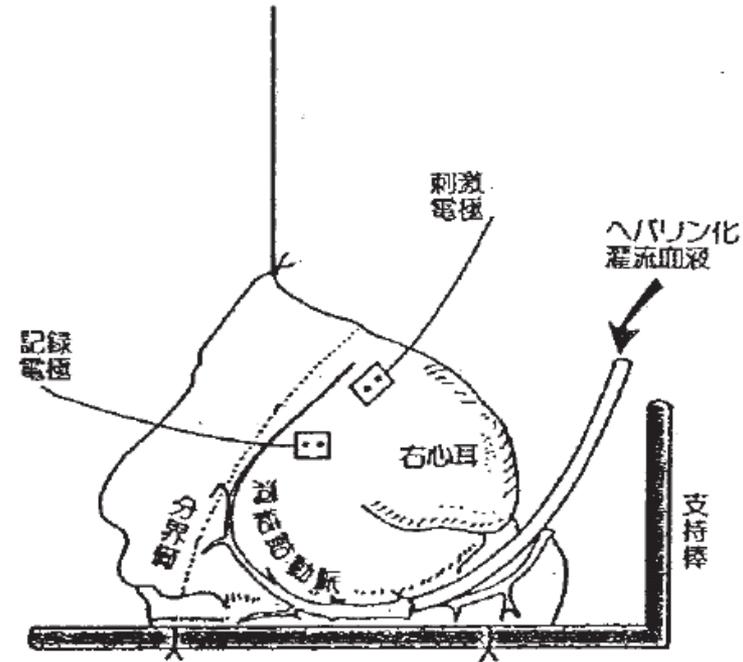
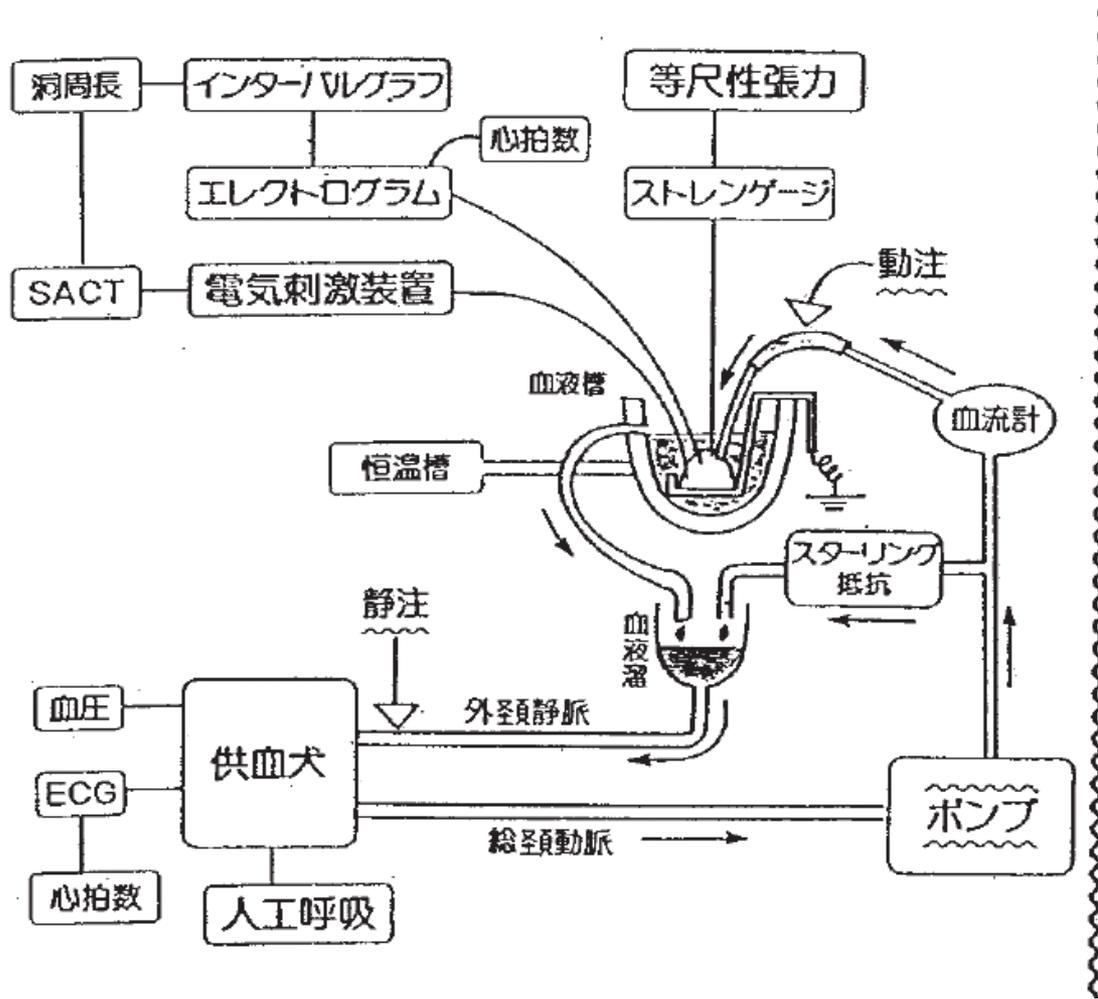
定圧灌流



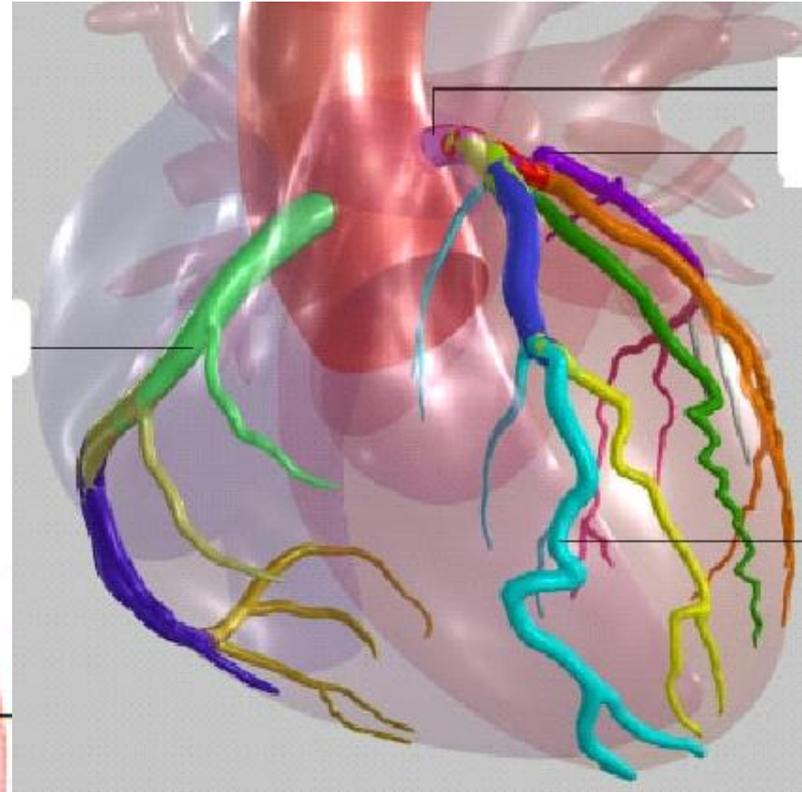
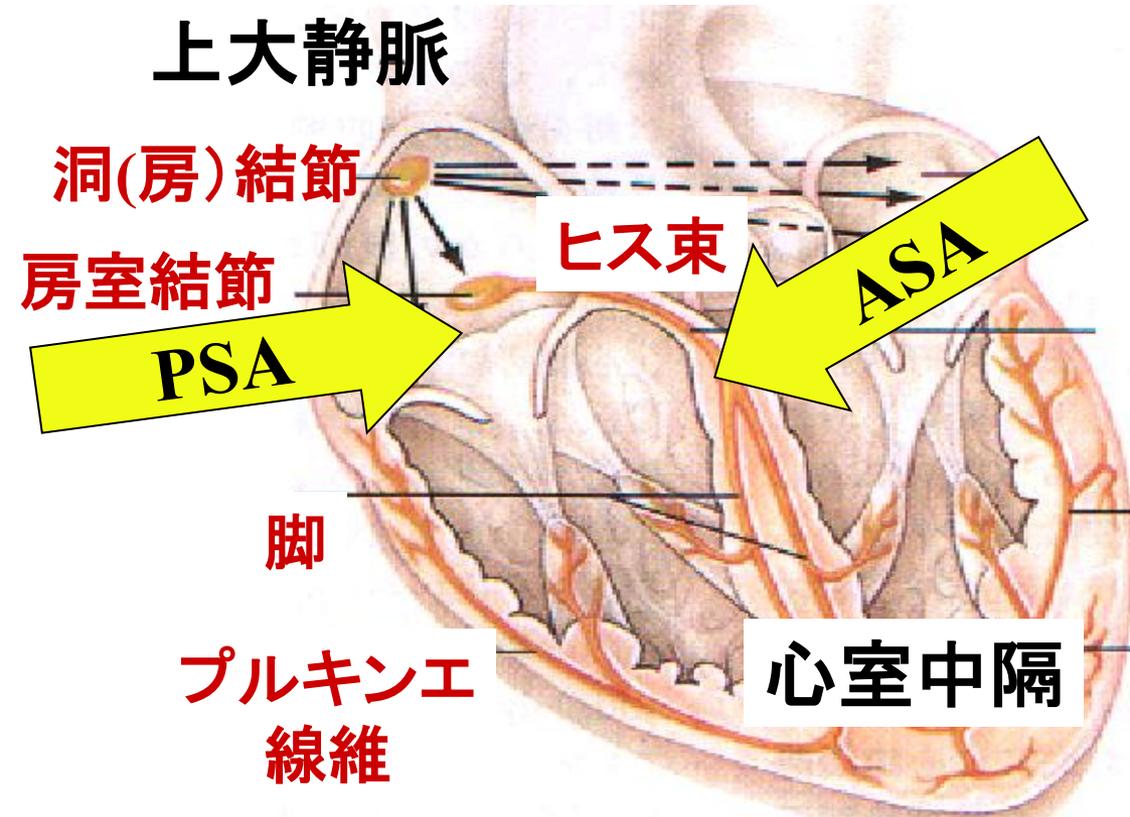
SG-75
ニコランジル

摘出イヌ右心房血液灌流標本模式図

冠血流とともに心機能を同時測定

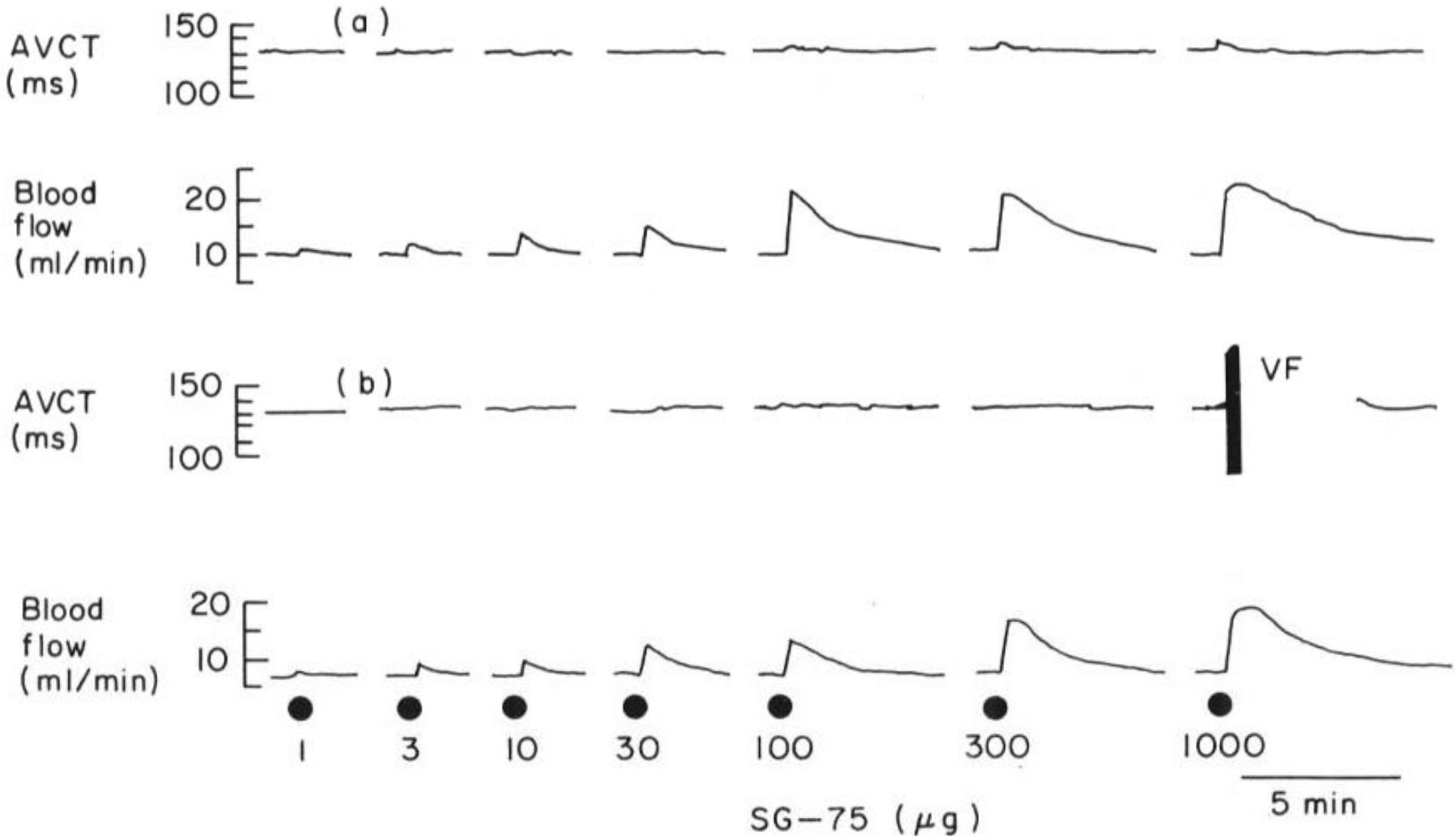


刺激伝導系の血液灌流



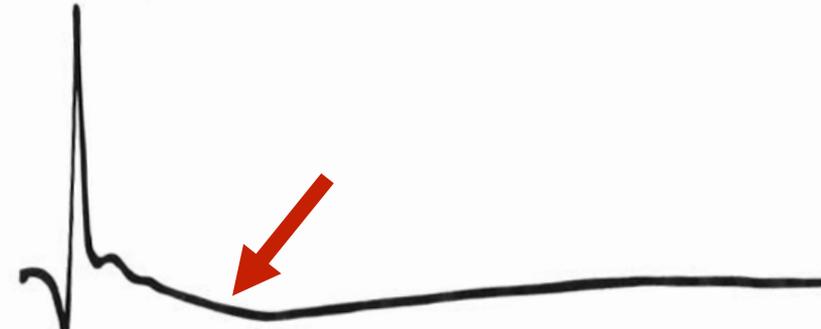
AV node; PSA: posterior septal artery←circumflexus artery
Ventricle; ASA: anterior septal artery←left coronary artery

心室筋の冠動脈に注入されたニコランジルは高用量で心室細動を生じることがある



ニコランジル1mg動脈注

細胞外
電位



10 mV

50 ms

収縮力



血液灌流乳頭筋標本

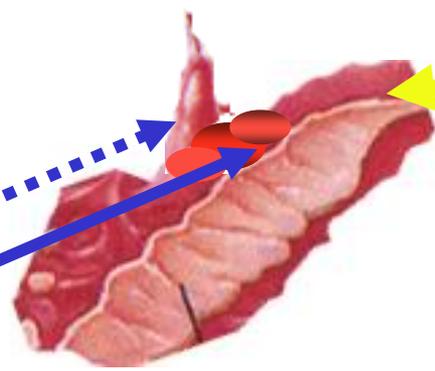
収縮力

張カトラスデューサー

動脈血

細胞外電位

ニコランジル



Acute ischemia causes a current of injury 傷害電流????

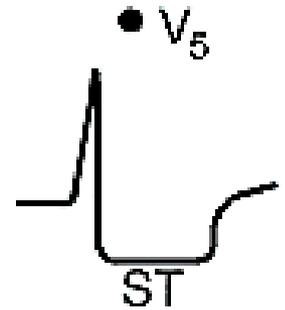
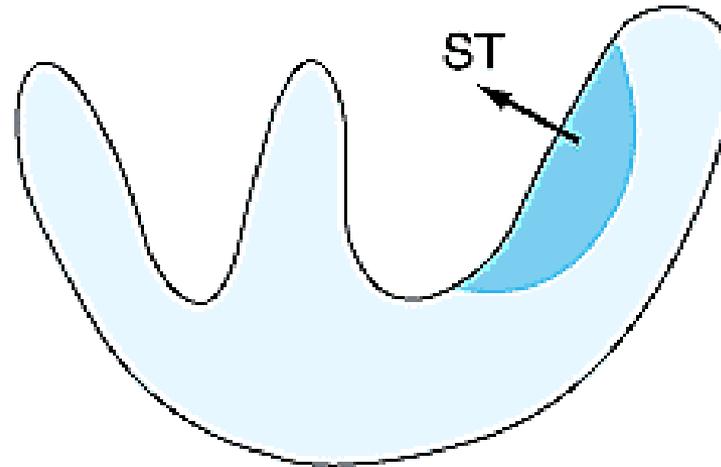
虚血の際の心筋 K_{ATP} チャンネル開口
心筋活動電位への影響
(虚血性不整脈)

心筋 K_{ATP} チャンネル開口により、高用量のニコランジル動注による心室細動VFも説明できる。

Acute ischemia causes a current of injury

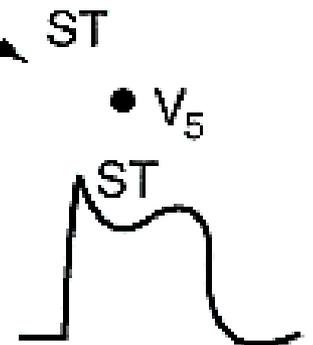
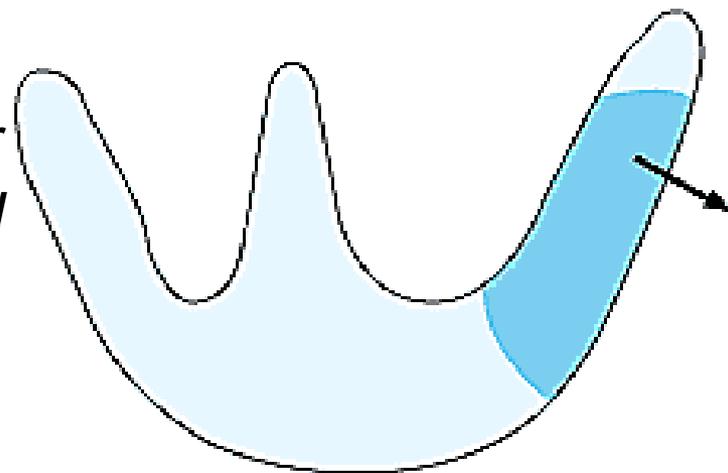
労作性狭心症

*predominant
subendocardial
ischemia*



心筋梗塞初期、攣縮性狭心症

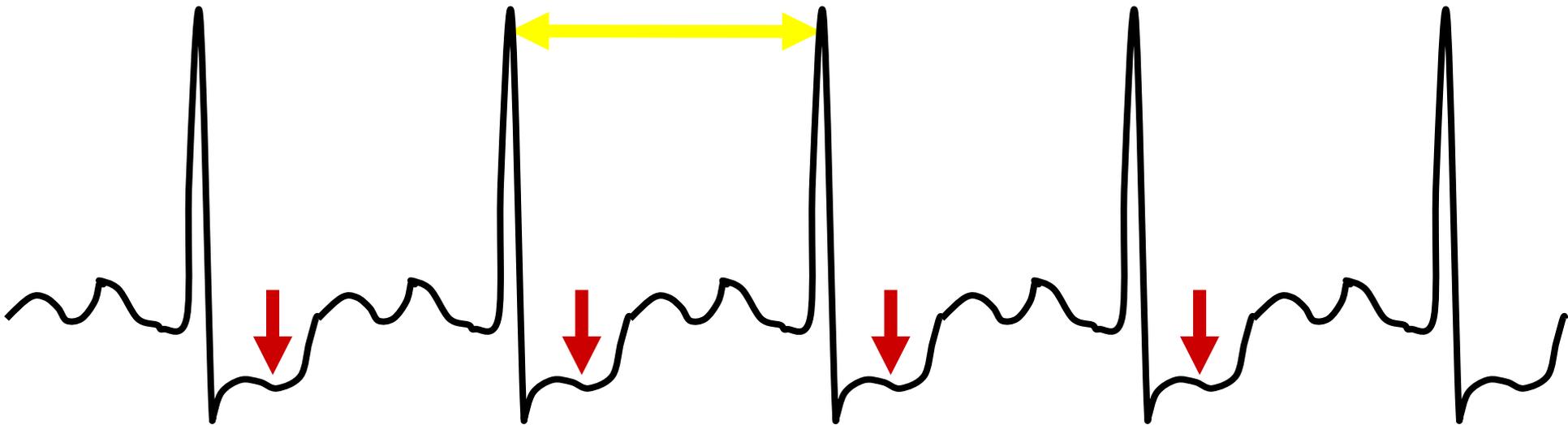
*myocardial infarction
ischemia involving the outer
ventricular layer (transmural
or epicardial injury)*



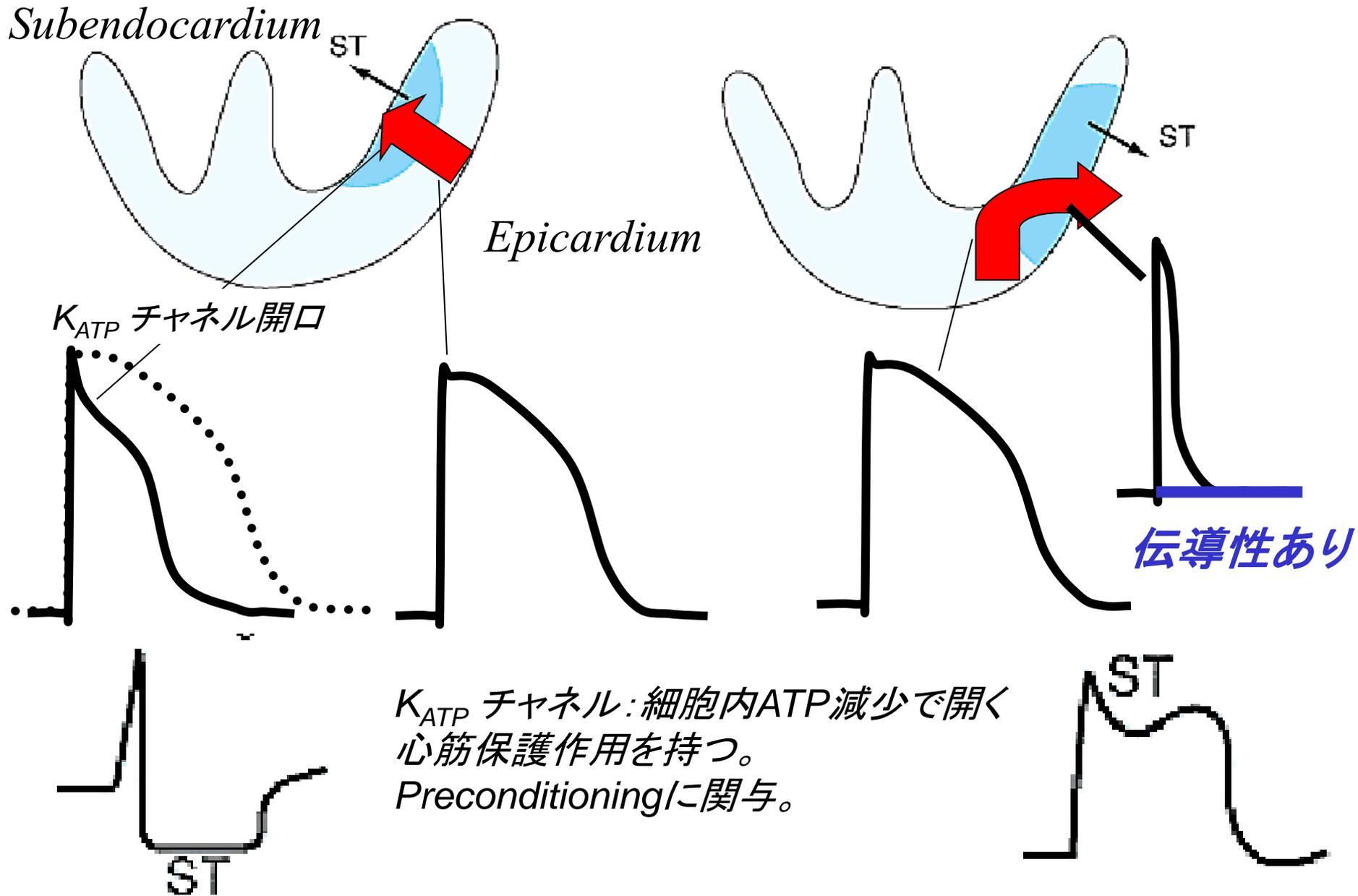
Lead V4 **at rest** (top) and after 4.5 min of **exercise** (bottom).



There is 0.3 mV of **horizontal ST-segment depression**, indicating a positive test for ischemia.

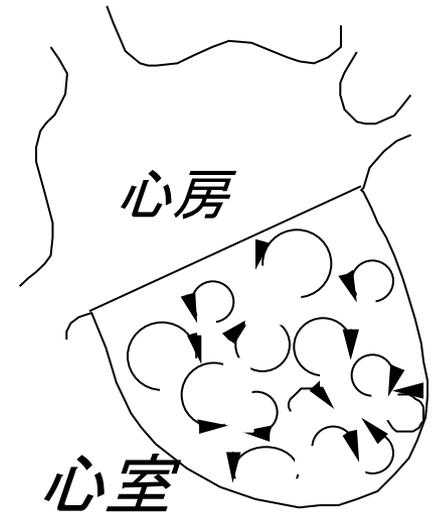
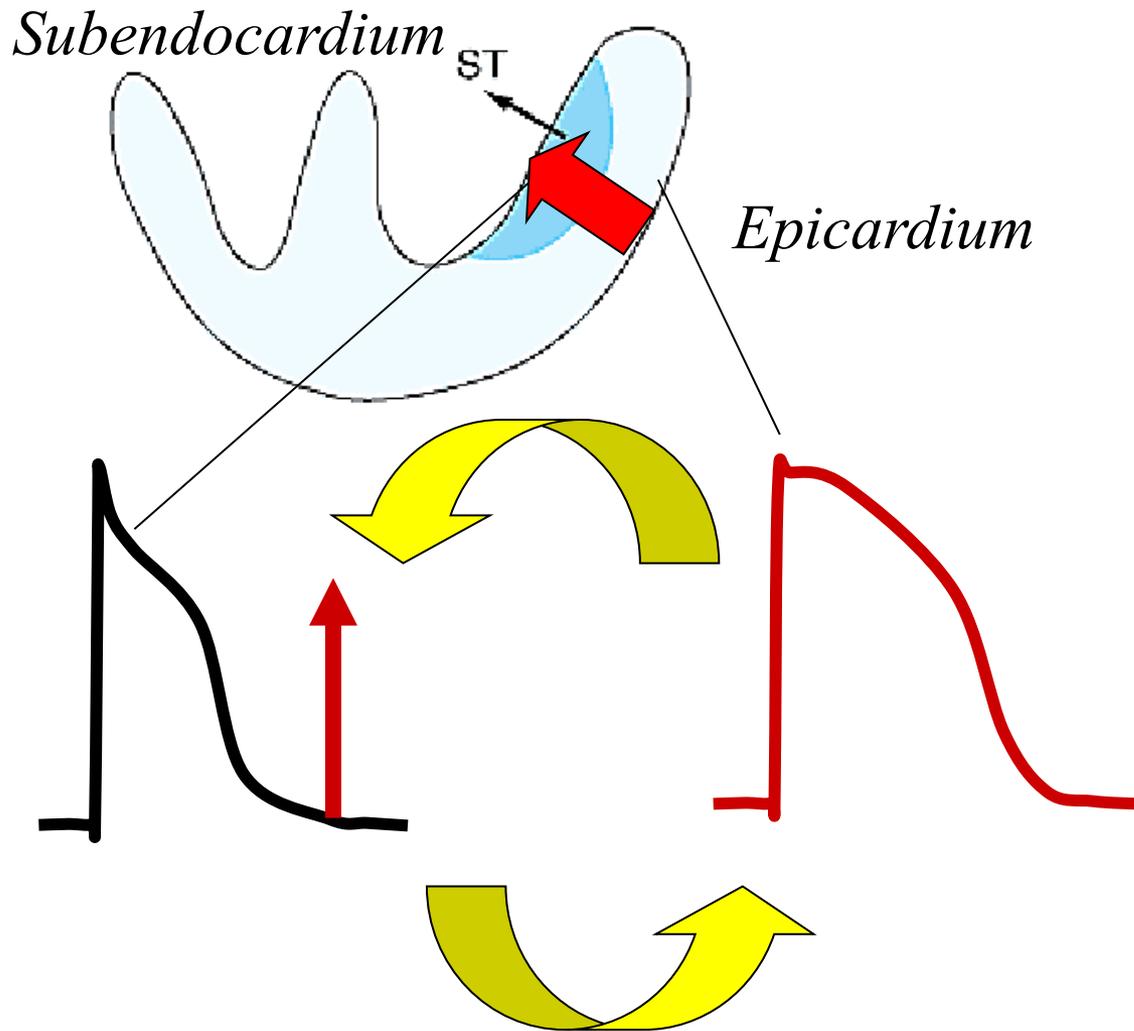


Acute ischemia causes ST changes



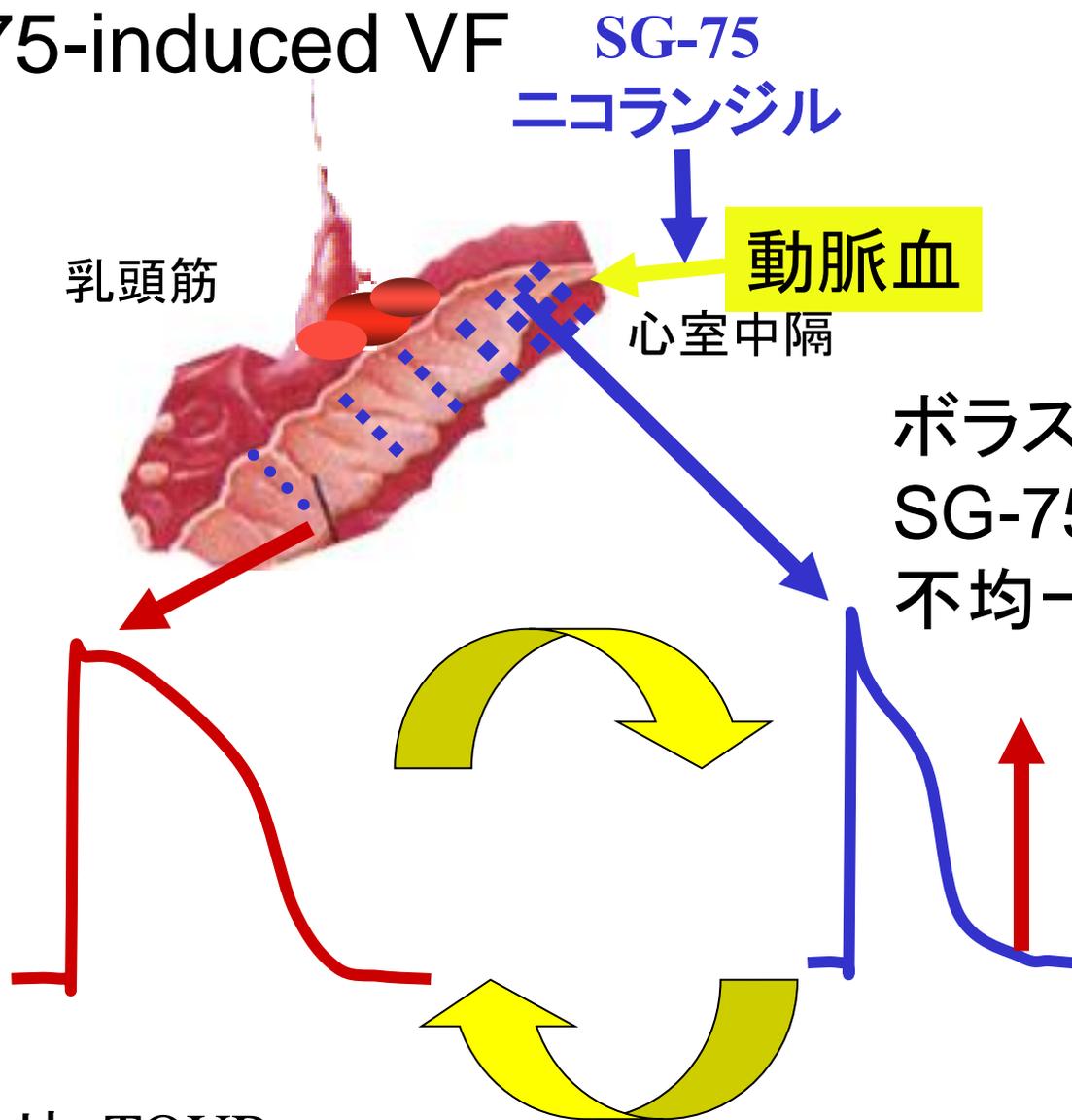
Ischemia-induced ST changes

Ischemia (SG-75)-induced VF



Reentry → *Ventricular fibrillation*

SG-75-induced VF



Reentry
↓
Ventricular
fibrillation

ボラス動脈注射で
SG-75の組織濃度の
不均一が生じ

リポジトリ TOUR

カリウムチャネル開口機序のセレンディピティ的発見

-ニコランジル冠動脈注射-

<http://hdl.handle.net/10097/40205>

血液灌流標本で明らかになったこと

- SG-75は冠血流量を増加する。
- 房室伝導にはほとんど影響がない。
- 高用量では心室細動を生じる。
- QT時間の短縮を生じる。
- 心室筋の再分極を速める。

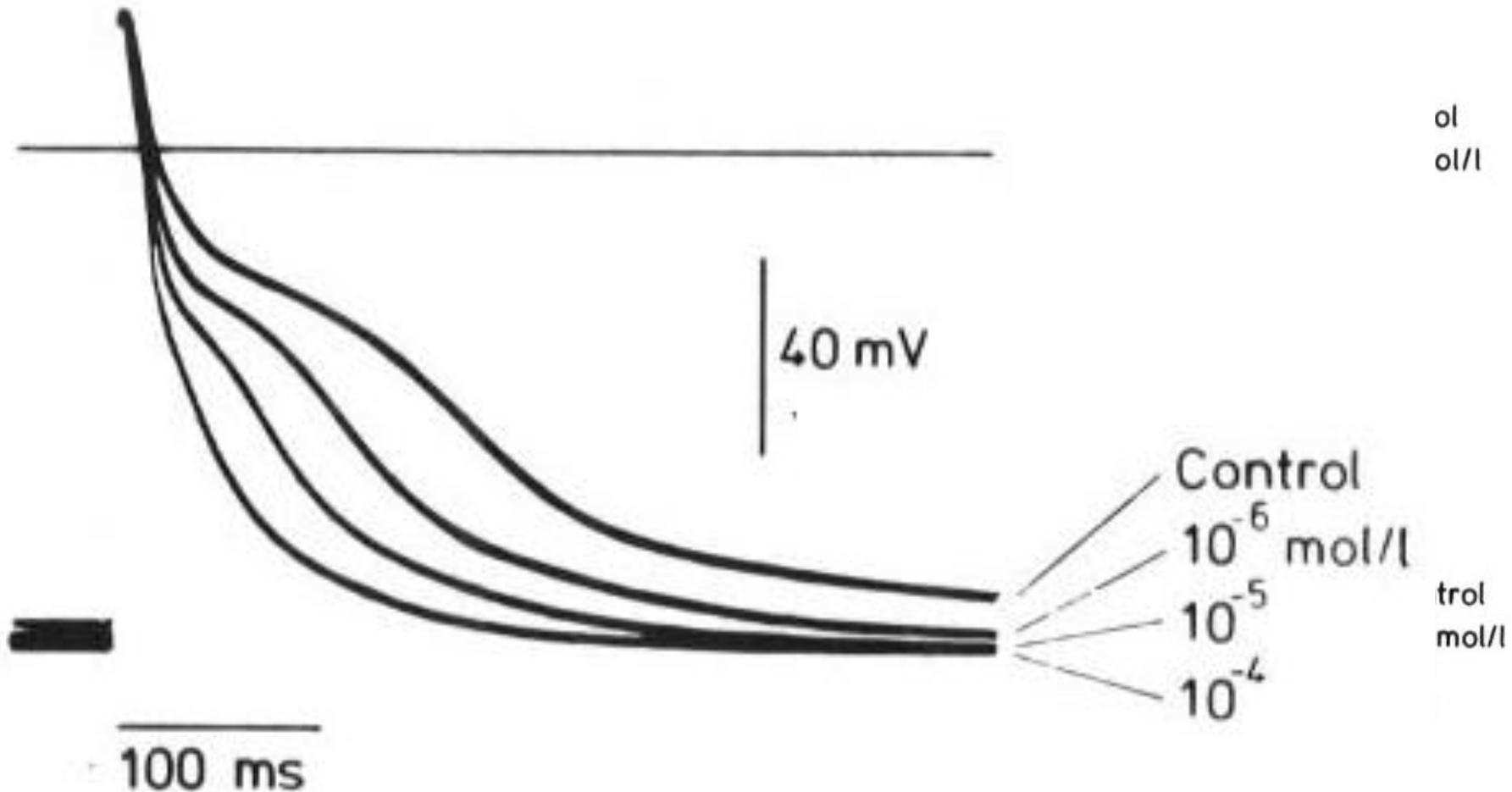
Ca拮抗薬とは異なった作用機序に違いない。

K⁺ channel 開口作用に違いない。

心房筋活動電位

SG-75

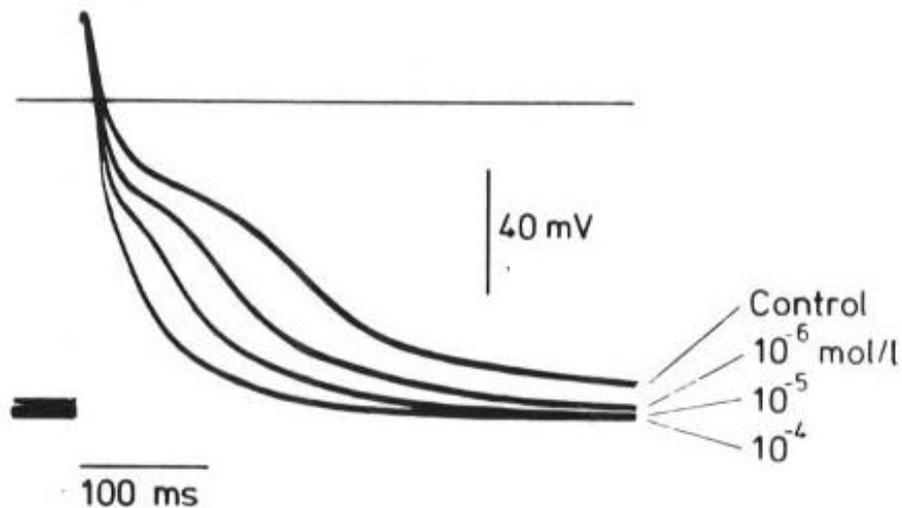
Untreated



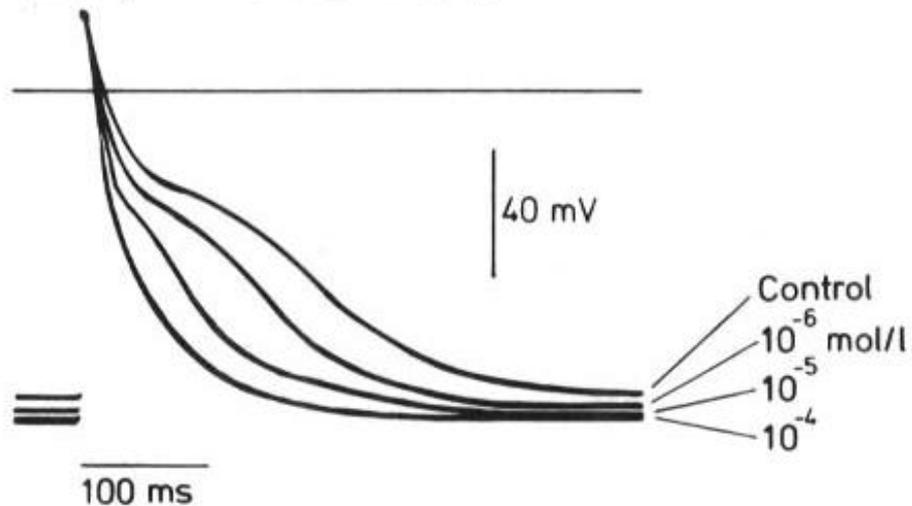
心房筋活動電位

SG-75

Untreated

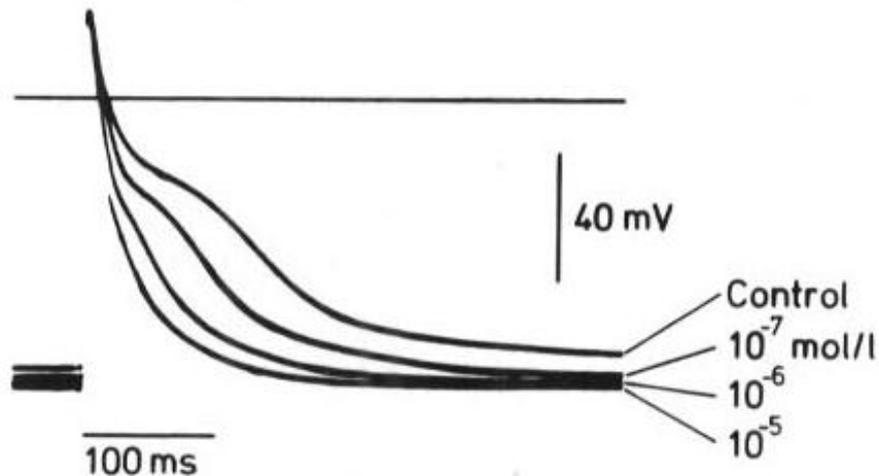


Atropine 3×10^{-7} mol/l

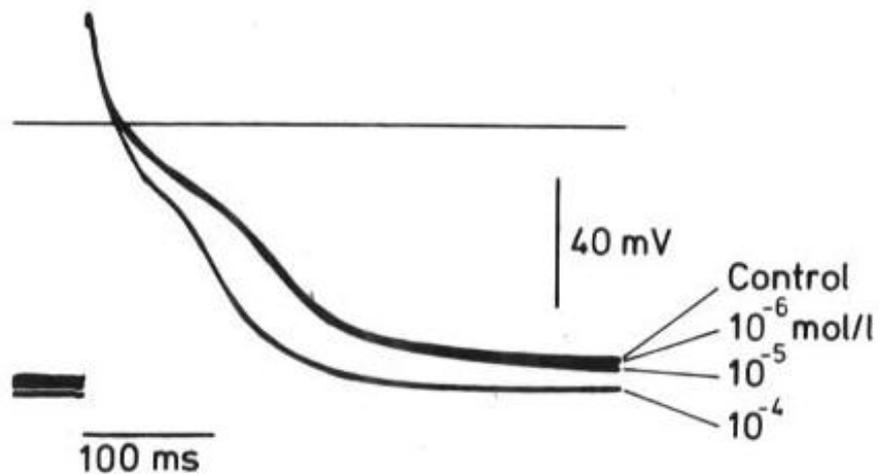


MeCh

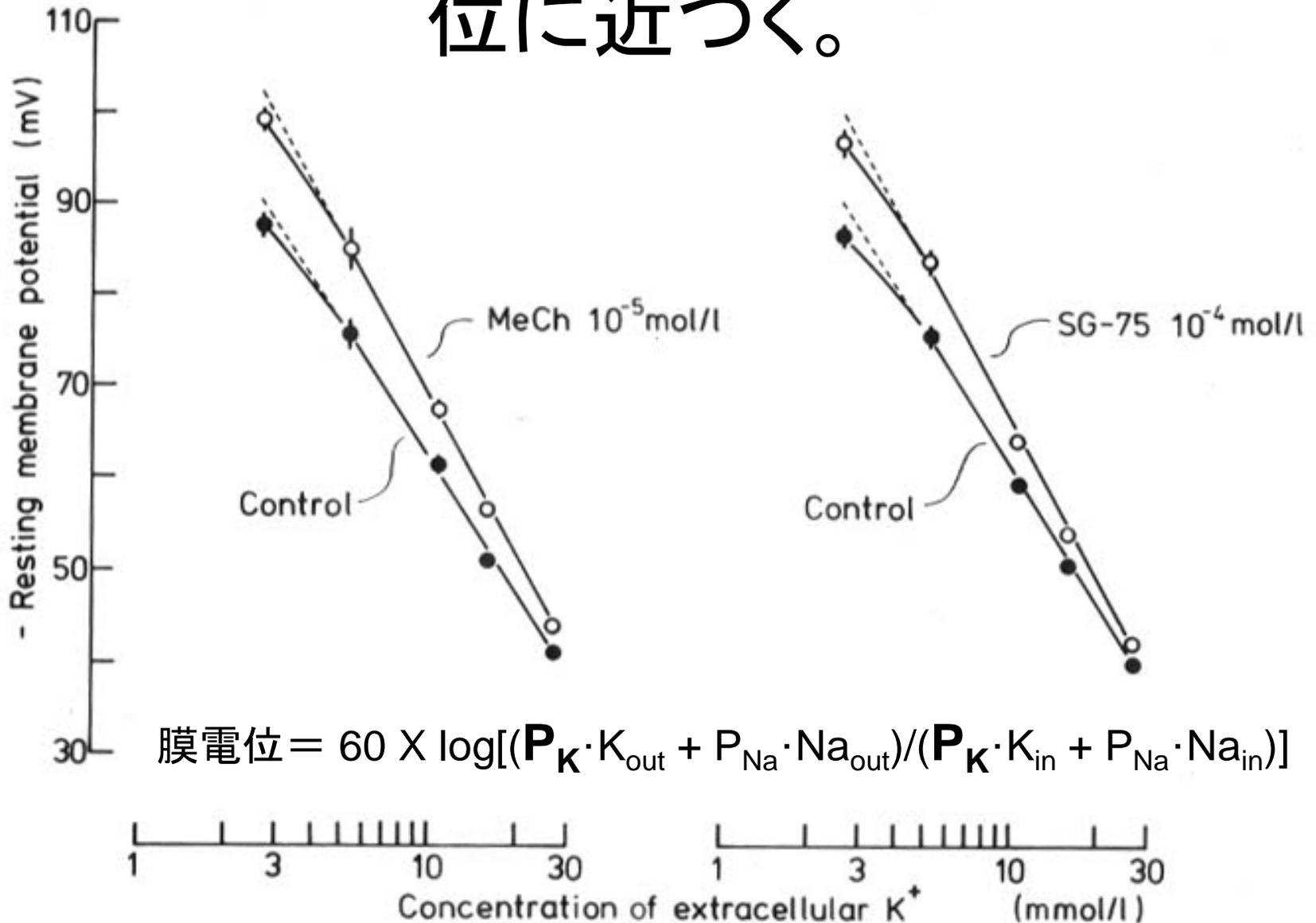
Untreated



Atropine 3×10^{-7} mol/l

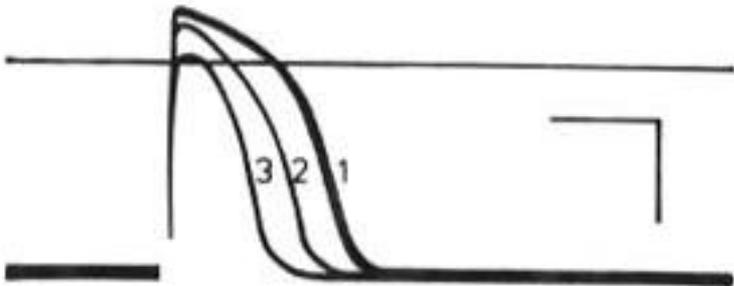


SG-75存在下では膜はK⁺の平衡電位に近づく。

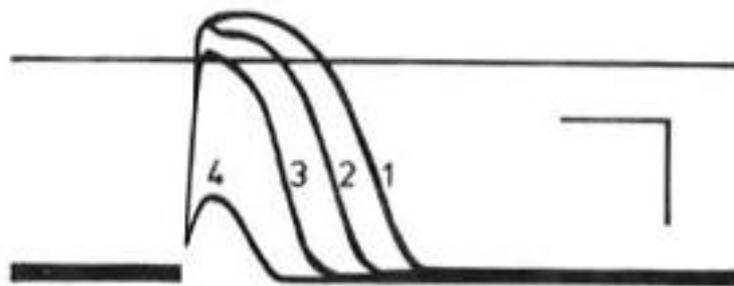


Slow response in 27 mM K⁺

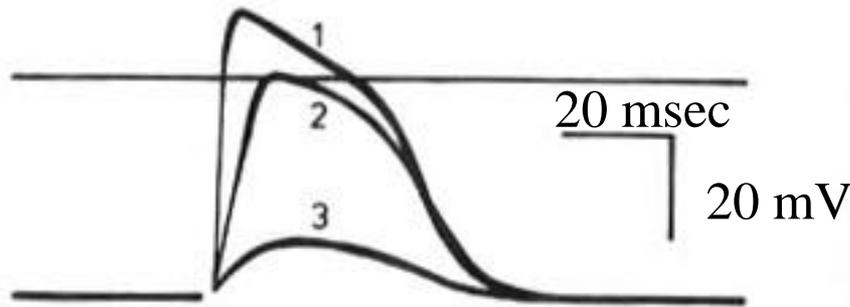
a) SG-75



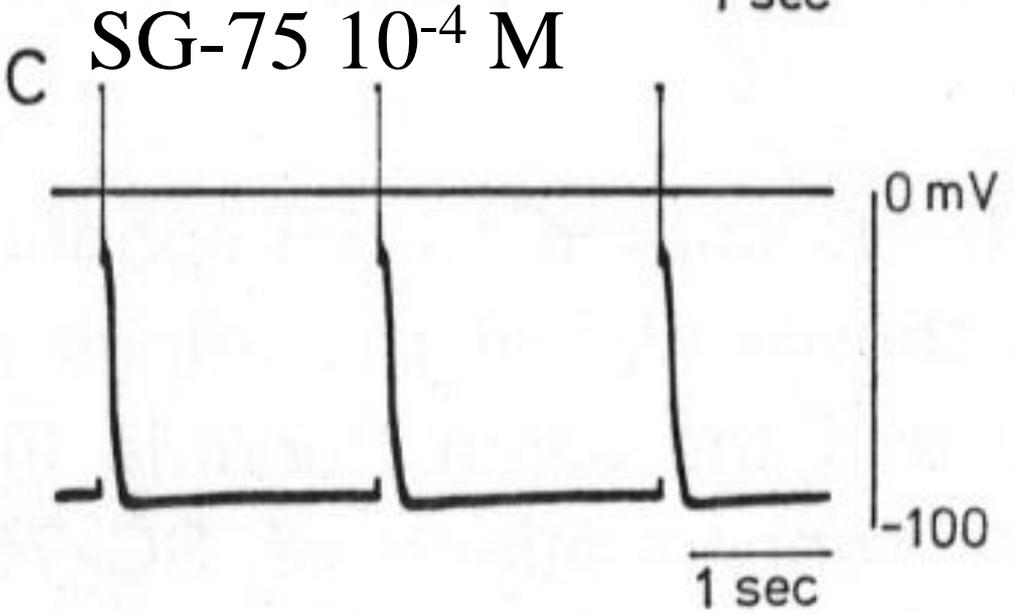
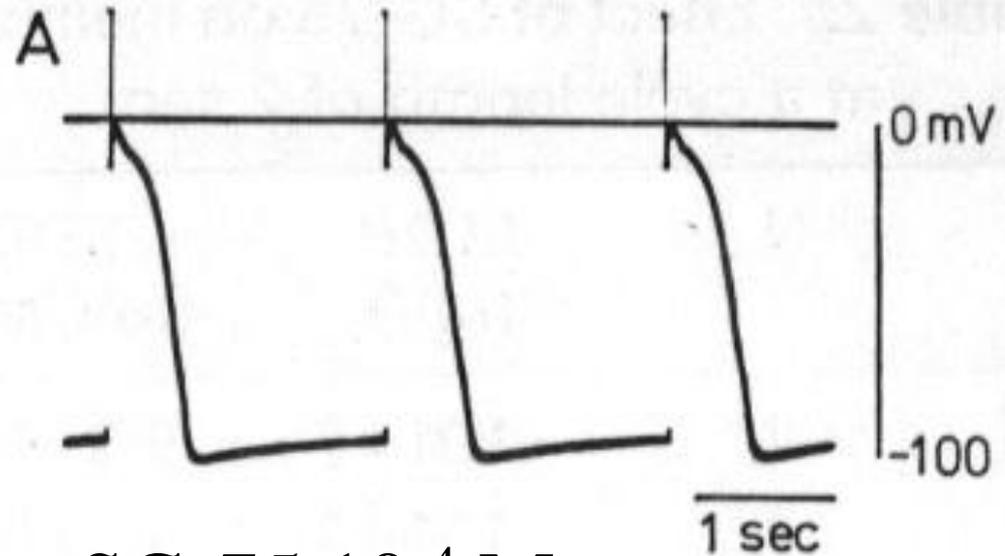
b) MeCh



c) Verapamil



Purkinje線維活動電位



心筋電気薬理学で明らかになったこと

- SG-75は心房筋で再分極を速め、過分極を生ずる。
- 活動電位持続時間の短縮は他の心筋細胞でも生じる。
- SG-75存在下では膜は K^+ の平衡電位に近づく。
- ムスカリン受容体刺激効果(メサコリン)に似るが、アトロピンでは遮断されない。
- ベラパミルとはSlow responseの抑制の様式が異なる。
- Purkinje線維自動能を抑制する

K^+ channel 開口直接作用

K^+ channel 開口直接作用

K_{ATP} channel (心筋、血管平滑筋)

膵臓 β 細胞

スルホニル尿素薬 (SU薬)

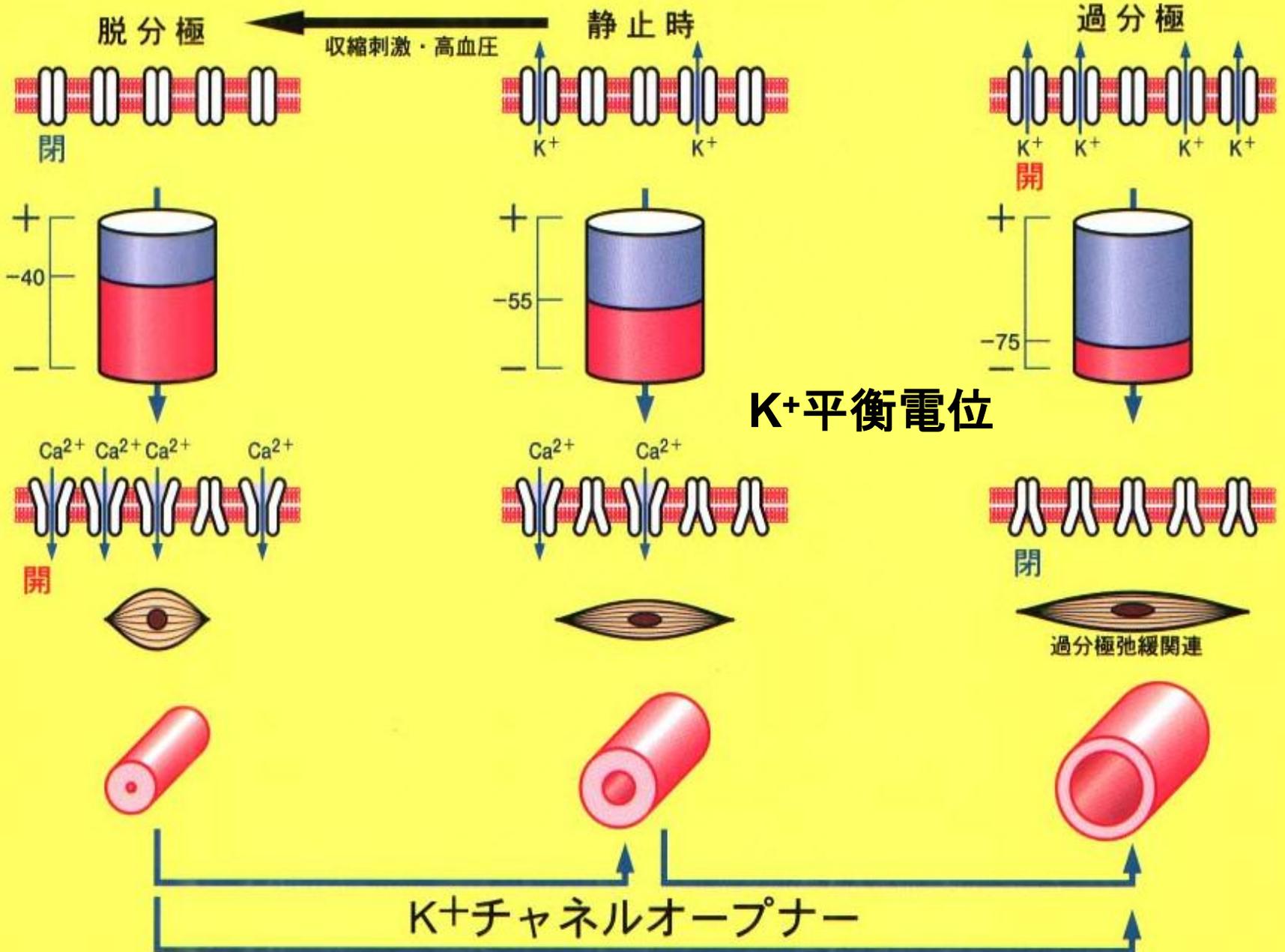
K_{ATP} channel サブタイプ

K_{ATP} channel サブタイプ分子構造

ischemic preconditioning

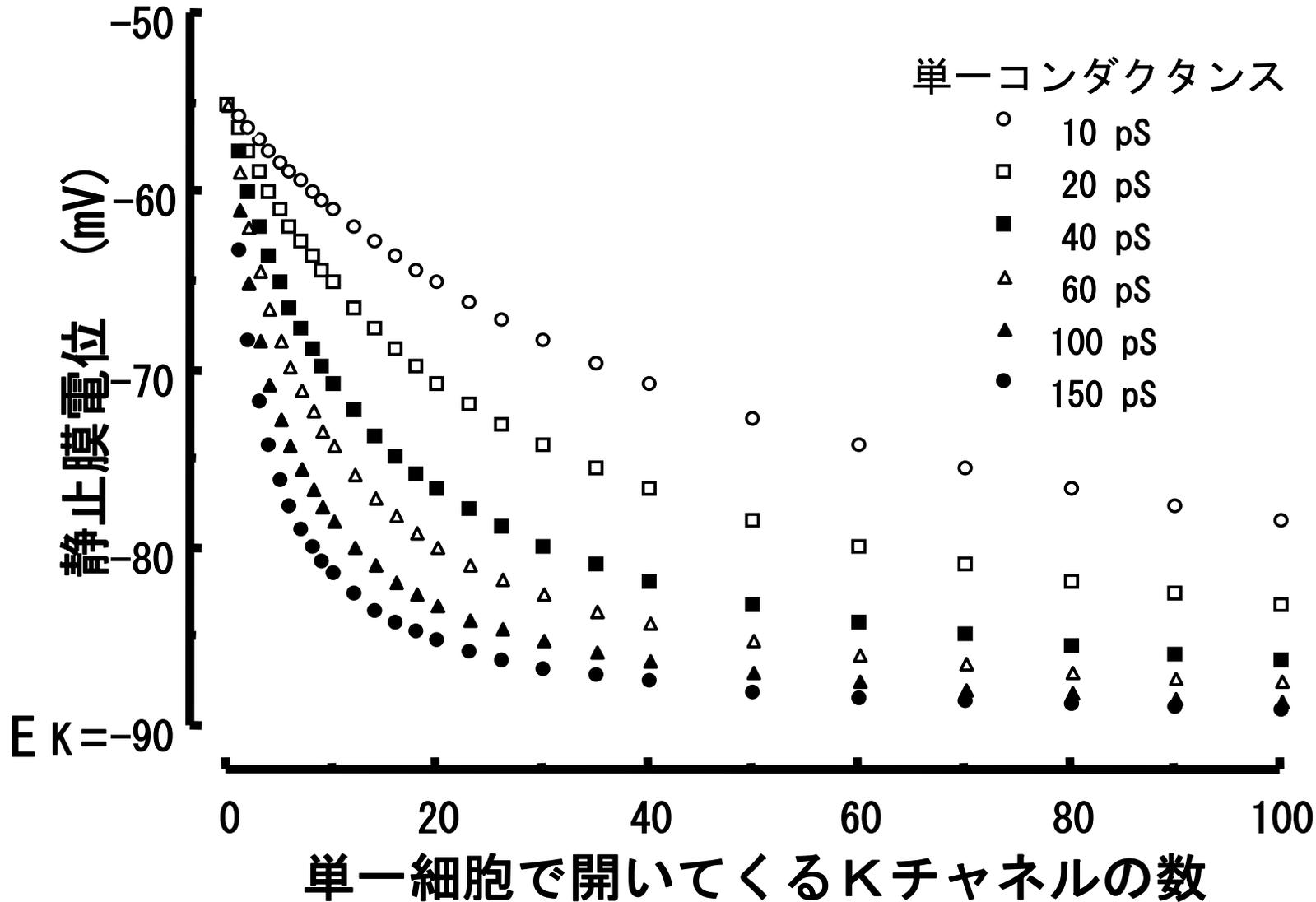
薬理学的プレコンディショニング





K⁺平衡電位

K⁺チャンネルオープナー



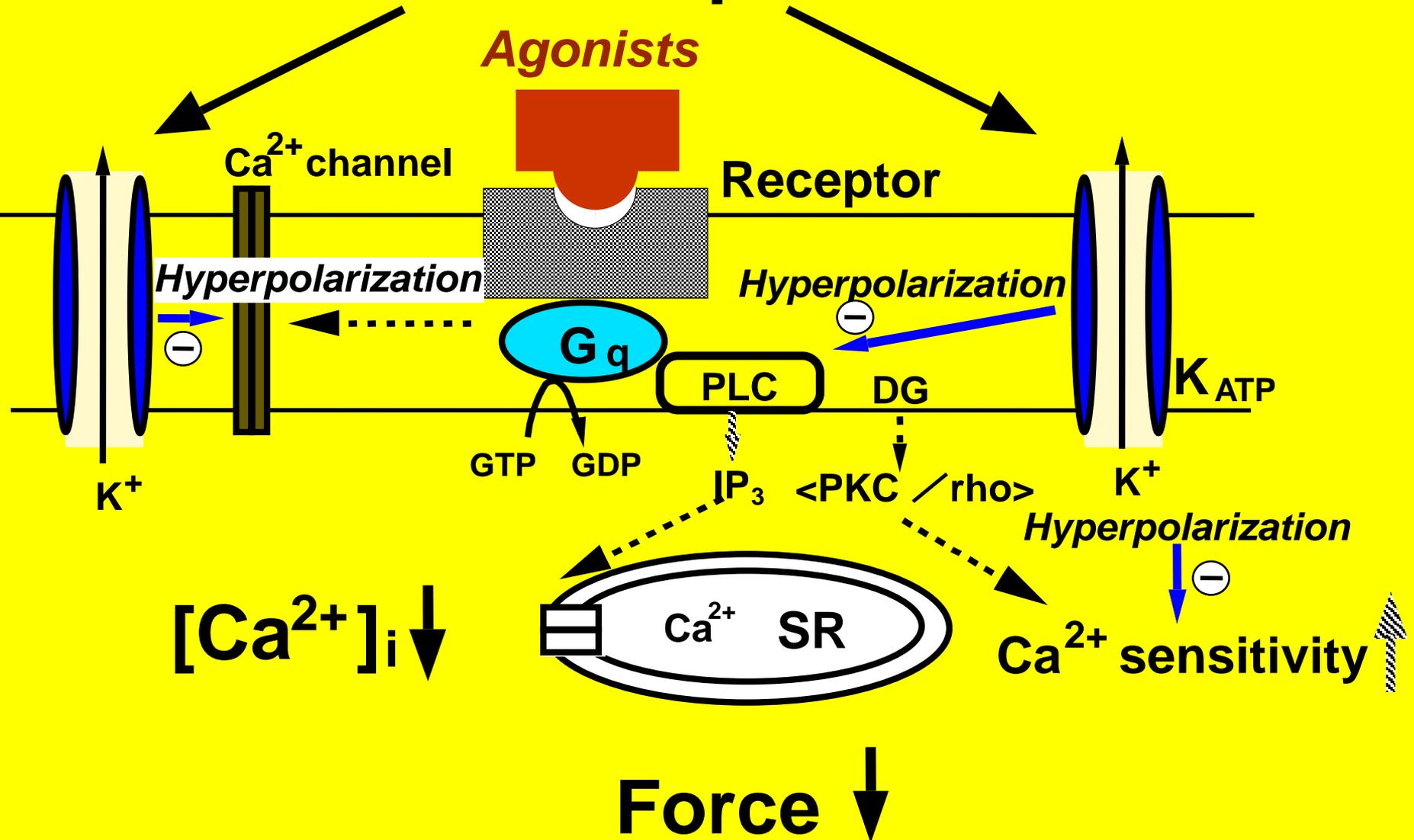
BK_{Ca} , IK_{Ca} : Ca活性化Kチャネル 約100 pS, 約60 pS

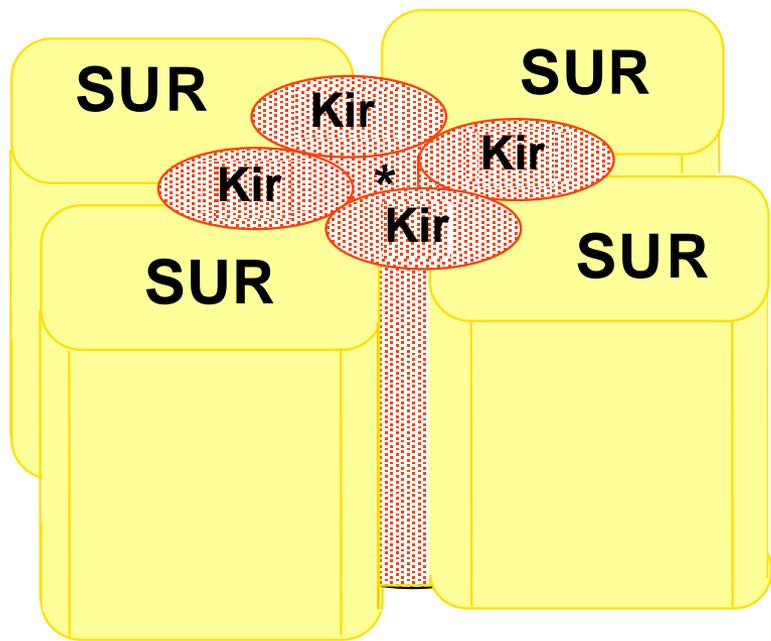
K_{ATP} : ATP感受性Kチャネル 約100 pS, 約10 pS

K_v : 電位依存性Kチャネル 約10 pS

Relaxation mechanisms of K^+ channel openers

K^+ channel openers





Sensitivity of Different Types of the K_{ATP} Channel to its Openers and Blocker

Type	β -subunit	α -subunit	EC50			Ki
			diazoxide	pinacidil	nicorandil	glibenclamide
Pancreas	SUR1	Kir6.2	60 μ M	High	High	3nM
Cardiac and skeletal muscle	SUR2A	Kir6.2	>1mM	10 μ M	50 μ M	1.2 μ M
Smooth muscle	SUR2B	Kir6.2	58 μ M	2 μ M	10 μ M	3 μ M
	SUR2B	Kir6.1	?	100 μ M*	?	3 μ M
Mitochondria**	?	Kir6.1 ?	0.8 μ M	?	100 μ M	56nM

IONA

(Impact Of Nicorandil in Angina)

- 出典 : Dargie et al. 2001 AHA
- Lancet 359: 1269-1275, 2002

目的：安定労作狭心症例に対する「通常治療へのニコランジル追加」が、予後に与える影響を検討する。

標準的薬物治療を受けているハイリスク安定狭心症の男女。従来服薬していた薬剤を継続した上で、ニコランジル群（2,565例）またはプラセボ群（2,561例）に無作為割り付けされ、二重盲検法にて平均1.6年間（1～3年間）追跡。

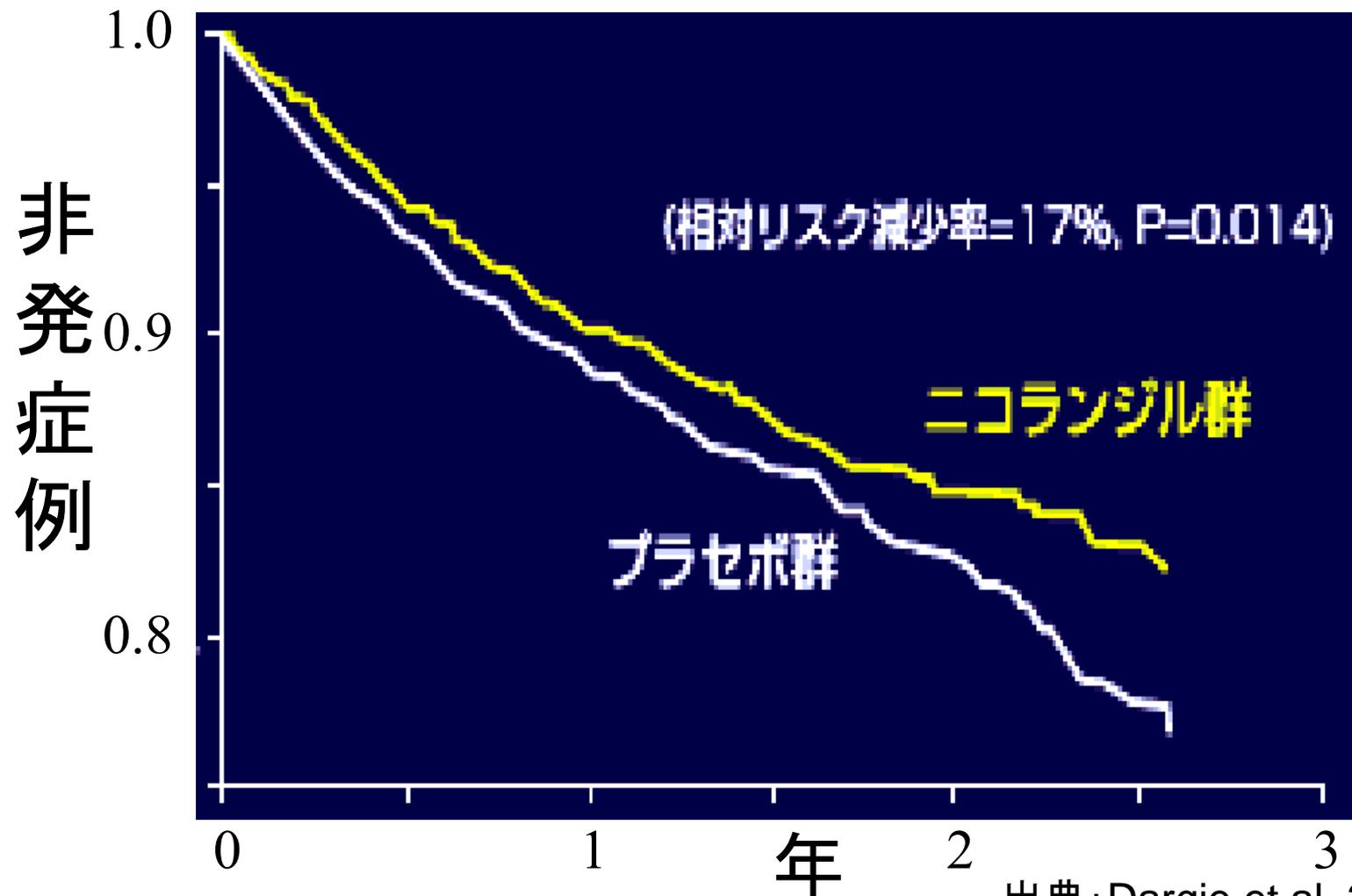
Why nicorandil? K_{ATP} ; Preconditioning

- ニコランジルは硝酸薬様の作用に加え、ATP感受性カリウム (K_{ATP})チャネルを開口することにより、血管拡張作用をもたらす。ニコランジルはこの K_{ATP} チャネル開口により、さらに、「心筋保護作用」を示す。その機序の1つが「薬理的プレコンディショニング」といわれる効果。
- 「プレコンディショニング」: 先行する短時間の虚血により心筋細胞が虚血耐性を獲得し、その後の長時間虚血の際に心筋傷害が軽減される現象。
- この現象の機序として K_{ATP} チャネル開口が考えられている。 K_{ATP} チャネル開口作用を持つニコランジルは、ヒトにおいて薬によるプレコンディショニングをもたらすことが確認されている (J Am Coll Cardiol 2000; 35: 345, Eur Heart J 1999; 20: 51)。

IONA: 試験開始時の併用薬 (%)

- 抗血小板薬 88
- β 遮断薬 56
- Ca拮抗薬 55
- 硝酸薬 86
- Statin類 57
- ACE阻害薬 29
- インスリン 3.4
- 血糖低下薬 2.1 *SU剤/ K_{ATP} blocker服用者は除外*

第一評価項目「冠動脈疾患死，非致死的心筋梗塞，胸痛による予定外の入院」はプラセボ群に比べニコランジル群で相対的に17%有意に減少していた($p=0.014$)



出典: Dargie et al. 2001 AHA

IONA (Impact Of Nicorandil in Angina)

「薬理学的プレコンディショニングpreconditioning」実証

初めて抗狭心症薬の予後改善

これからの安定狭心症治療

抗狭心症薬

硝酸薬

β 遮断薬

Ca拮抗薬

ニコランジル

予後改善薬

抗血小板薬

スタチンHMG-CoA還元酵素阻害薬

ACE阻害薬

ニコランジル



将来への展望

- Nitrate + K^+ Channel Opener
- 心保護作用
- 内皮機能補完薬
- 心不全への適応
- 抗不整脈作用(特に虚血性)
- 肺水腫治療薬の可能性



図2-15 キナーゼ系と分子標的治療薬

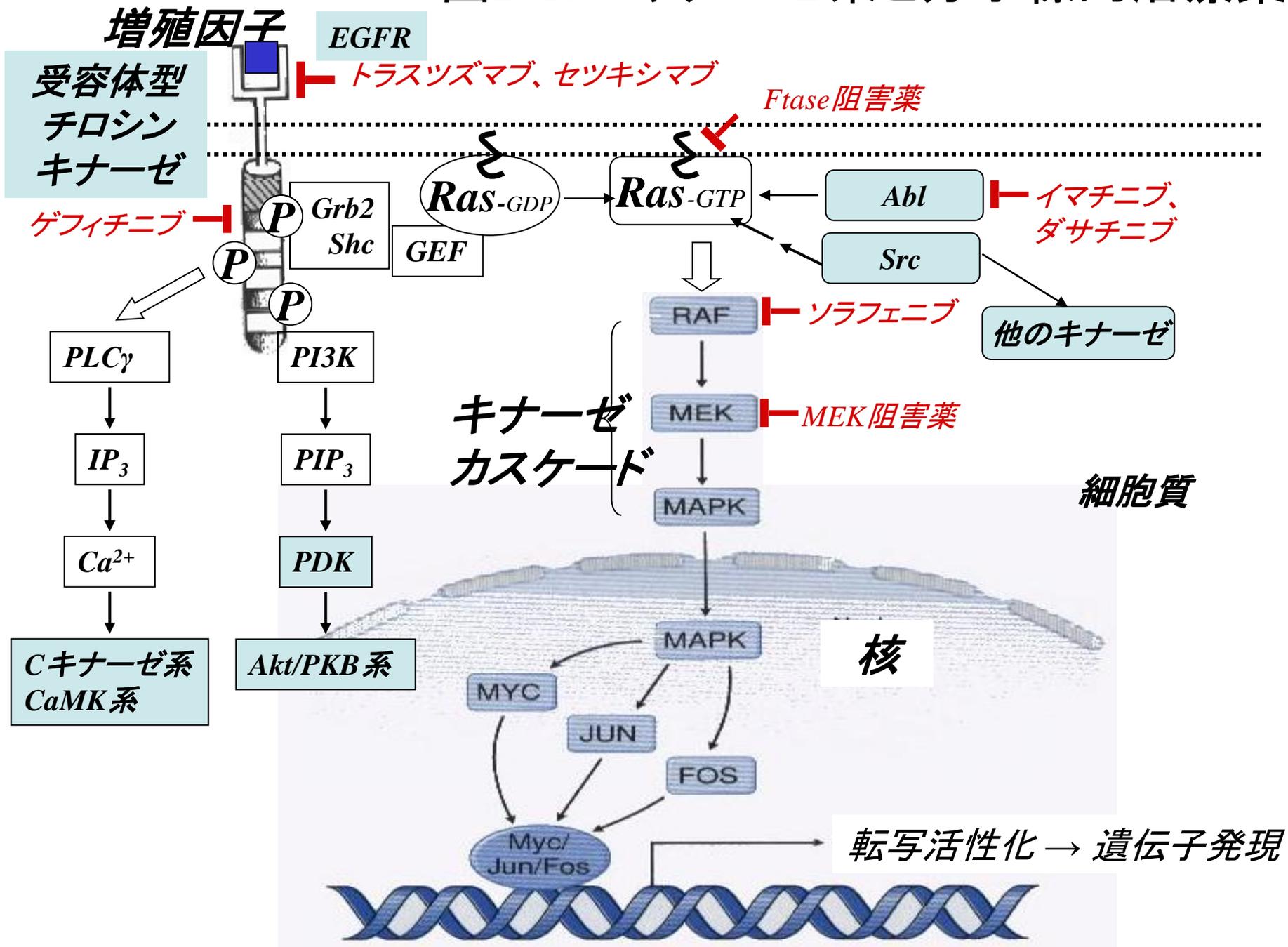
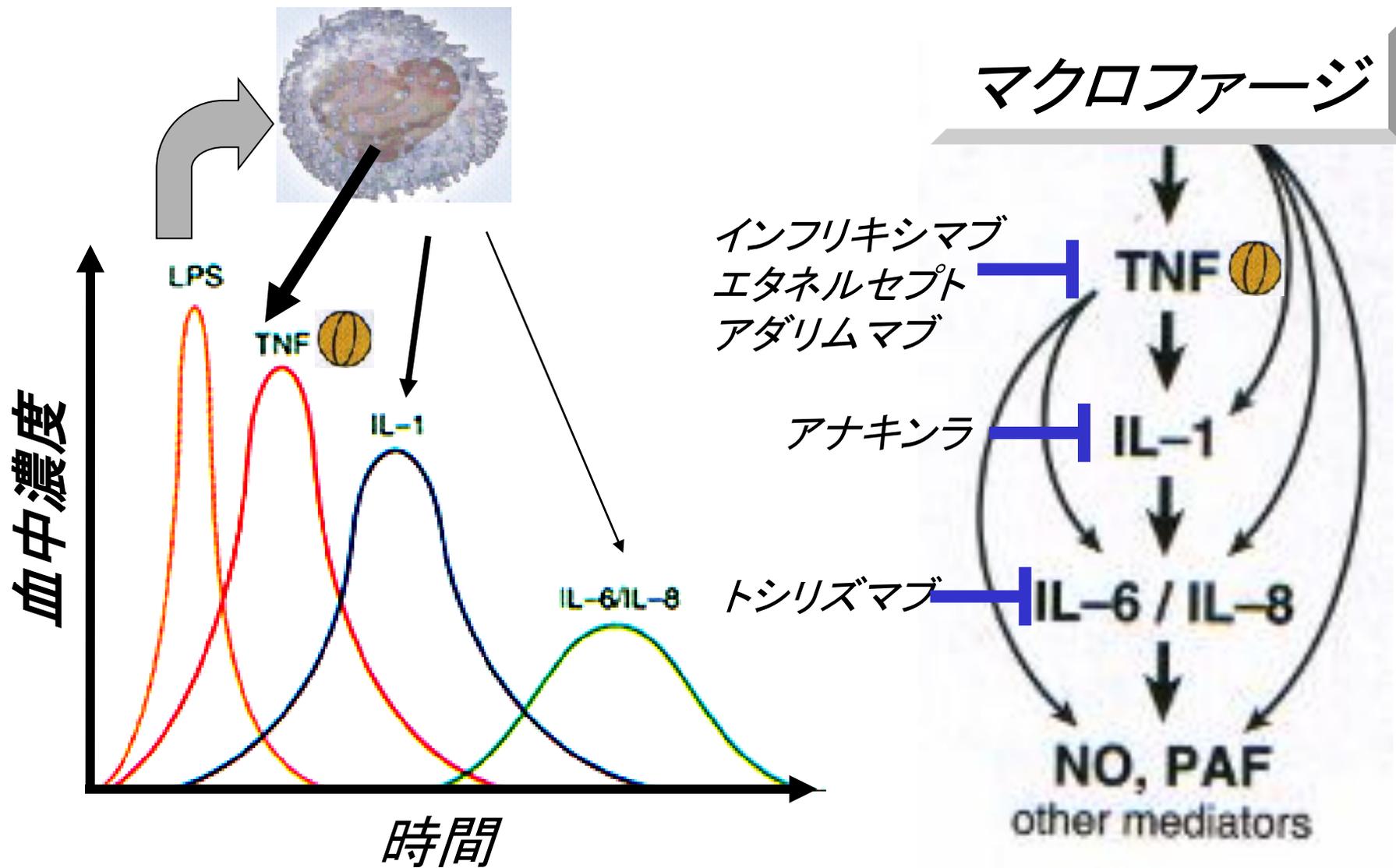


図2-15 サイトカインカスケードと抗体医薬



「創薬」を支える社会経済的基盤

1 先端医学研究活動が活発である

2 質の高い研究者(生物・医学・薬学・化学・
情報工学・工業技術)が確保できる

3 知的財産権制度が確立されている

4 発達した精密化学・精密機械・情報技術など
周辺関連産業がある

5 組織だった臨床評価が可能な
医療システムがある

6 開発投資に見合う市場がある

7 人々の理解と協力が得られる

参考図書・文献

柳澤輝行(編著):新薬理学入門 第3版、南山堂、2008

渡邊建彦, 上崎善規:分子を標的とする薬理学 第2版, 医歯薬出版, 2008

Katzung BG (Ed.): Basic & Clinical Pharmacology, (11th Ed.)
McGraw-Hill, 2009; 柳澤輝行他(監訳):カッツング薬理学, 丸善 2009

Hardman JG et al. (Eds.): Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, (11th Ed.) McGraw-Hill, 2005

Pratt WB & Taylor PM (Eds.): Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology, (3rd Ed.) Churchill Livingstone, 1990

Rosenthal W.: Encyclopedic References of Molecular Pharmacology, Springer Verlag, 2003

大地陸男:生理学テキスト(第6版), 文光堂, 2010

日本薬理学雑誌122巻5号 2003年11月 365-366, 463; 367-374

東北大学百周年事業



20070828 片平、魯迅階段教室にて市民に「心臓を守る薬物」講義



東北大学