

からだ、病気、薬

著者	柳澤 輝行
URL	http://hdl.handle.net/10097/60019

現代学問論 「からだ、病気、薬」 —薬理学者から新入生への伝言

第1回： 私たちのからだをどうとらえるのか

第2回： **病気**はどうしておきてくるのか

第3回： **薬**を飲むとは、**薬**はなぜ効くのか

20150602, 09, 16、火曜5講時 CB25106

川内北キャンパスA401教室

医学系研究科・分子薬理学 柳澤輝行



第1回、からだ 全体の流れ

0. 導入

1. 個体を構成する様々なレベル

分子 から個体 までの階層性

器官系 の概要(p2, p69-70)

2. 細胞生物学入門

3. 情報伝達系(人体と細胞内)

教科書的参考書：『休み時間の薬物治療学』

ヒューマンバイオロジー、医学書院、人体の構造と機能、医学書院

参考サイト：東北大学機関リポジトリTOUR(市民への伝言)

からだ、病気、薬—薬理学者から新入生への伝言

- 「薬はリスク！」現代社会において、からだと病気をどう捉え、薬物にどう接するのかという知識と知恵は必須です。
- 病気にかかった時に薬を用いますが、からだと病気の基本知識とともに薬物の効果—副作用（プラスとマイナス）のバランスを常に考えねばなりません。薬理学の知識が重要になります。

自己紹介：柳澤輝行

- 1950年生まれ、1970年入学、1980年博士号。
- 医学系研究科 分子薬理学分野 教授
- 医学部 一号館 5階西側
- <http://www.pharmacology.med.tohoku.ac.jp>
- 循環器系・神経薬理学；イオンチャネル・受容体の分子薬理学；構造と機能；新薬開発（創薬）
- 東北大学機関リポジトリTOURに57+2 files

「生命・進化・人体、細胞と組織」

E-mail:yanagswt@med.tohoku.ac.jp

評価(ミニットペーパー)、要望

- 小テストで評価します。
- 【参考サイト】東北大学機関リポジトリTOURに、「薬理学者から市民への伝言1, 2, 3」のPDFファイルが掲げられています。予習することにより大いに参考になり、理解が深まります。

本授業の感想・質問は裏に書いてください。

1. 個体を構成する様々なレベル

- 時空を常に考えよう。
- 分子 から個体 までの階層性hierarchy
- 器官系 organ system の概要(p2, p69-70)

サイズ：宇宙からクォークまで

- 宇宙は 10^{26} m
- 銀河系は 10^{21} m
- 太陽系は 10^{13} m
- 地球は 10^7 m
- 人体は 10^0 m=1m
- 細胞は 10^{-5} m
- 分子は 10^{-8} m
- 原子は 10^{-10} m
- クォークは 10^{-18} m

宇宙は極大の方向にも(138億光年)、極小の方向にも(プランク単位)有限であると物理学者たちは主張。

生存のためのニーズ

- 栄養素(食物)
- 酸素
- 水
- 体温
- 外気圧

人間にとって、「生きる」とは単に「存在する」ことではなく「よく存在する」ことを意味する。オルテガ

生命のシステム ≡ HACCS

Hierarchical Autonomic Communication System

階層的自律コミュニケーション・システム

生命のシステム ≡ HACCS

Hierarchical Autonomic Communication System

階層的自律コミュニケーション・システム

- ・プロクロニズム Prochronism < pro + chrono + -ism
(G.ベイトソン)
- ・『インターネットを生命化するプロクロニズムの思想と実践』
- ・西垣通：生命と機械をつなぐ知 基礎情報学入門、高陵社書店、2012

プロクロニズム(生成プロセスの可視化)：生命の来歴がその形態やしくみに刻みこまれること。

「履歴が目に見える形で残っている」時間が組み込まれたということは、その履歴と、履歴にふくまれるしくみの残響とが組み込まれたということである。

生物の能力 (参照 p.2)

- 境界された自己増殖の能力(成長・生殖)
- 遺伝的プログラムによる成長と分化の能力
- 代謝の能力(エネルギーの結合と放出)
- 複雑な系を安定した状態に保つ自己調節の能力(ホメオスタシス、フィードバック)
- 環境からの刺激(知覚、感覚器官を通して)に反応(応答)する能力 (入力→中枢→出力)
- 表現型と遺伝子型の2レベルで変化する能力
- 進化の能力

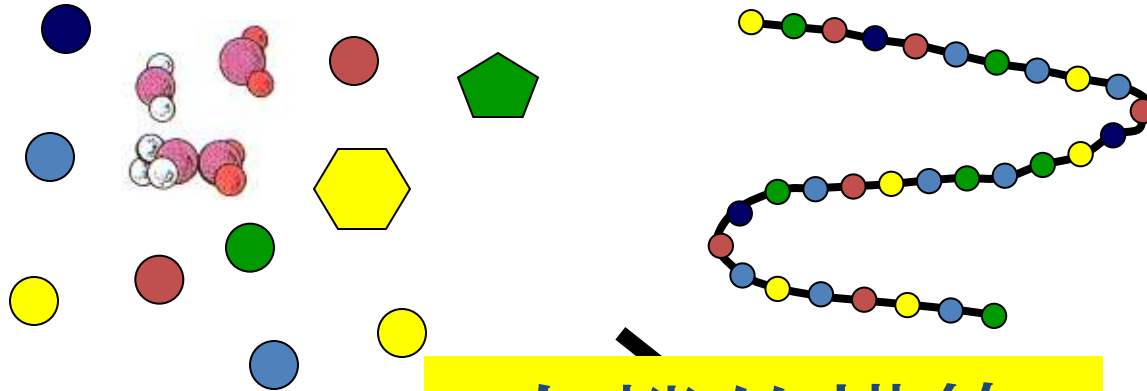
Mayer, E(1904-2005): This Is Biology (1997)

細胞cellレベル(生物の最小単位)

細胞は分子の有機的構築からなる

種々の分子

タンパク質・核酸など巨大分子



有機的構築
細胞内小器官

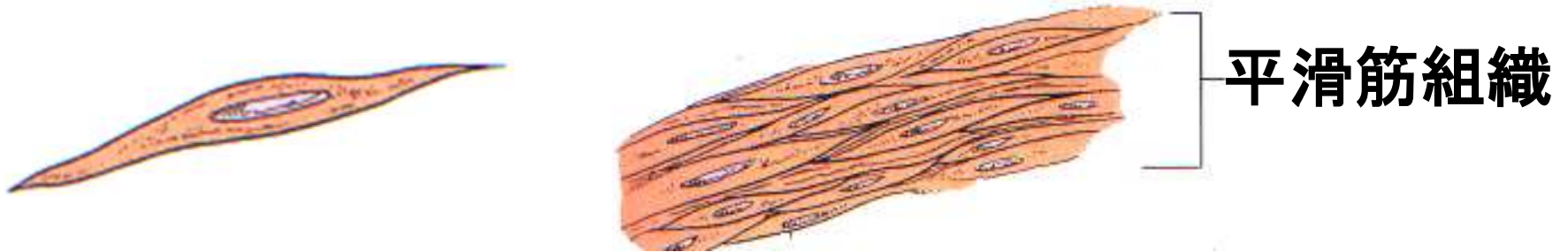
平滑筋細胞



組織tissue p62

多細胞生物の同一の機能・形態を有する有機的細胞集団

平滑筋細胞



動物の組織は、形態的・機能的・発生的な根拠に基づき、以下のように分類される。

- ・上皮組織
- ・結合[支持]組織 (+血液)
- ・筋(肉)組織
- ・神経組織

幹細胞

器官系organ systemレベル

P2 表1.1

細胞



組織

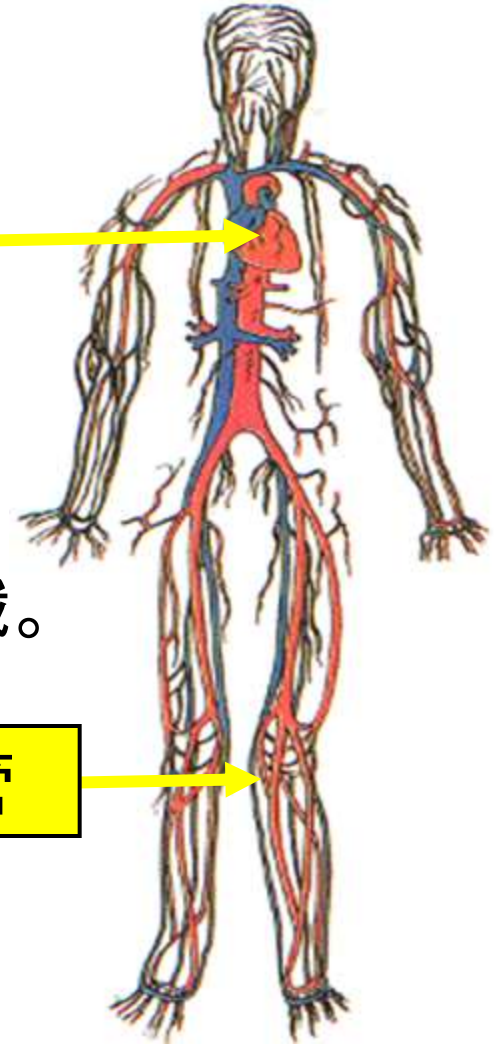


血管(器官)

心臓

循環器系
(心臓血管系)
流れる血液は組織。

血管



機能的に共通性をもち協同して働く一連の器官。

p69-70

個体レベル

個体は多数の器官系の統合よりなる

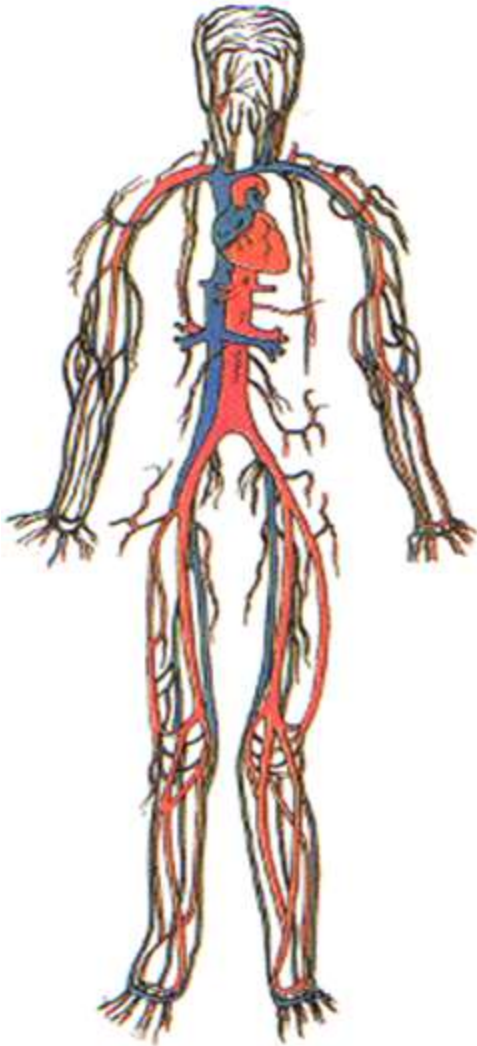
循環器系
(心臓血管系)

個体

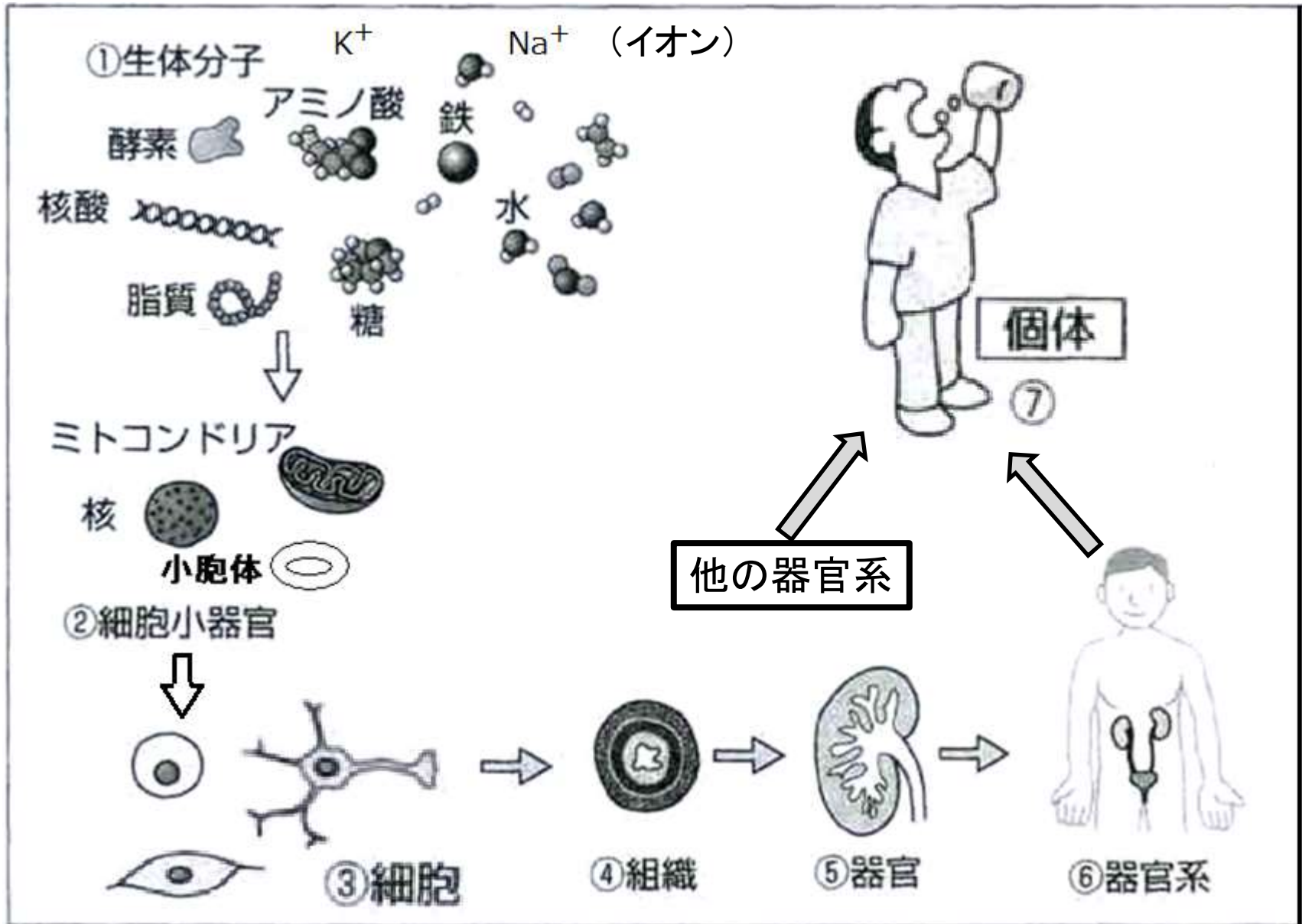
統合

+他の器官系

人体には恒常性(ホメオスタシス)を維持するために協調してはたらく10器官系がある。



生体の階層性；ズームできる力

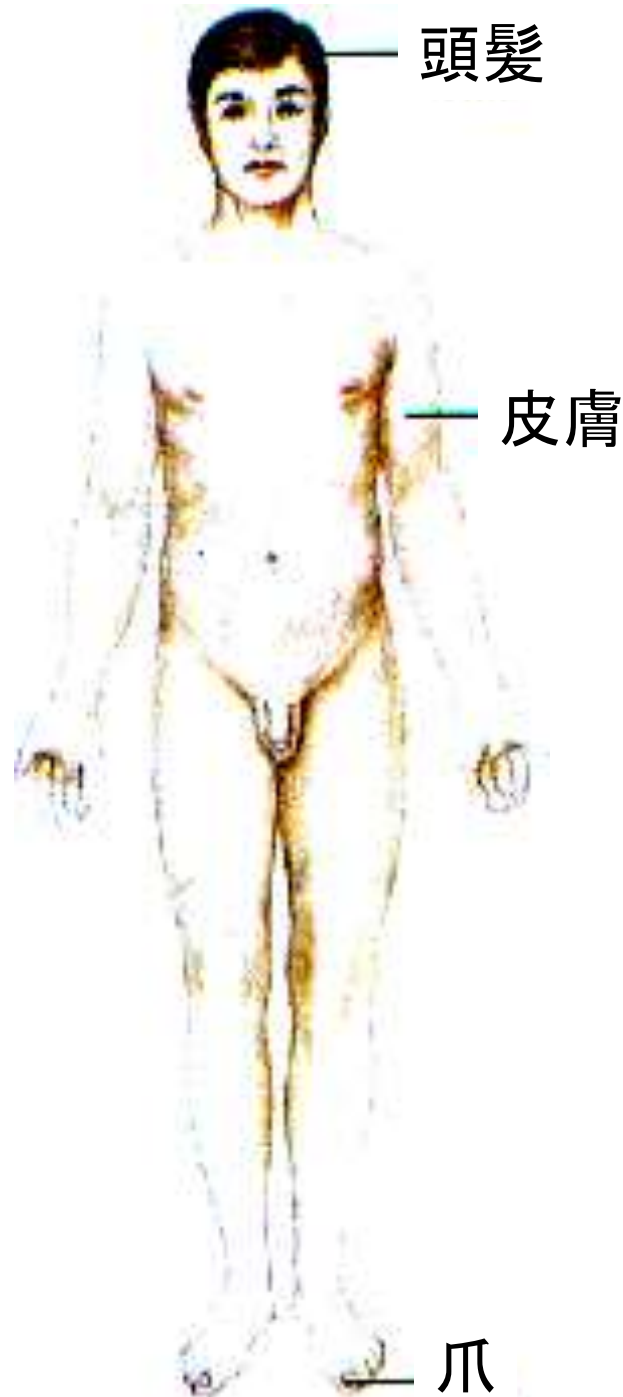


器官系organ systemレベル P2 表1.1

機能的に共通性をもち協同して働く一連の器官。
多細胞動物に共通な器官系として一般に以下のような10の系が分類される。

「アリストテレスの分類に基づく」

- 外皮系、リンパ・免疫系
- 「動物性機能」: 神経・感覚系、筋骨格系
- 「植物性機能」: 循環器(心血管)系、呼吸器系、
消化器系、泌尿器(排出)系、生殖器系、
内分泌系



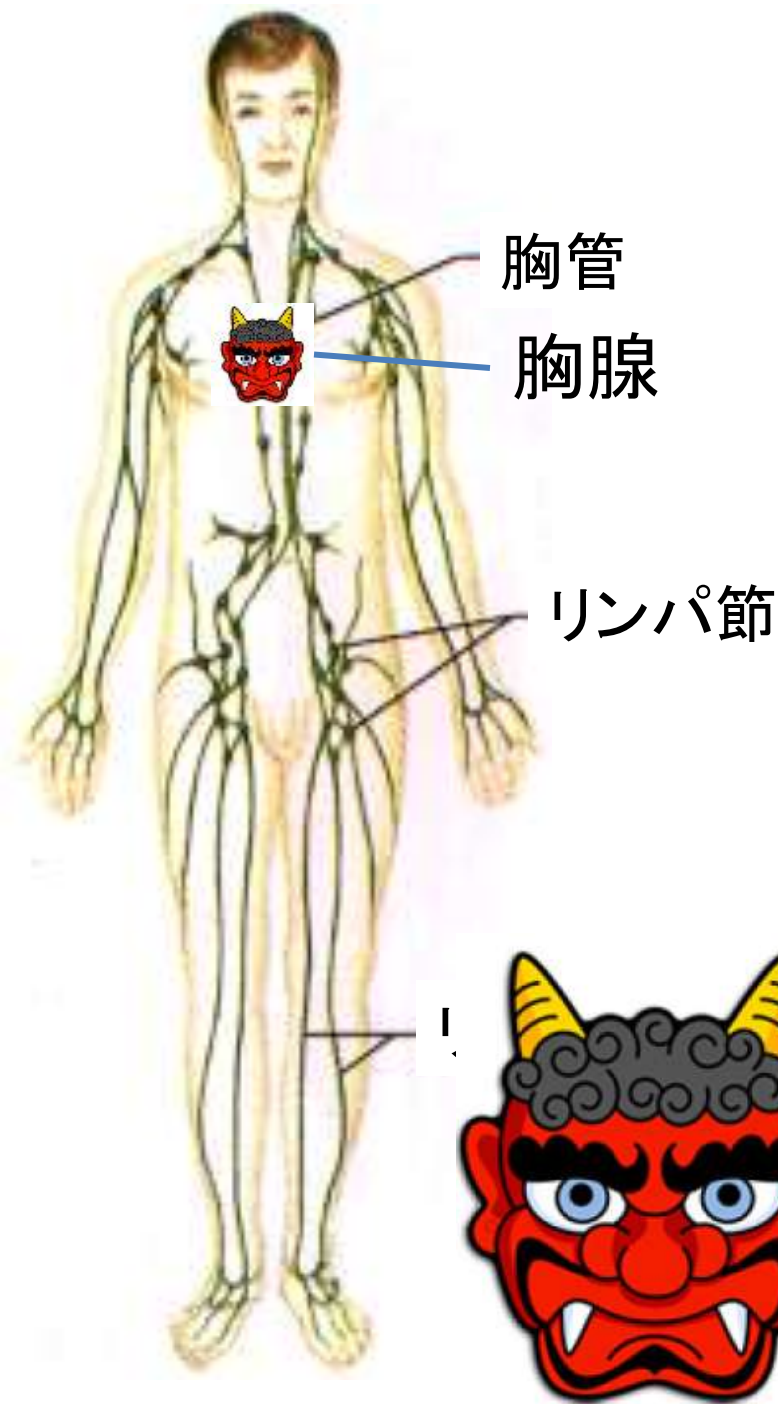
器官系の概観(1) 外皮系

- ・人体の外皮を形成
- ・痛点・圧点などの神経系の皮膚受容器の存在
- ・毛髪・汗腺・皮膚腺の存在
- ・外界からの防護機能
- ・乾燥予防・体温調節
- ・メラニン・ビタミンDの合成

p70 皮膚は付属器を含むことから1つの器官系と位置づけられている。

(2) リンパ・免疫系

- ・血管から漏出した体液成分を回収し血液に戻す
- ・リンパの流れによって壊死組織片を処理する
- ・**免疫**をつかさどる白血球のすみかとなる
- ・腸管粘膜下のパイエル板
- ・胸腺 (Tリンパ球の学校)



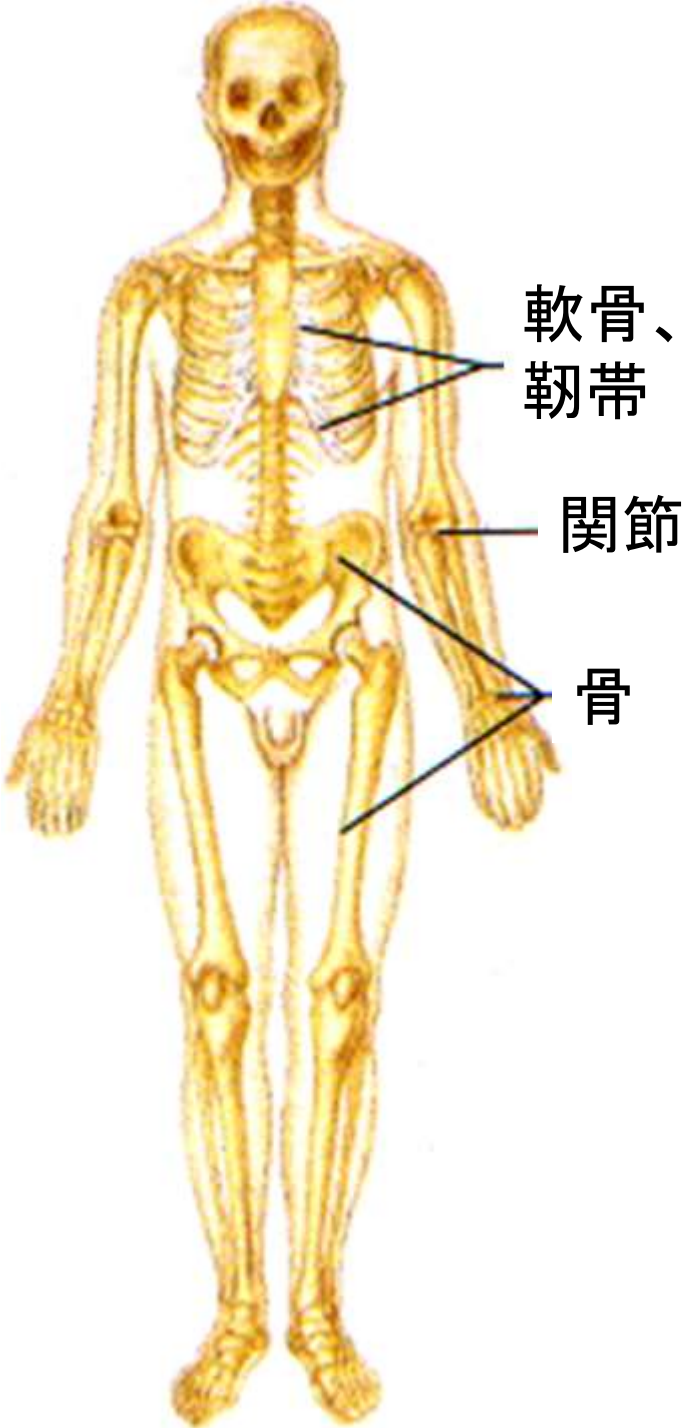


(3) 神経・感覚系

- ・身体のすばやい動きの制御
- ・体内・体外の変化を情報として感知して適切な筋や腺をはたらかせて応答する
- ・神経インパルス(活動電位)
- ・中枢神経系
- ・末梢神経系
- ・体性神経系
- ・自律神経系(交感・副交感)

視床下部を通じて代謝内分泌系と統合

(4-1) 筋骨格系

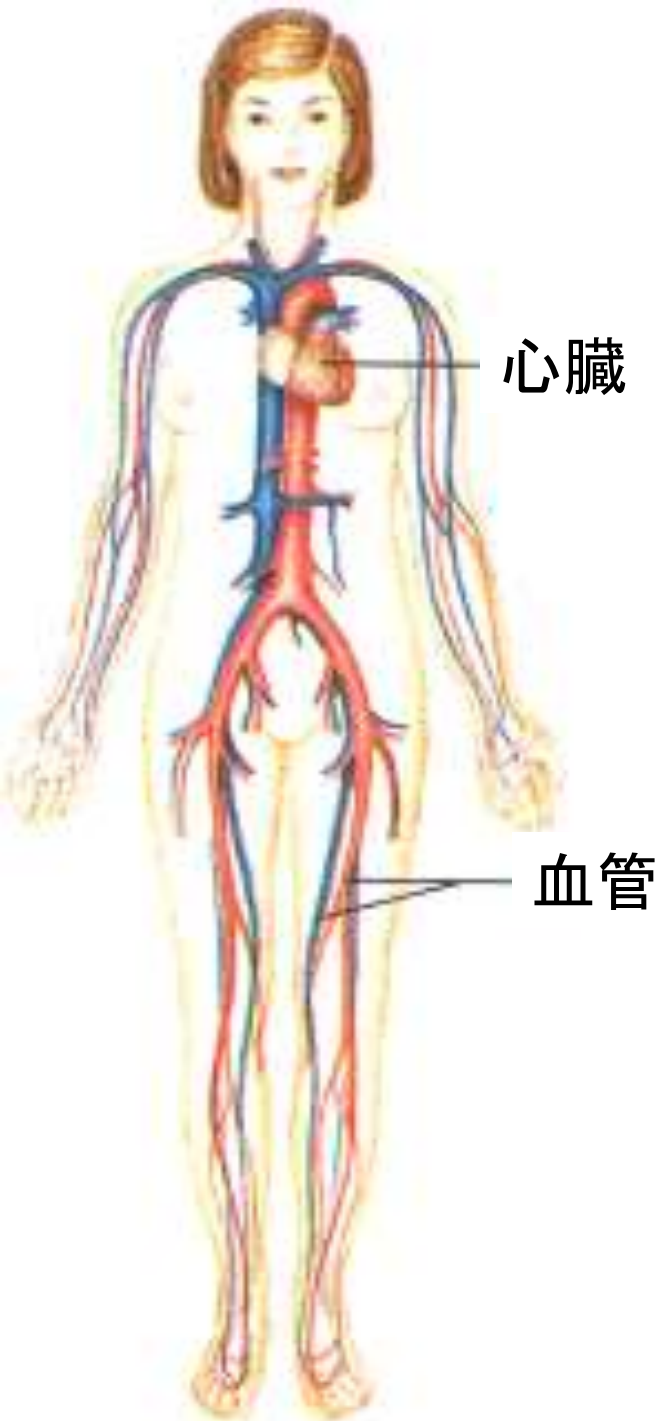


- 人体の器官を保護し、支持する
- 骨格筋に人体を動かすことを可能にさせる
- 骨髄で血球をつくる(造血)
- 無機塩類(Ca)を貯蔵する

(4-2) 筋骨格系

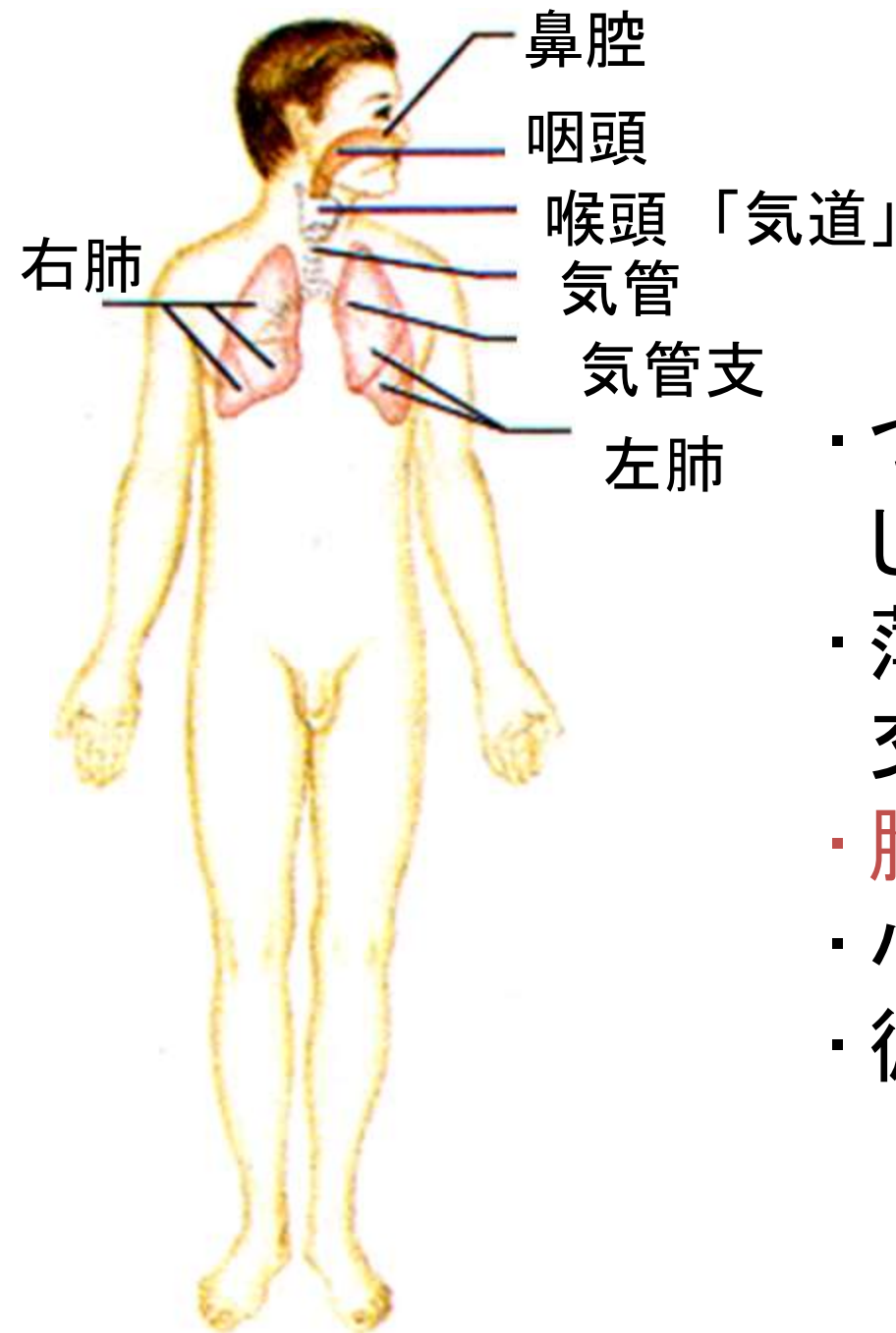
骨格筋

- ・神経系による調節で骨格筋の収縮という機能
- ・身のまわりの環境を整え、移動し、表情をつくることを可能にする
- ・姿勢を維持する
- ・熱を産生する



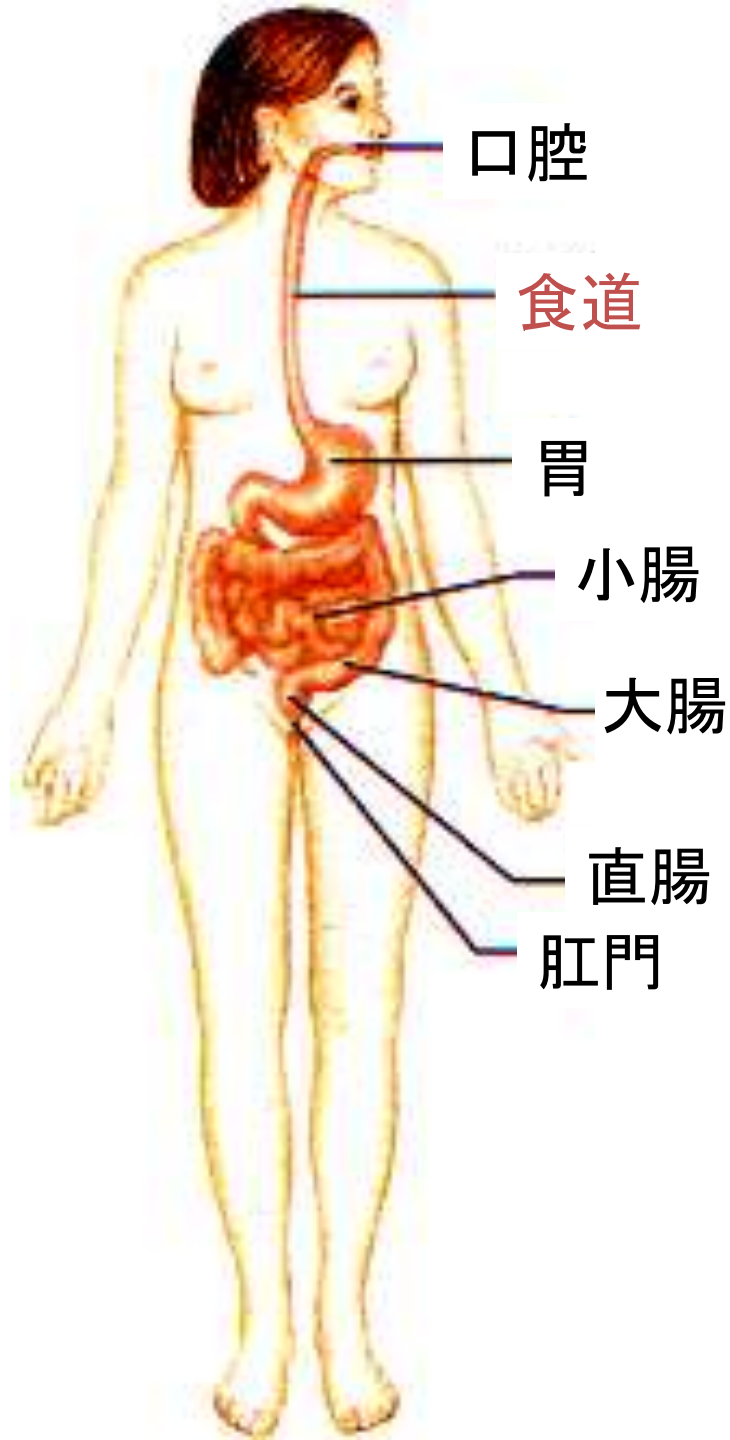
(5)循環器(心血管)系
酸素・二酸化炭素・栄養素・
老廃物を含む血液を輸送す
る血管
・動脈と静脈
・血液ポンプとしての心臓

(6) 呼吸器系



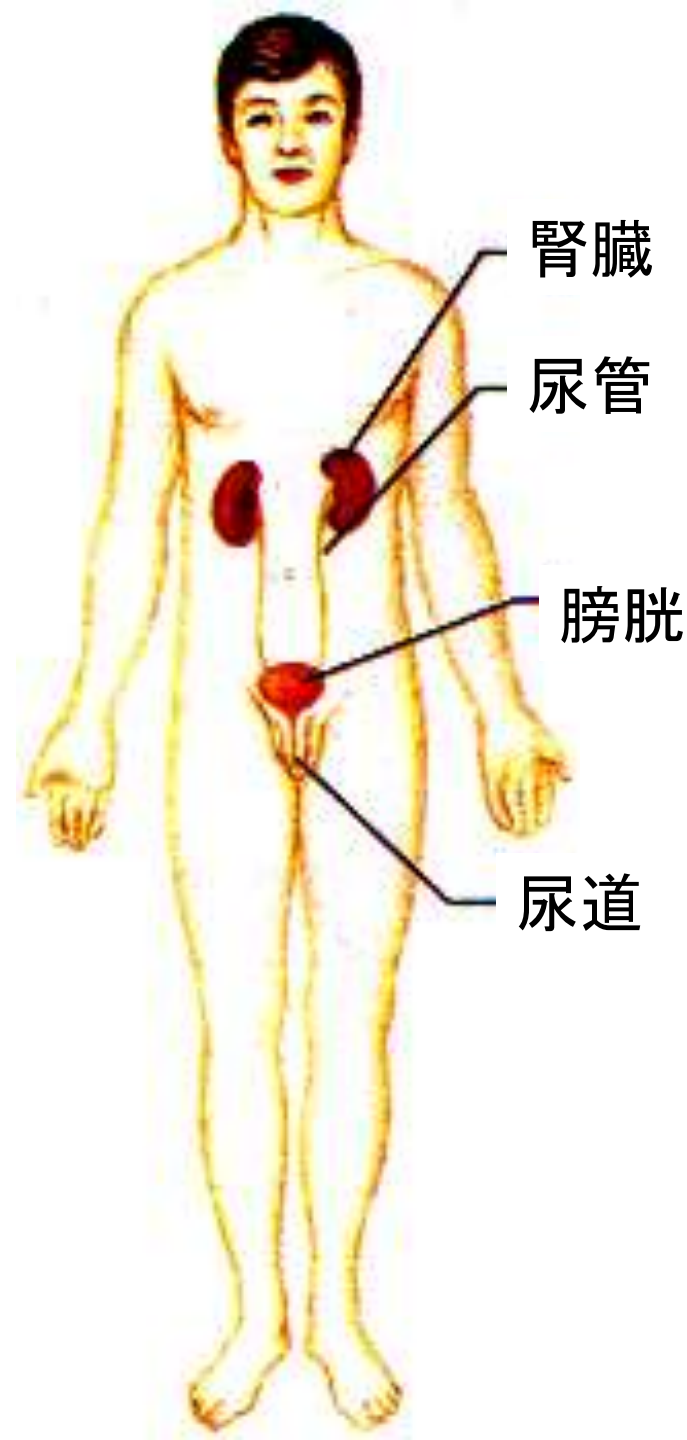
- ・ つねに血液に酸素を供給し、二酸化炭素を取り除く
- ・ 薄い肺胞壁を通してガス交換を行う(外呼吸)
- ・ **胸腔**内の陰圧
- ・ 小循環(肺循環)
- ・ 循環器系と不可分

(7) 消化器系



- ・ 消化管：一本の管（体外）
- ・ 胸腔、腹腔の内臓器官
- ・ 全身の細胞をめぐる血液に吸収されるレベルにまで食物を細かく分解する
- ・ 消化できない残渣を糞便として排出する
- ・ 肝臓
- ・ 胆嚢
- ・ 膵臓（外分泌腺）

(8) 泌尿器系

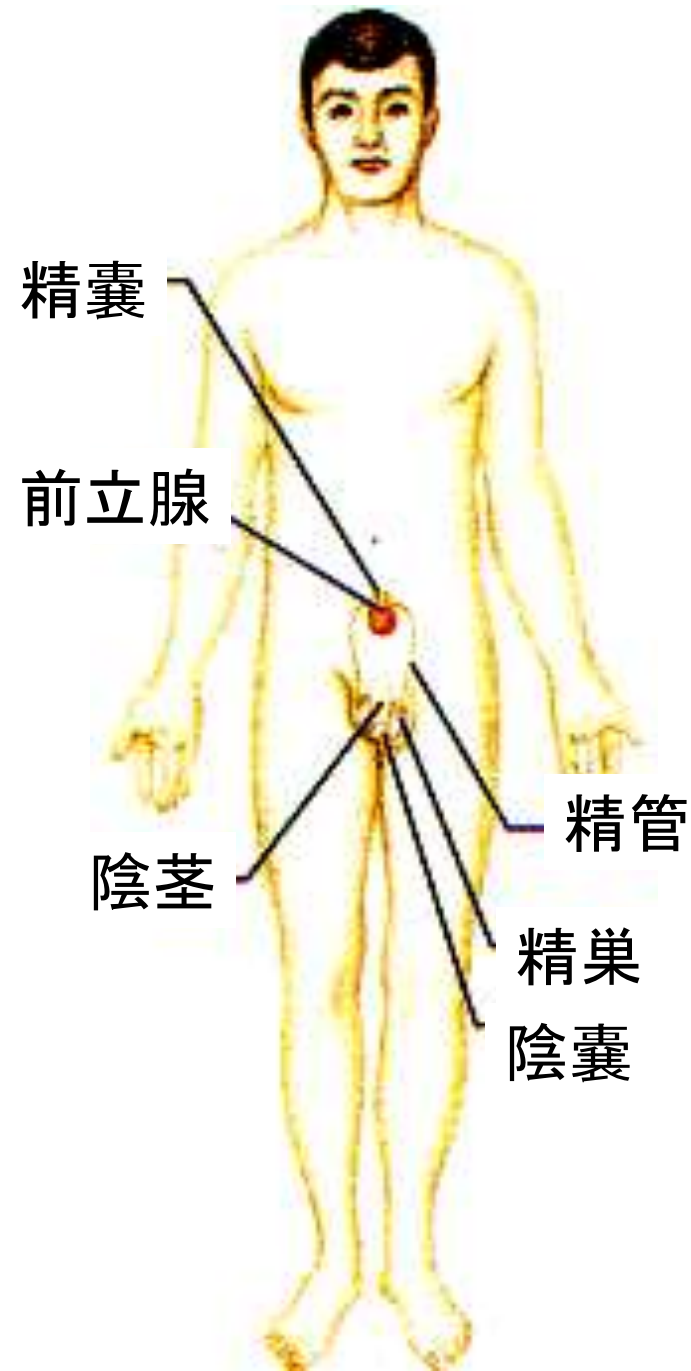


- ・ 含窒素老廃物を尿の形で体内から排泄する
- ・ 血液の水分、電解質および酸塩基平衡を調節する
- ・ 腎臓には体液調節の内分泌系の作用もある
レニン(血圧上昇)
造血ホルモン(エリスロポエチン)

(9-1) 生殖器系

男性生殖器系

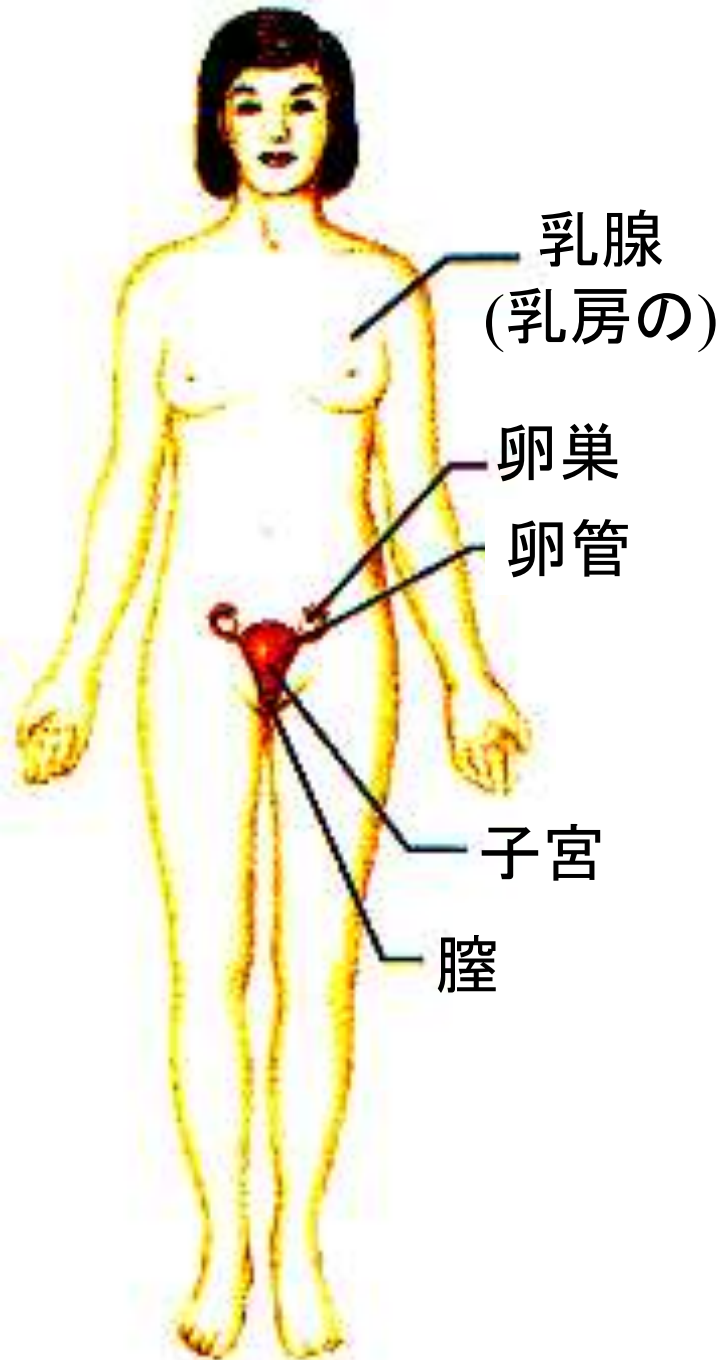
- ・生殖器系のはたらきは子孫の生産である。
- ・精巣は精子と男性ホルモンを産生
- ・導管と付属腺は女性の生殖管に精子を輸送するのをたすける。



(9-2) 生殖器系

女性生殖器系

- ・生殖器系のはたらきは子孫の生産である。
- ・卵巣は卵子と女性ホルモンを産生
- ・他の構造は受精と胎児の発育の場を提供する。
- ・女性の胸部の乳腺は新生児を養う母乳を産生する



松果体

視床下部・下垂体

甲状腺 (後面に
副甲状腺)

胸腺 (免疫系)

副腎

膵臓 (膵島)

精巣 (男性)

卵巣 (女性)



(10) 内分泌系

- ・ 成長、生殖、細胞による栄養消費(代謝)などの過程を調節するホルモンを血液中に分泌する腺
- ・ 視床下部 (中枢)
- ・ 軸とフィードバック
- ・ 標的臓器

脂肪組織 (代謝内分泌系)

教不嚴師怠也

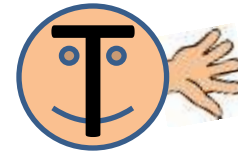
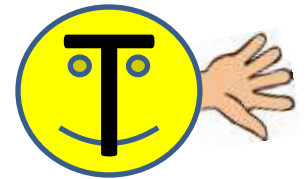
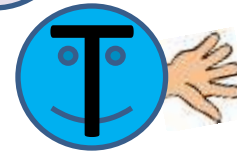
<http://ir.library.tohoku.ac.jp/re/handle/10097/53883>

大學教授木邨博士徵書

藍城赤星量



手を見せろ！



T細胞受容体

胸腺はT細胞を教育する学校で、超スパルタ教育が行われている器官です。

自己に対して強く反応し免疫反応をもたらすT細胞や、自分を自己と認識せず全く刺激に反応しない働きのないT細胞が除かれます（アポトーシス、貪食作用により）。除かれるのは全体の95%です。

2. 細胞生物学Cell Biology 入門

Seeing is believing. Just look more well.

我々の細胞はスペシャリストである。(Haldane, JBS)

「六〇兆の細胞よりなる君たち」と呼びかけて

午後の講義を始む 永田和宏

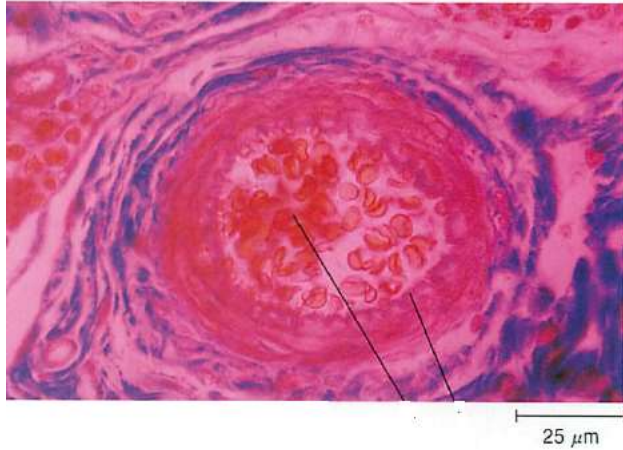
Bloom & Fowcett: A Textbook of Histology (9th Ed.) Saunders, 1968

藤田恒夫、牛木辰男：細胞紳士録、岩波新書，2004

フォトサイエンス生物図録—視覚でとらえる 数研出版株式会社，2014

肉眼	:	0.2mm	=	200 μ m	=	200,000nm
光学顕微鏡 (1,000 倍)	:	0.0002mm	=	0.200 μ m	=	200nm
電子顕微鏡 (50,000 倍)	:	0.00001mm	=	0.01 μ m	=	10nm

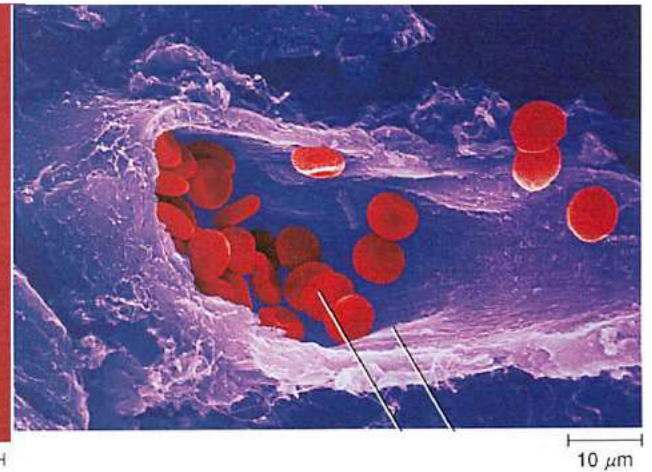
血管と赤血球の顕微鏡像



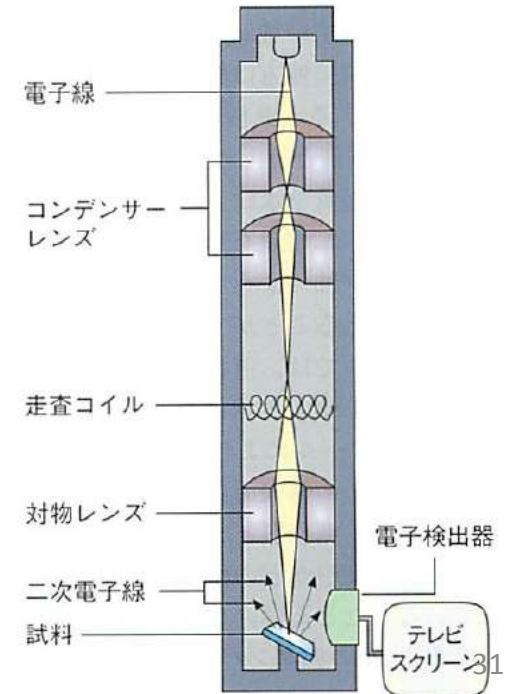
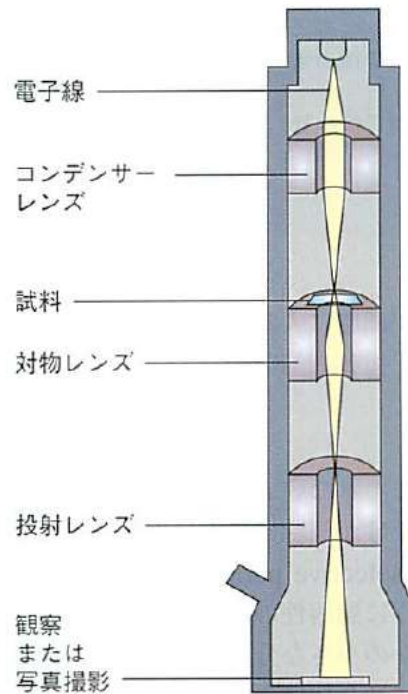
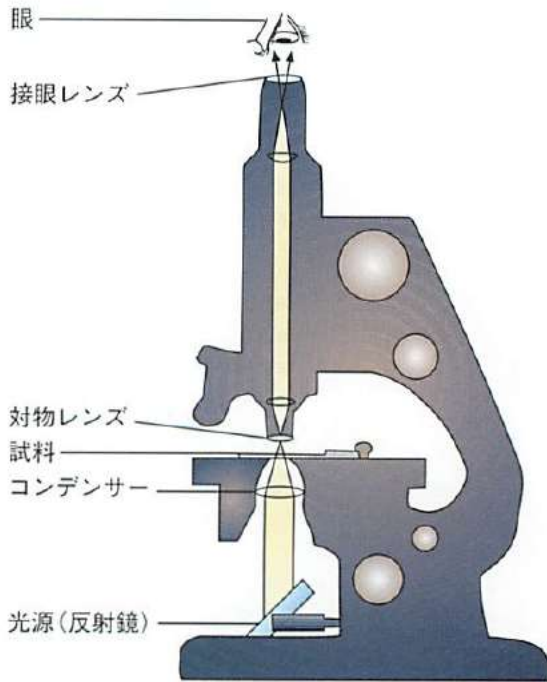
光学顕微鏡



電子顕微鏡(透過型)



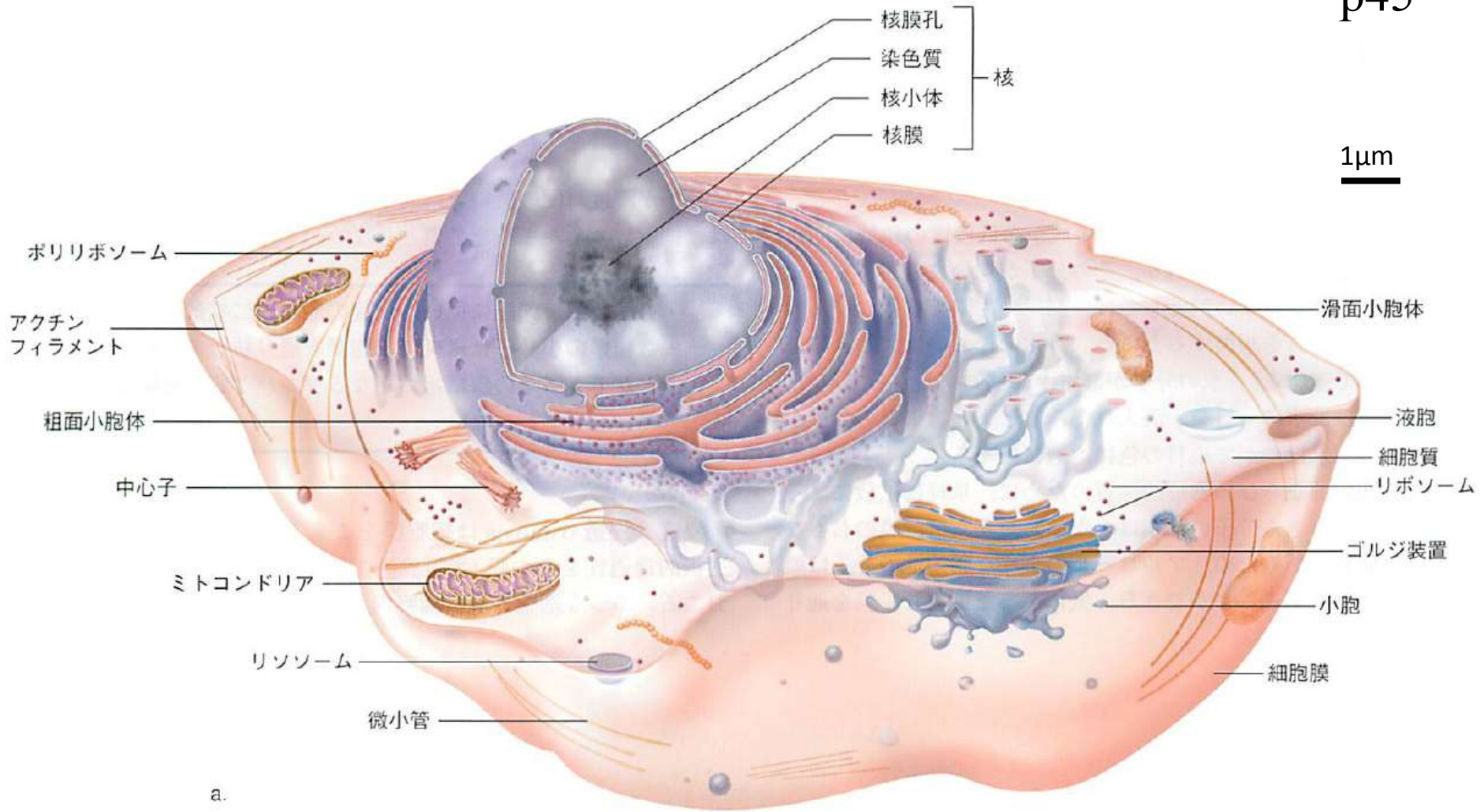
電子顕微鏡(走査型)



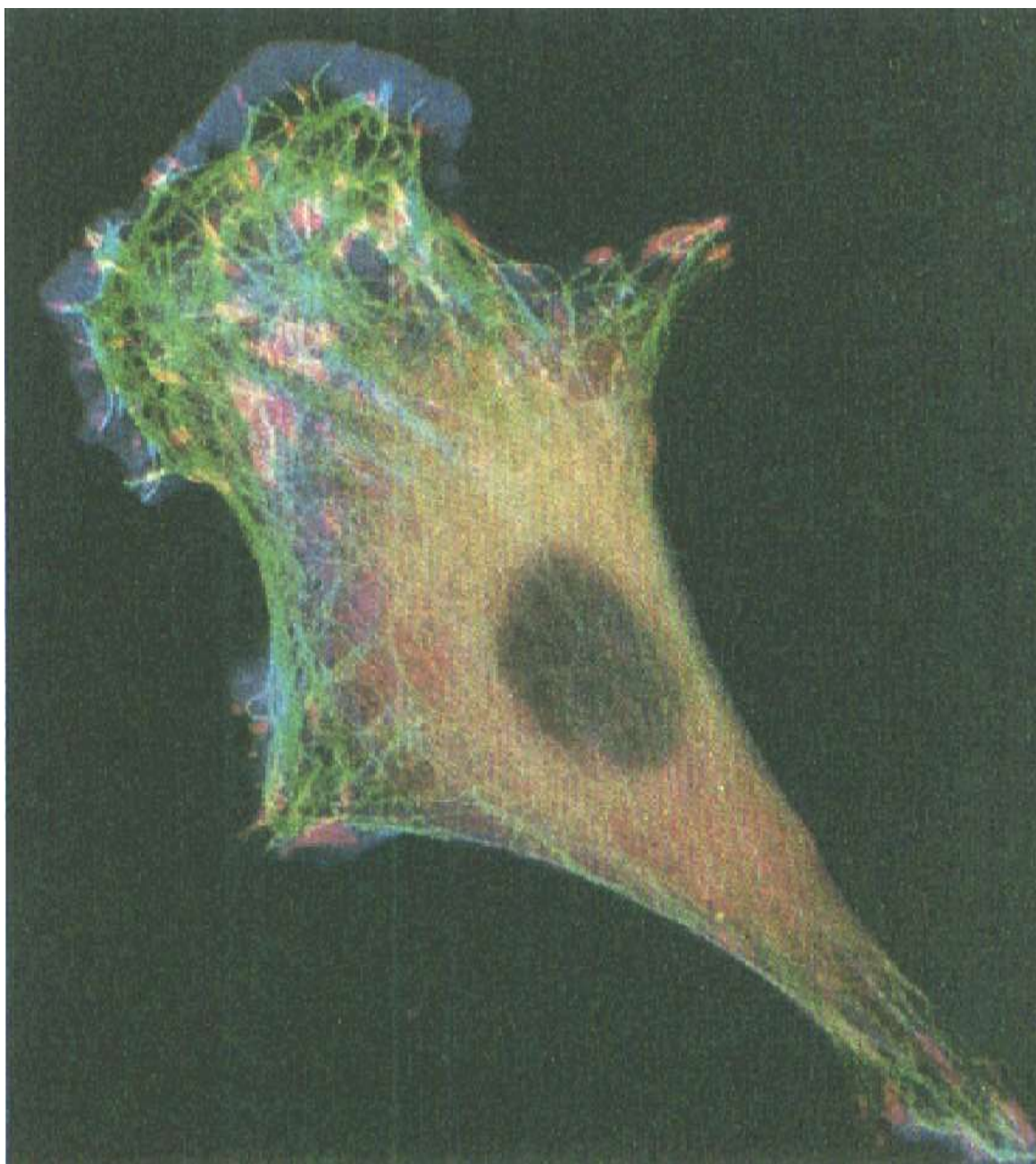
一般的な細胞の構造

p45

1μm



細胞はダイナミックな宇宙である



p45

1μm

生細胞の蛍光顕微鏡細胞のライブイメージ

動物細胞の構造 **参考 p44**

小器官	サイズ	機能
細胞膜	7.5nm(厚さ)	細胞内外間の物質の輸送, 刺激の受容、 境界の維持・応答性
細胞質ゾル(サイトゾル)		中間代謝
細胞骨格		運動・支持
微小管	25nm(直径)	鞭毛や繊(線)毛の形成, 細胞分裂(紡錘体)
アクチンフィラメント	7nm(直径)	収縮装置, 細胞運動, 細胞分裂(娘細胞の形成)
中間径フィラメント	10nm(直径)	細胞内網目構造, 細胞間結合
封入体		肝細胞や筋細胞のグリコーゲン顆粒, 脂肪細胞の脂肪滴, メラニンなどの色素, 細胞内で結晶したウイルスなど

小器官・構造 サイズ 主機能

参考 p44

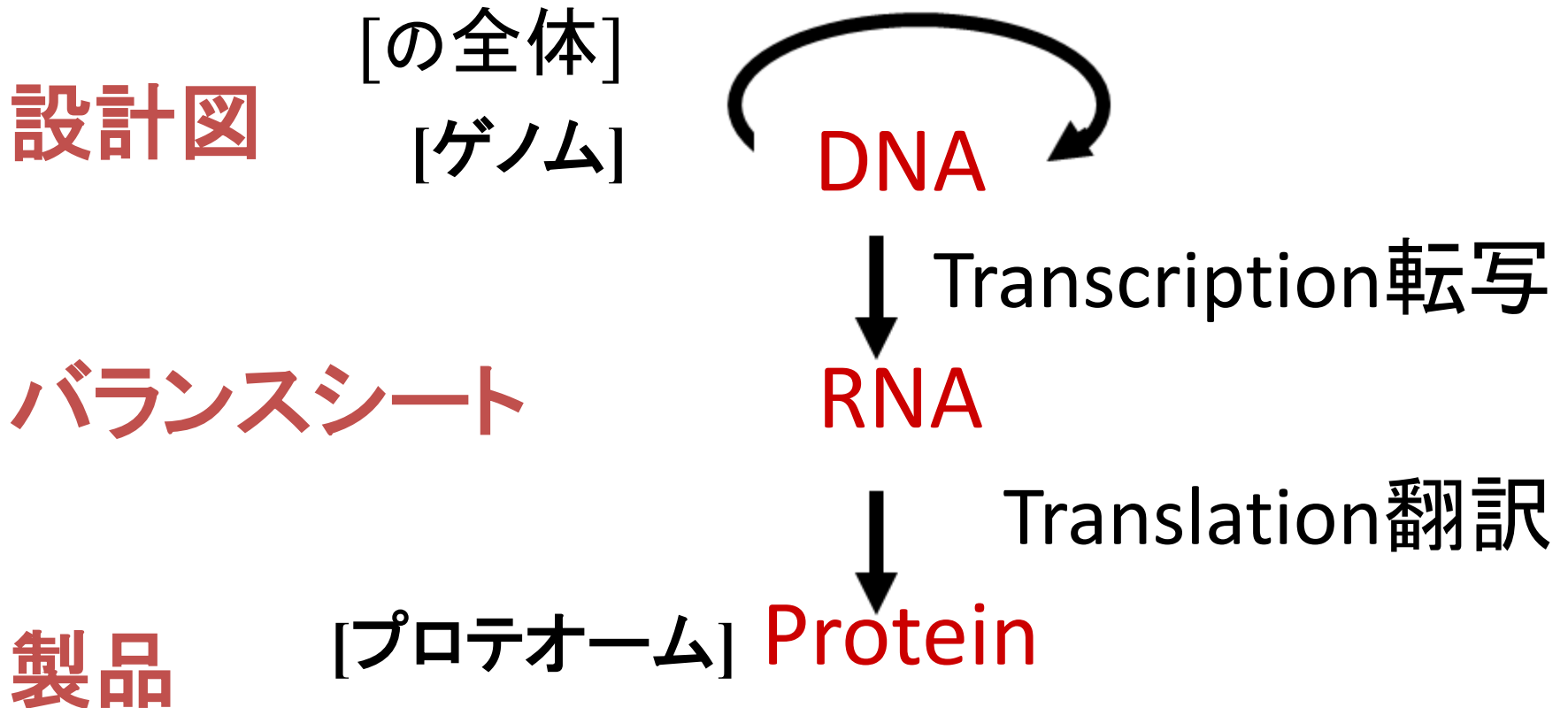
細胞小器官

核	5~25 μm	DNAの合成(遺伝情報貯蔵)
核小体	1~4 μm	rRNAの合成、リボソームの形成
リボソーム	15~20nm(直径)	タンパク質合成(翻訳)
小胞体(ER)	4~7nm(厚さ)	タンパク質合成、生成物の輸送, 脂質の代謝 リボソーム結合(粗面)、Ca貯蔵・遊離(滑面)
ゴルジ体	0.2~5.5 μm (長さ)	翻訳後修飾, 分泌顆粒の生成
ミトコンドリア	0.5~0.8 μm (直径)	細胞内呼吸(酸素利用)、ATP産生
mitochondria		「糸粒体」、活性酸素からの傷害に対する品質管理が大切
リソソーム	0.4 μm (直径)	細胞内消化
ペルオキシソーム	0.5~1.5 μm (直径)	グリコール酸の代謝, 過酸化物の分解

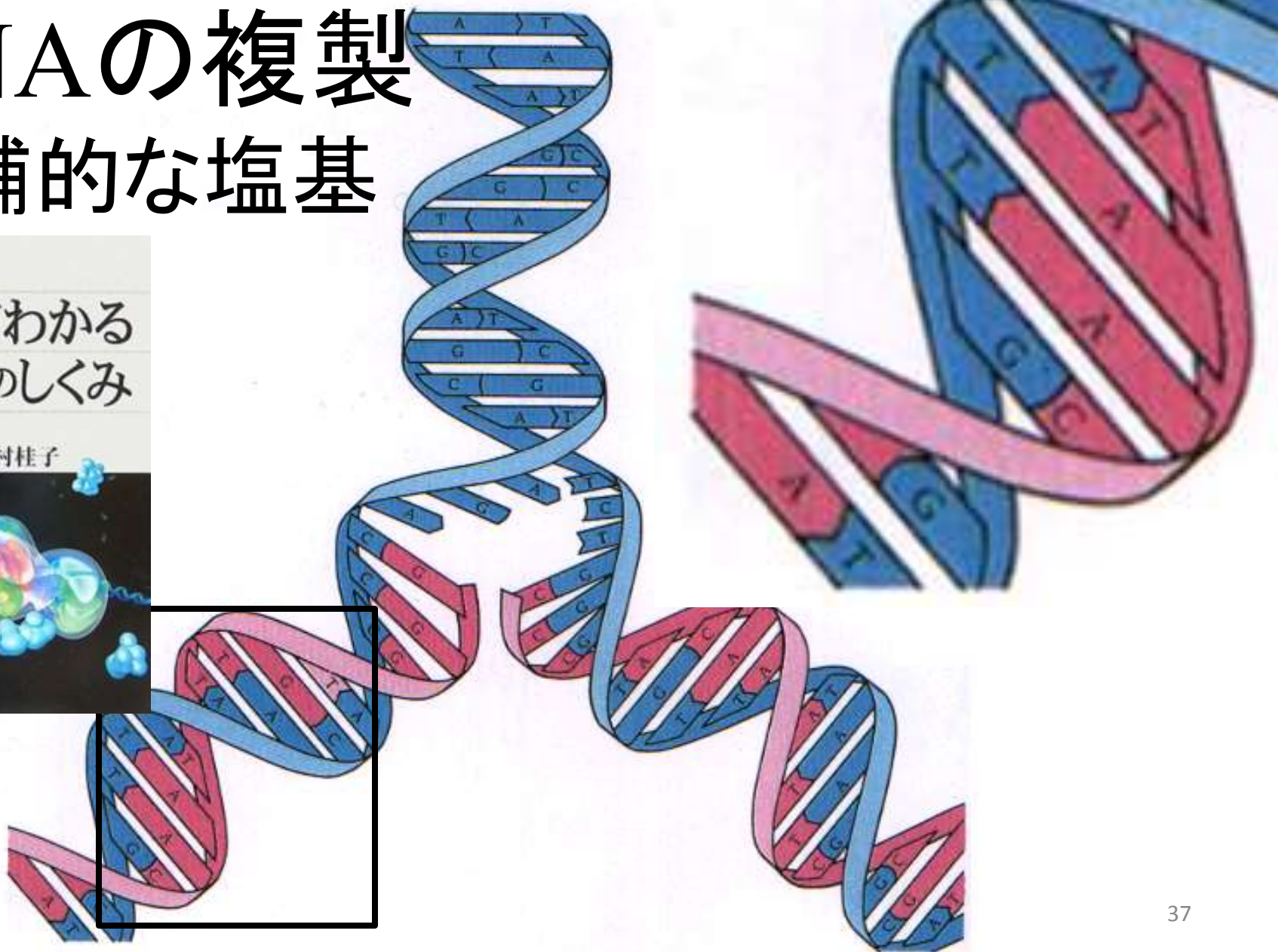
分子生物学の基本原則

Flow of genetic information

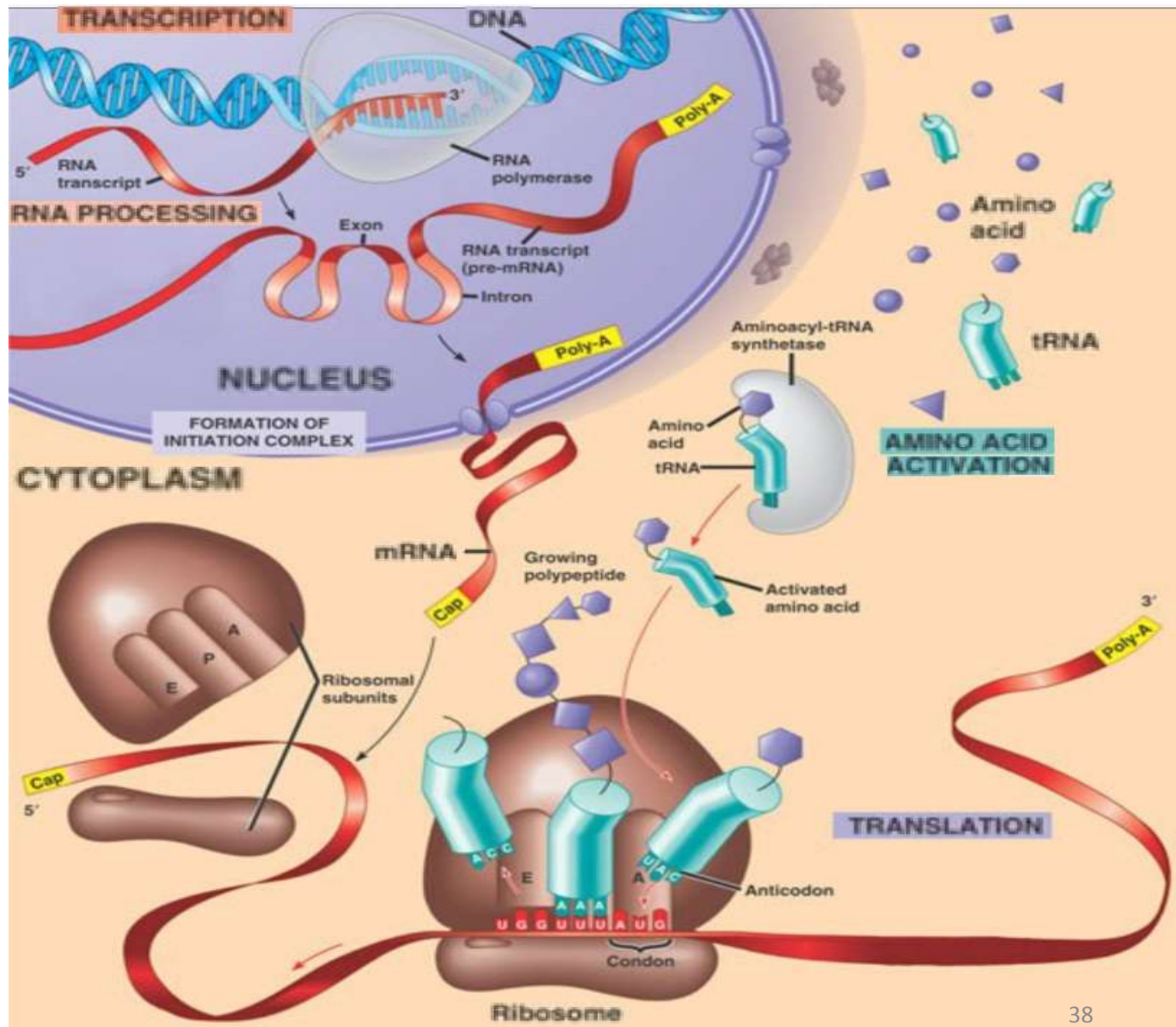
Replication複製 ⇒ 細胞分裂



間期における DNAの複製 相補的な塩基



転写



翻訳

3. 情報伝達系の主要な場

細胞膜 cell membrane p44

細胞の周囲を囲み，外部との境をなす生体膜。細胞膜によって細胞は外部と遮断され，独立した機能を営むことができる。

「境界の維持・応答性」

物質輸送と選択透過性が問題となる。

からだの中でも情報が働いている。

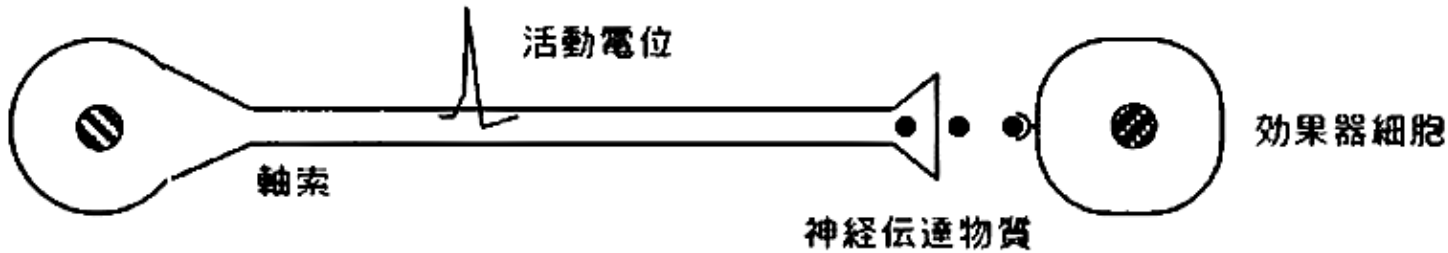
内なる声



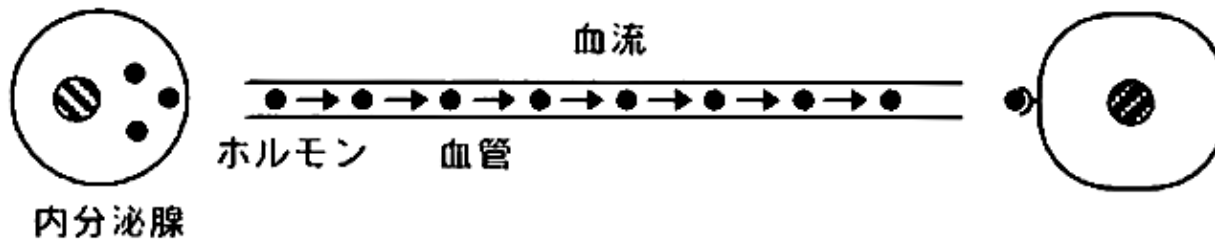
- 生体内情報伝達機構の概念
 - 神経系 nervous system
 - 内分泌 endocrine系
 - オータコイド autacoid 系
 - 免疫 immune系
- 細胞内情報伝達系

生体内情報伝達機構 signal transduction mechanism

神経系



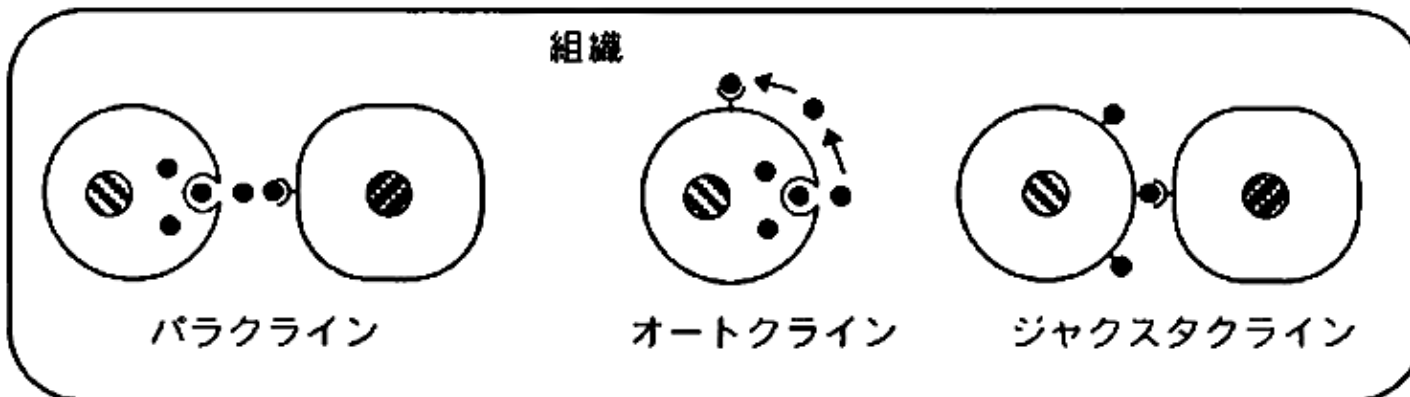
内分泌系



- 受容体, リセプター (アクセプター)
- 細胞外情報伝達物質

オートコイド系・免疫系 (サイトカイン)

- 細胞膜結合情報物質 (リガンド)



情報伝達の過程(図2-2)

細胞外からの情報伝達物質の信号を受信し細胞反応に変換するのが受容体である。

受容体はタンパク質であり、伝達物質と選択的selectiveに結合し、他の情報と識別して情報を受信する。受容体での情報受容には、高親和性 high affinity という性質も重要である。

化学伝達物質による信号が受容体に受信されたあと、細胞反応を引き起こすためには、化学的あるいは電気的な情報に変換transductionされ、かつ増幅されることが必要である。

結合による受容体タンパク質の構造変化が生じることで次の情報伝達系への変換過程が起こる。

情報伝達の基本課程

情報伝達物質

選択性
高親和性

細胞外

受容体

細胞内情報伝達系

情報変換・増幅

カスケード反応

セカンド
メッセンジャー

リン酸化
脱リン酸化

細胞内

細胞特有の
機能タンパク質

細胞応答

細胞機能の量的変化

cAMP

cGMP

IP₃/Ca

タンパク質

ネットワーク
フィードバック

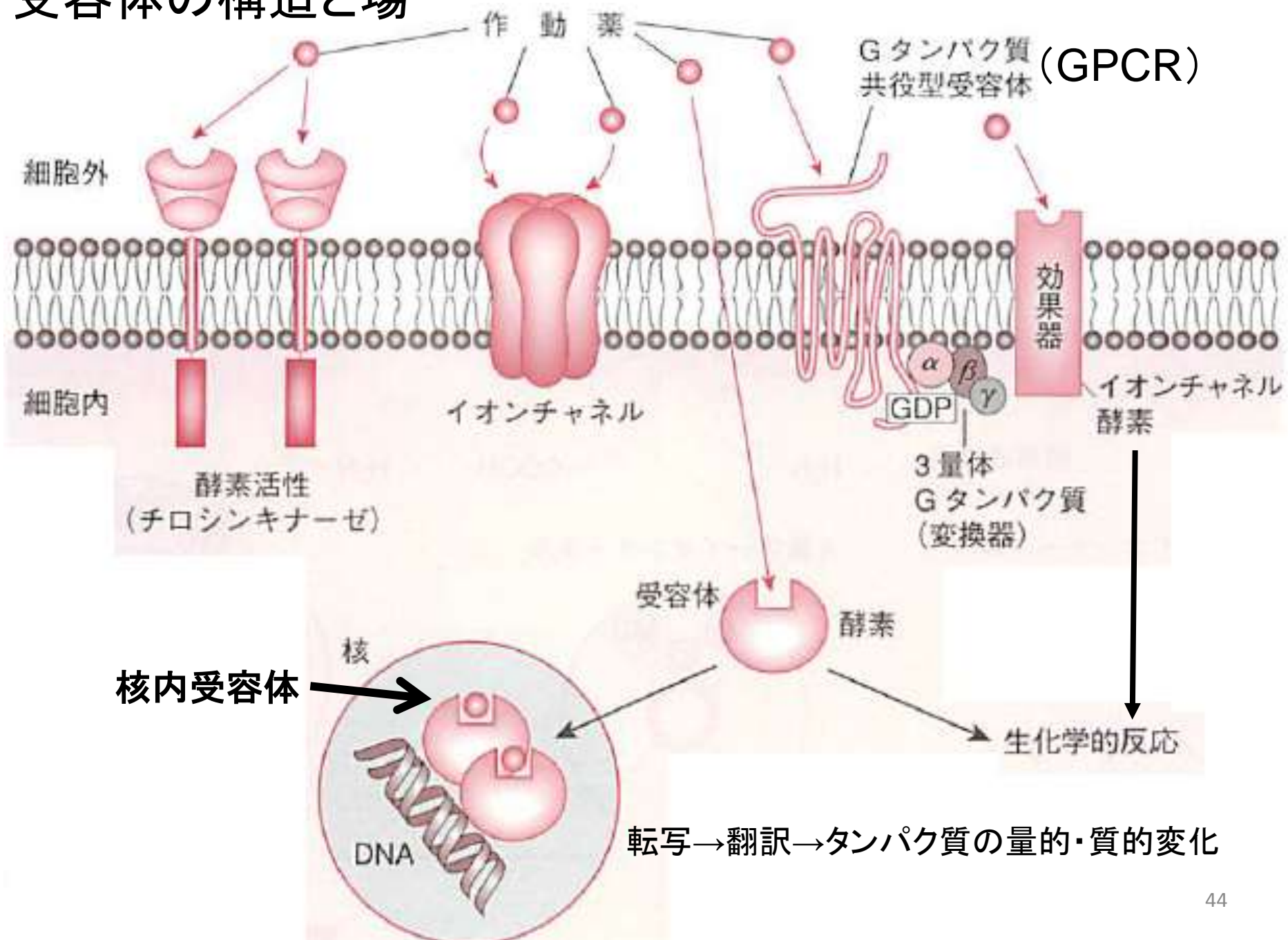
(構造→機能)変化

リン酸化反応

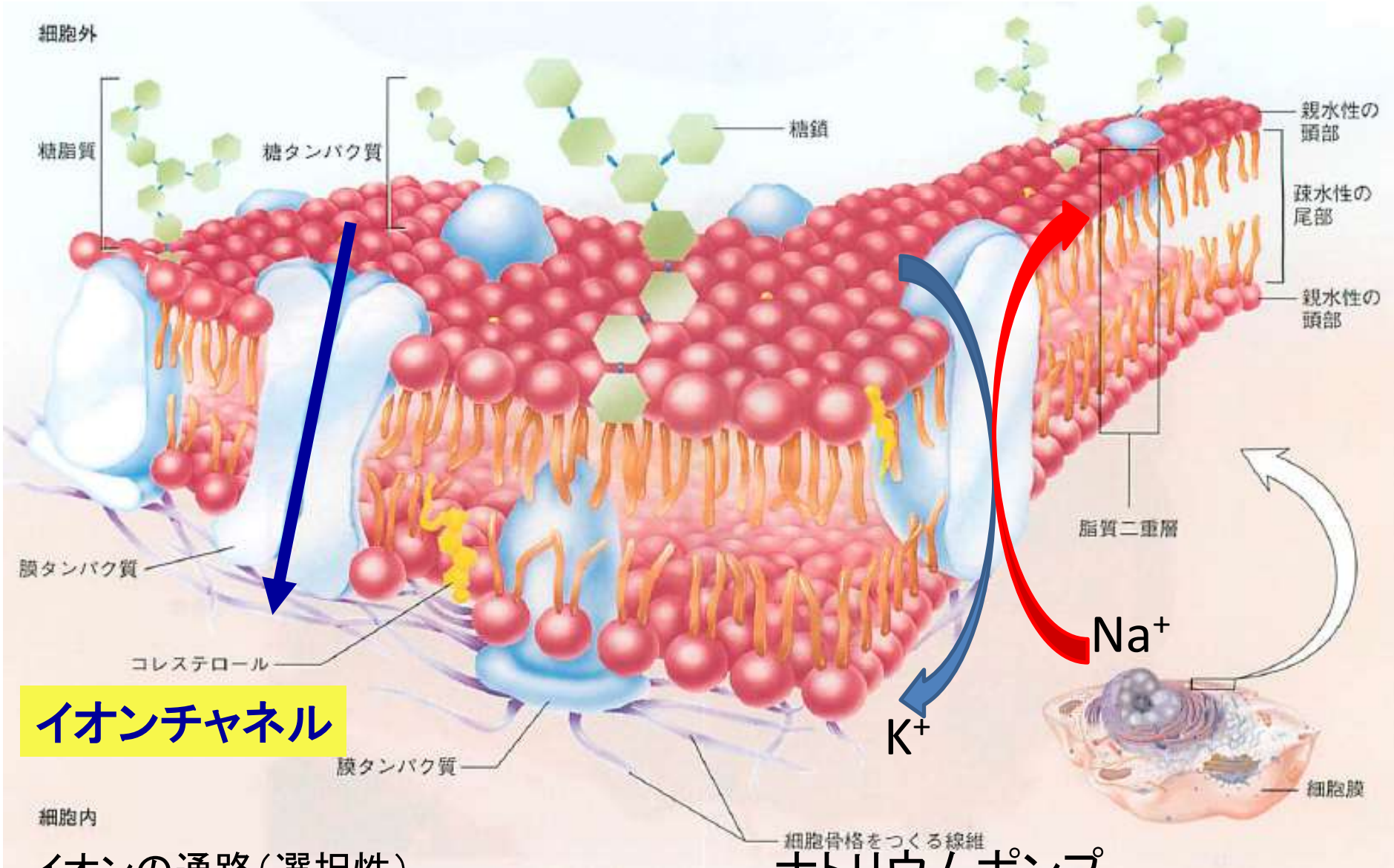
転写 transcription

翻訳 translation

受容体の構造と場



細胞膜の構造 (流動モザイクモデル) p46



イオンチャネル

イオンの通路 (選択性)

ナトリウムポンプ

ATPのエネルギーを用いて能動輸送 45

膜輸送タンパク質の分類

膜輸送タンパク質

チャンネル

イオンチャンネル

水チャンネル

トランス
ポーター

ユニポーター

シンポーター*

アンチポーター*

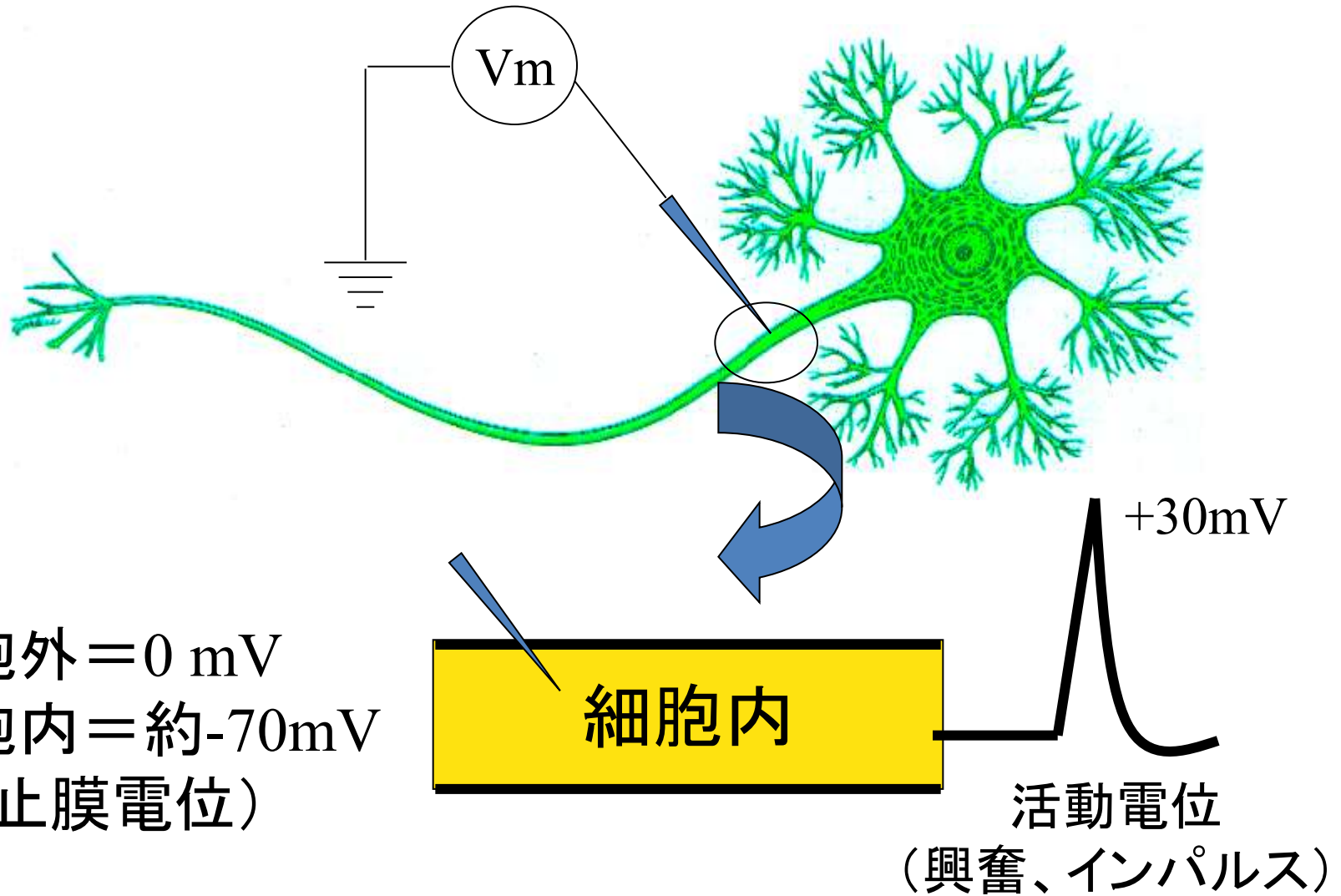
ポンプ

受動輸送

能動輸送
(一次性)

*: 二次性能動輸送

p249 膜電位 membrane potential (Vm)
ガラス微小電極 microelectrode (先端 ~ 0.1 μm)



平衡電位 equilibrium potential

ネルンスト電位 Nernst potential

特定のイオンについてイオン電流がゼロになる電位。イオンは細胞内外の濃度差に従い濃度の高い方から低い方へと拡散する。これに釣り合って正味の拡散をゼロにする電位。ネルンストの式で計算される。K⁺イオンの体温での平衡電位E_Kは、

$$E_K = 61 \cdot \log \left(\frac{[K^+]_o}{[K^+]_i} \right) \quad (\text{mV})。$$

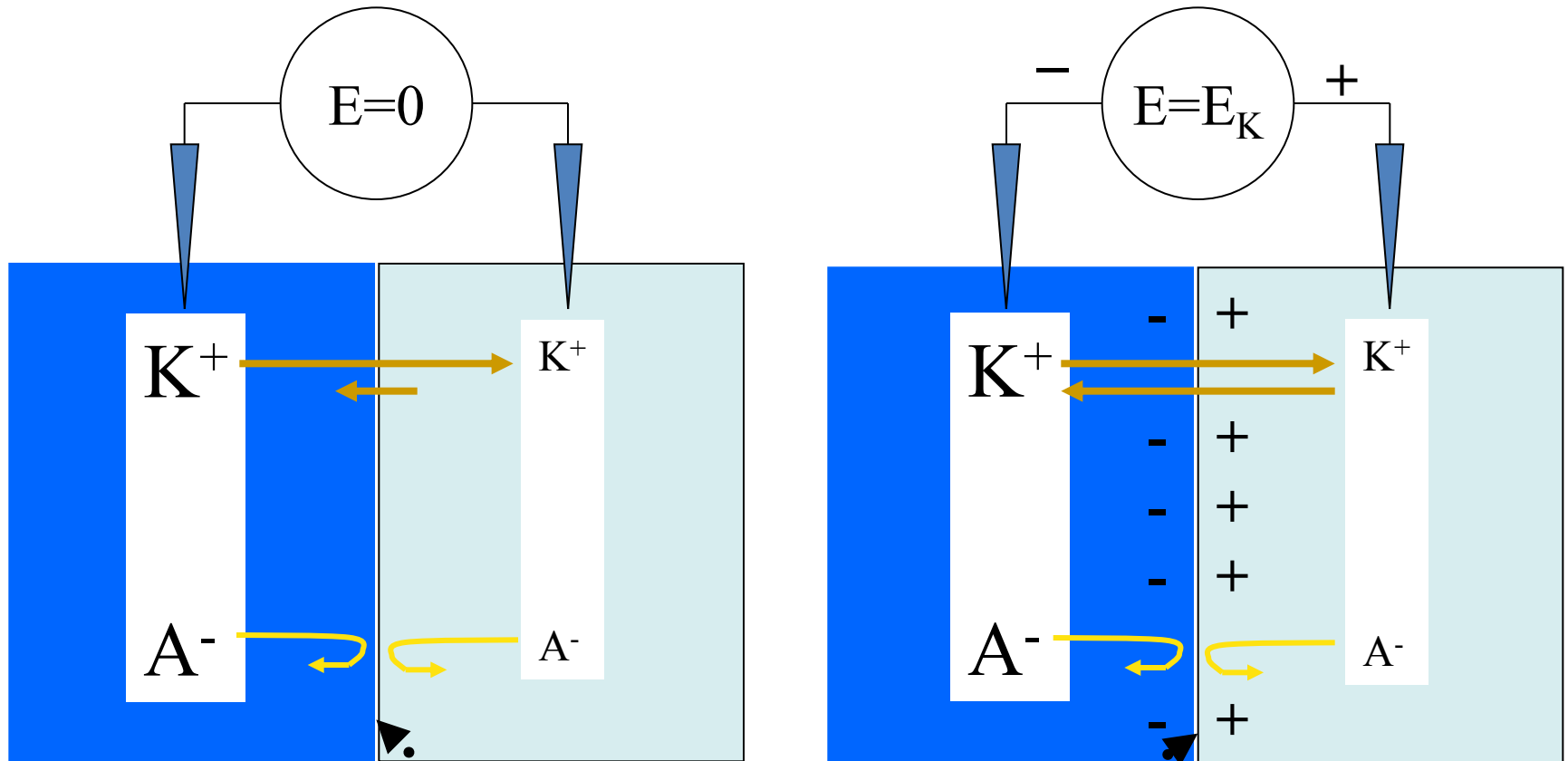
[K⁺]_o, [K⁺]_iはそれぞれ細胞外および細胞内のK⁺濃度。

平衡電位 equilibrium potential ネルンスト電位 Nernst potential

$$E_K = 61 \cdot \log([K^+]_o/[K^+]_i) \text{ (mV)}$$

$$E_K = 61 \cdot \log(4/150) = -98 \text{ (mV)}$$

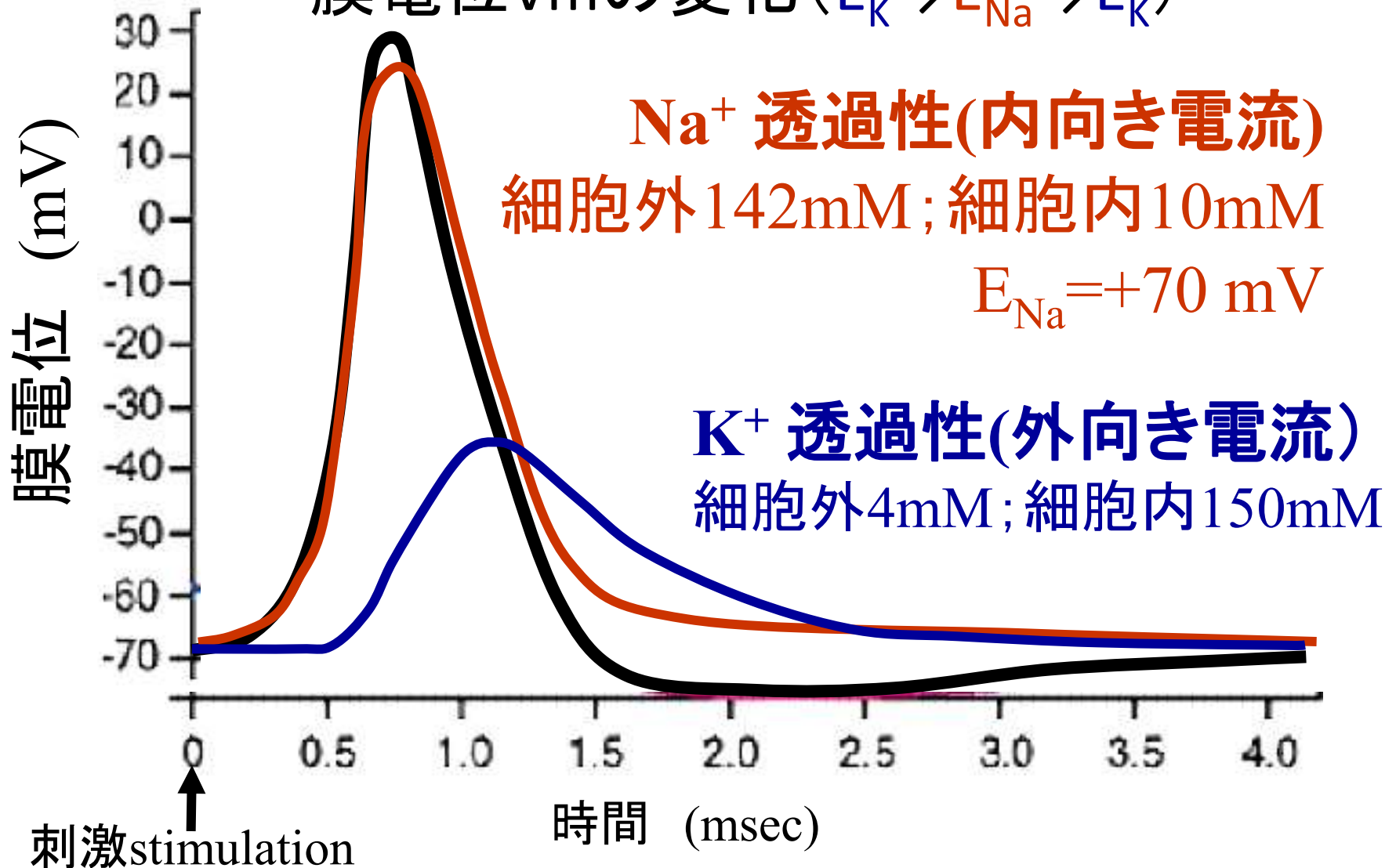
濃度勾配 gradientと電位差 potentialのせめぎあい。



∴ K^+ のみを透す半透膜 ∴

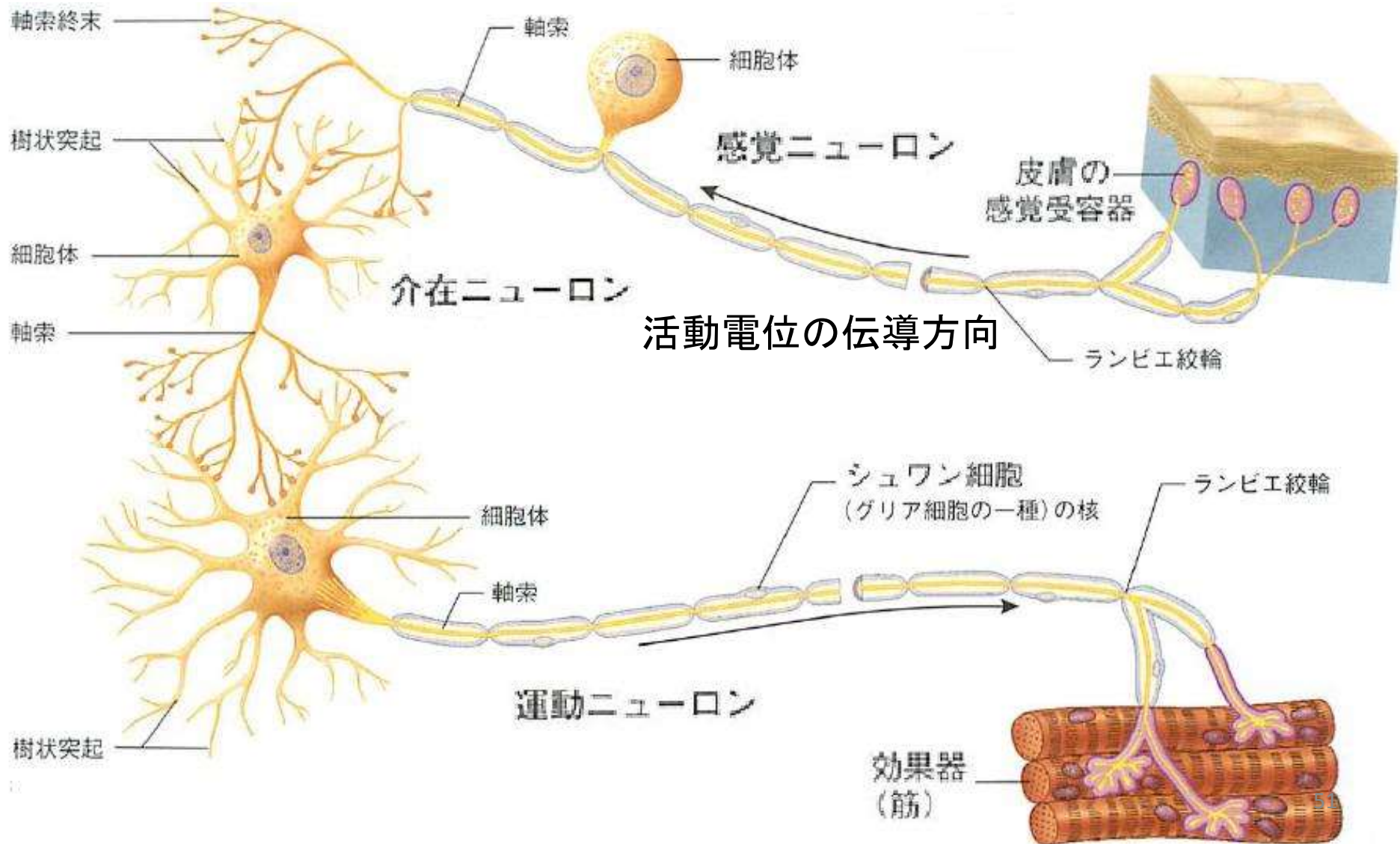
神経活動電位 action potential

膜電位 V_m の変化 ($E_K \rightarrow E_{Na} \rightarrow E_K$)

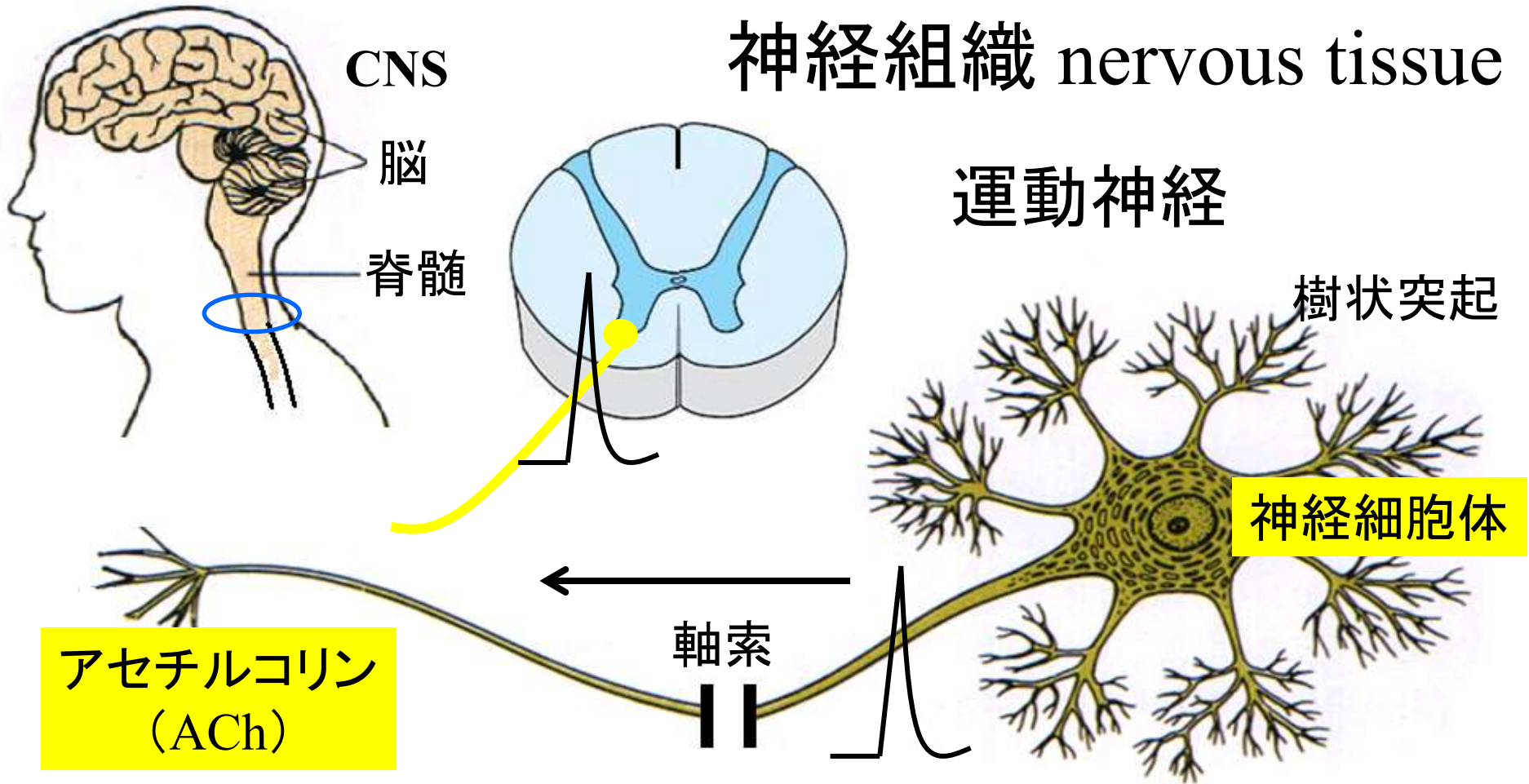


感覚神経 → 中枢 → 運動神経

図13. 2神経細胞(ニューロン)の種類



神経組織 nervous tissue



遠心性末梢神経 efferent peripheral nerve

(運動神経線維 motor nerve fiber, 運動線維 motor fiber)

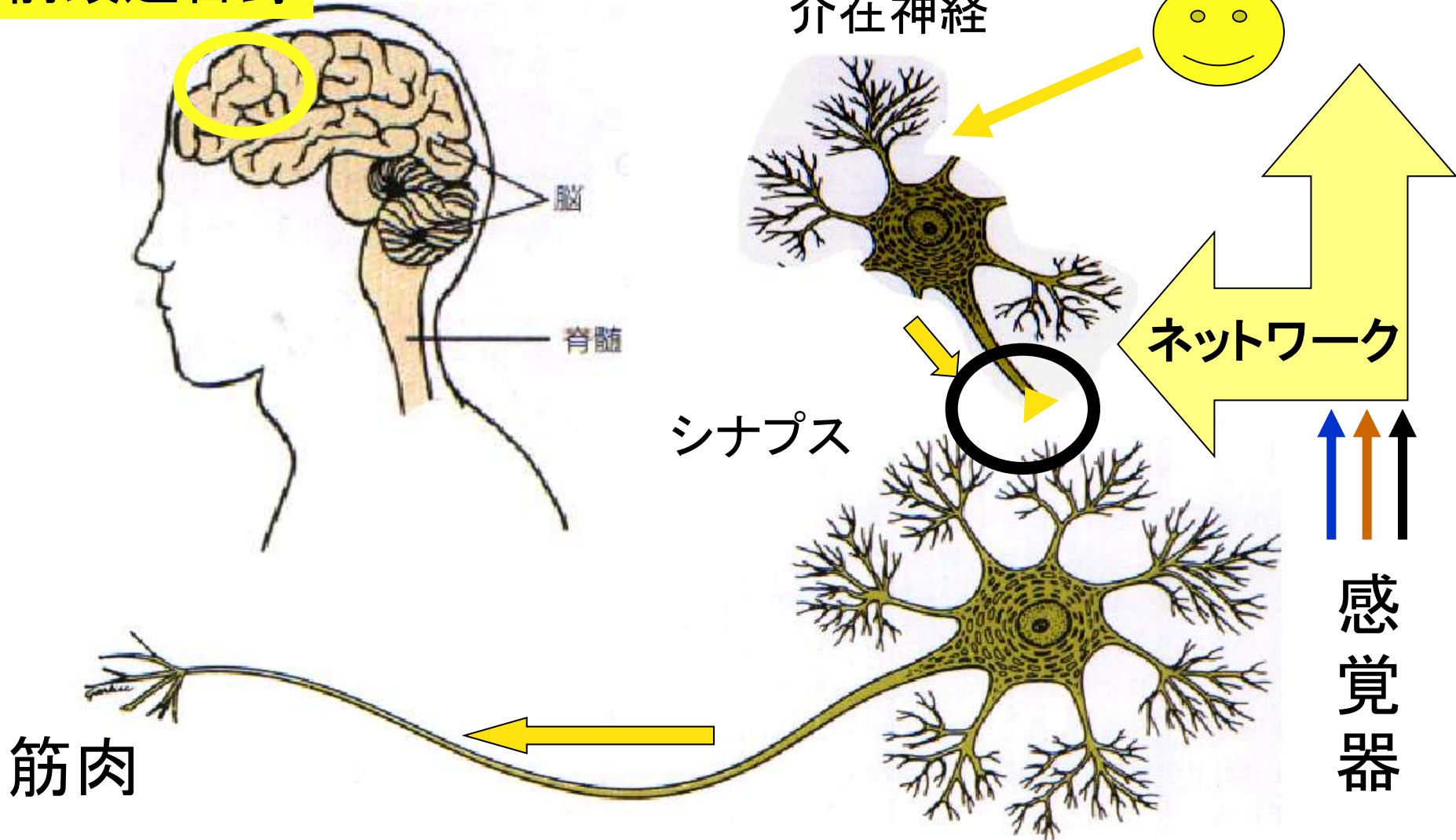
中枢神経内の神経細胞体から生ずる活動電位を、脳神経または脊髄神経を經由して末梢の器官や組織へ伝導する神経線維。

ニューロンは電氣的にコントロールされた分泌を行う細胞。

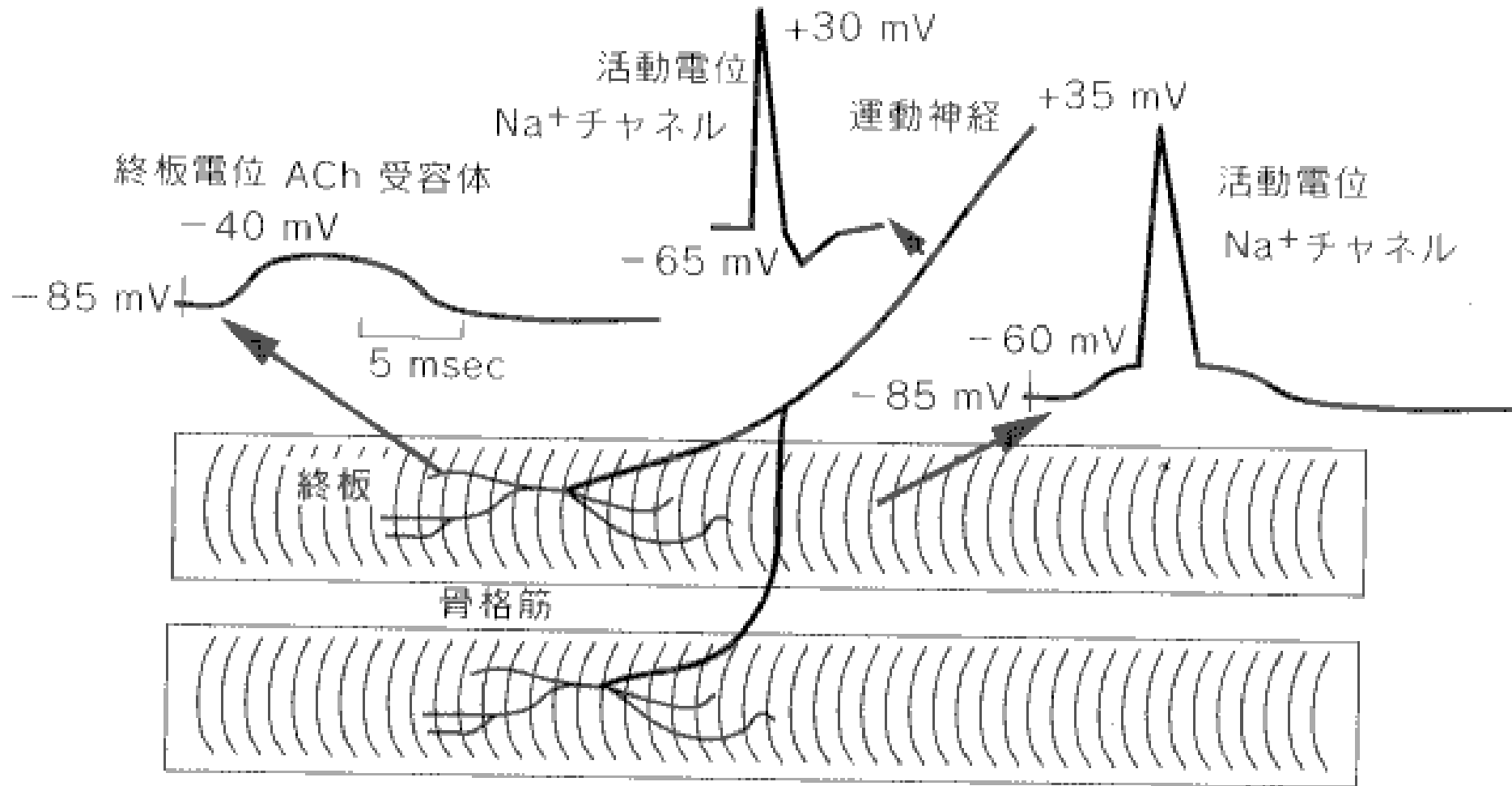
神経系はネットワーク

前頭連合野

自我:統合者



骨格筋は神経分泌物質(アセチルコリンACh)の指令と種々のイオンチャネルを介して働く

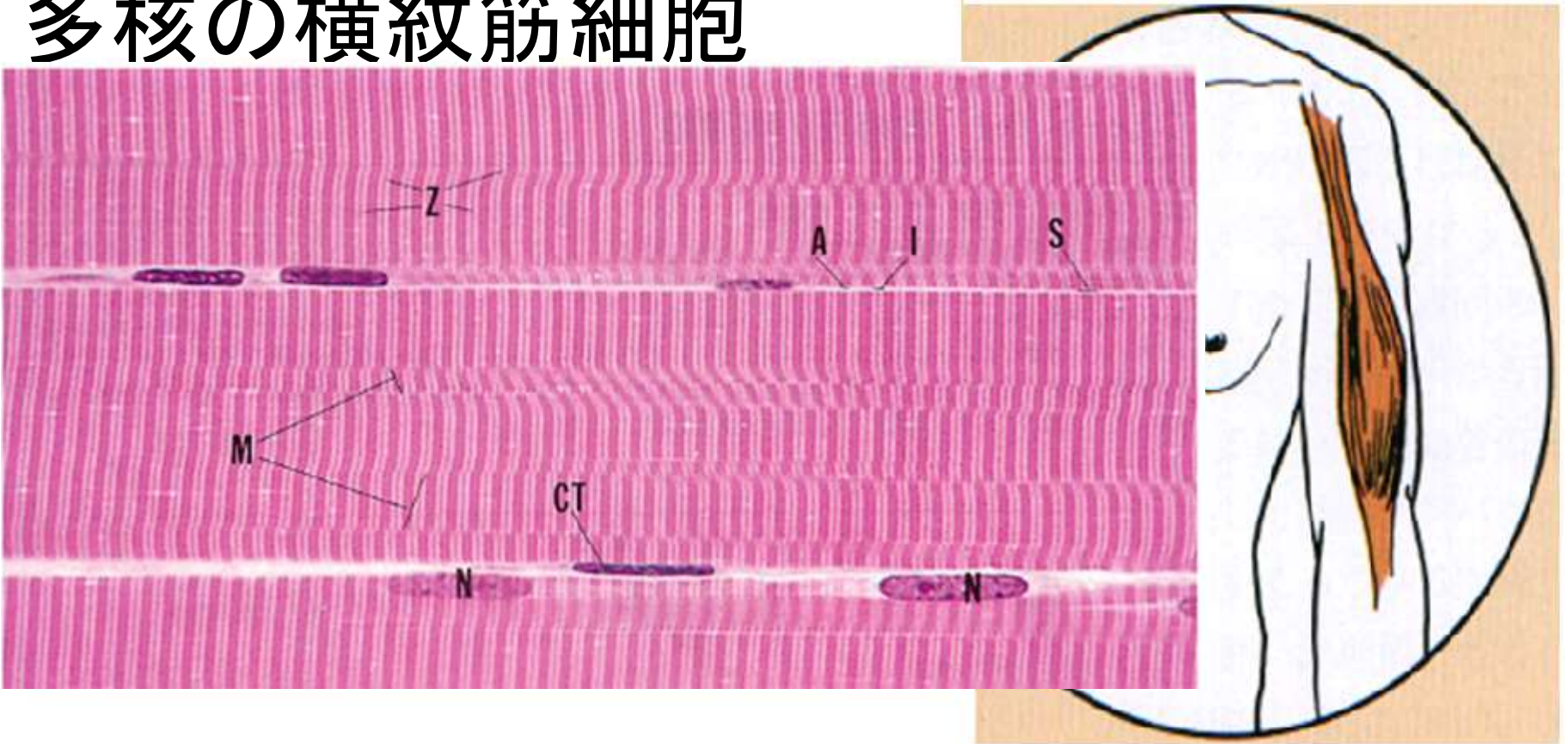


筋組織 muscle tissue p67

- 収縮, 弛緩するために分化した細胞群であり, 身体のさまざまな運動を引き起こす。
- アクチンとミオシンによるすべり現象。
- 構造と機能の差異によって, 骨格筋(腱, 骨とともに運動器官として随意に働く), 心筋(自動収縮能), 平滑筋(蠕動運動、血管抵抗の緊張)の3種類に分けられる。
- 筋細胞の興奮、次いで細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) の上昇が収縮シグナルとなる。

筋組織(1) 骨格筋skeletal muscle

多核の横紋筋細胞



弛緩



収縮



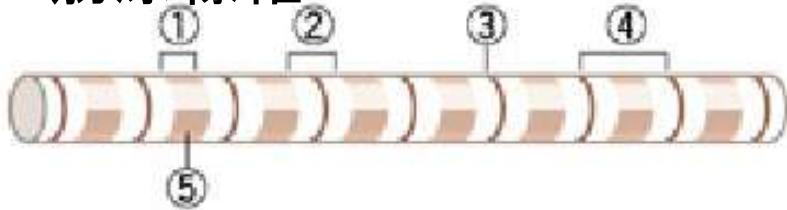
興奮収縮連関

筋節の短縮

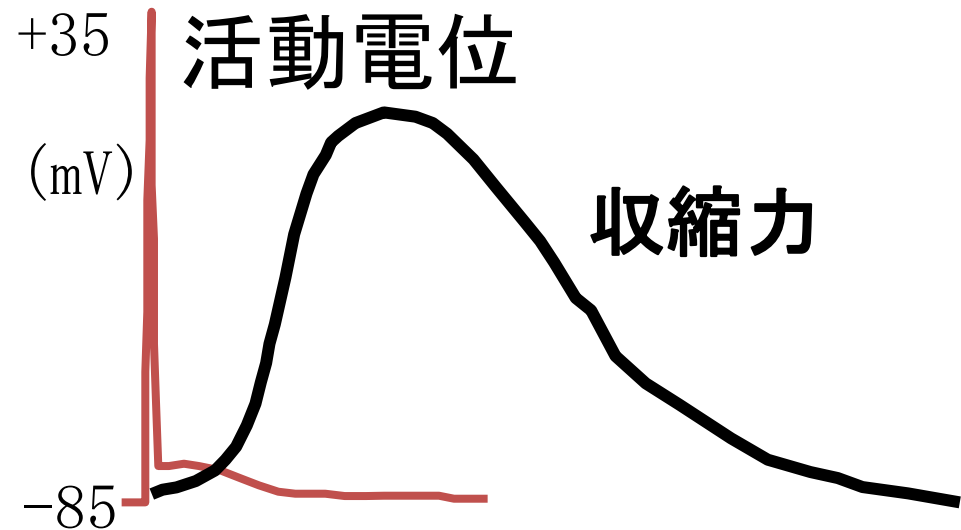
弛緩

収縮

筋原線維



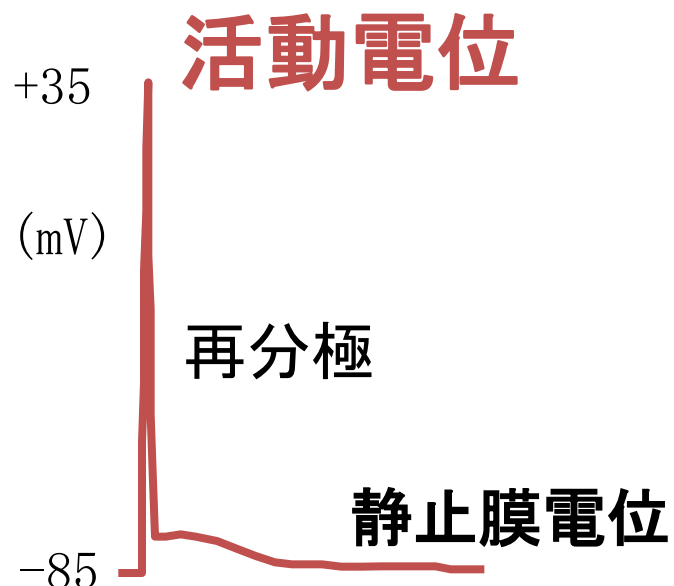
①A帯, ②I帯, ③Z帯, ④筋節, ⑤H帯



収縮: アクチンとミオシンによるすべり現象による力の発生。

骨格筋・心筋の活動電位

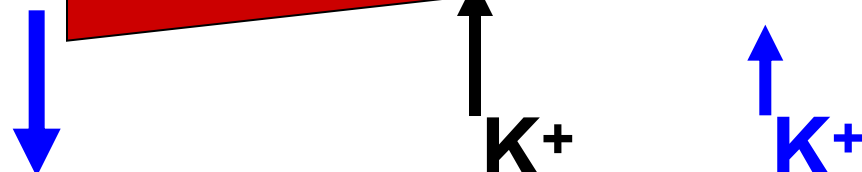
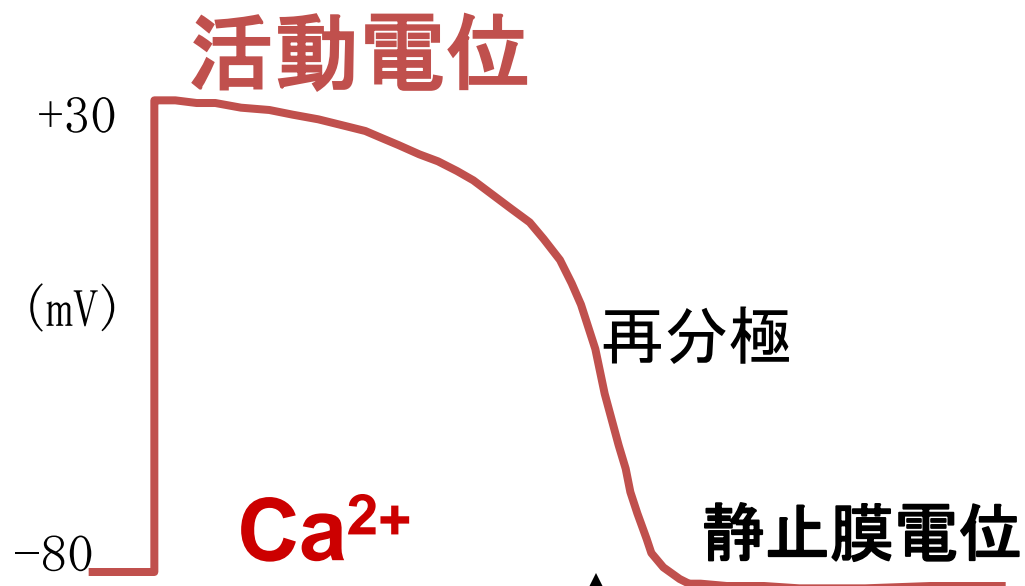
骨格筋



Na^+

脱分極

心筋

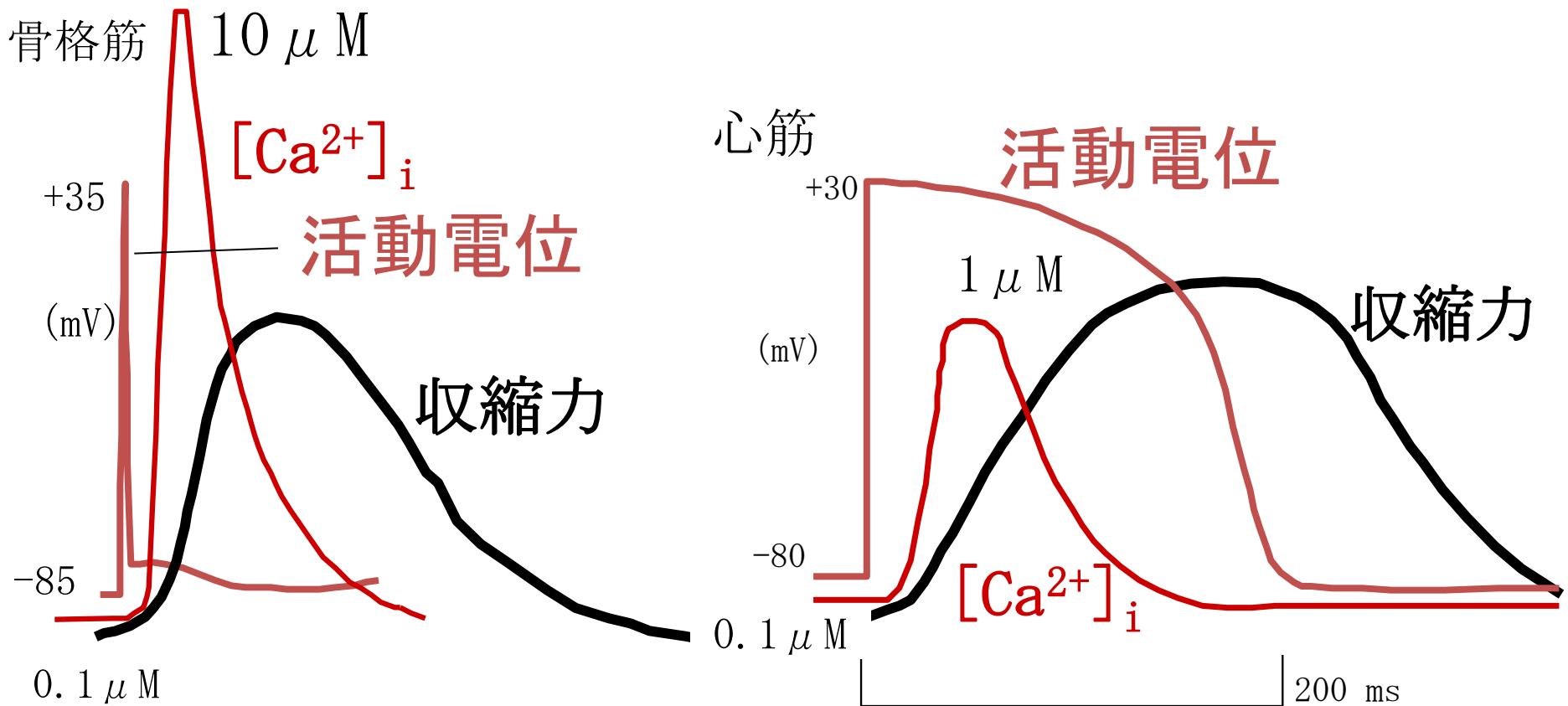


Na^+

脱分極

200 ms

骨格筋・心筋の興奮収縮連関

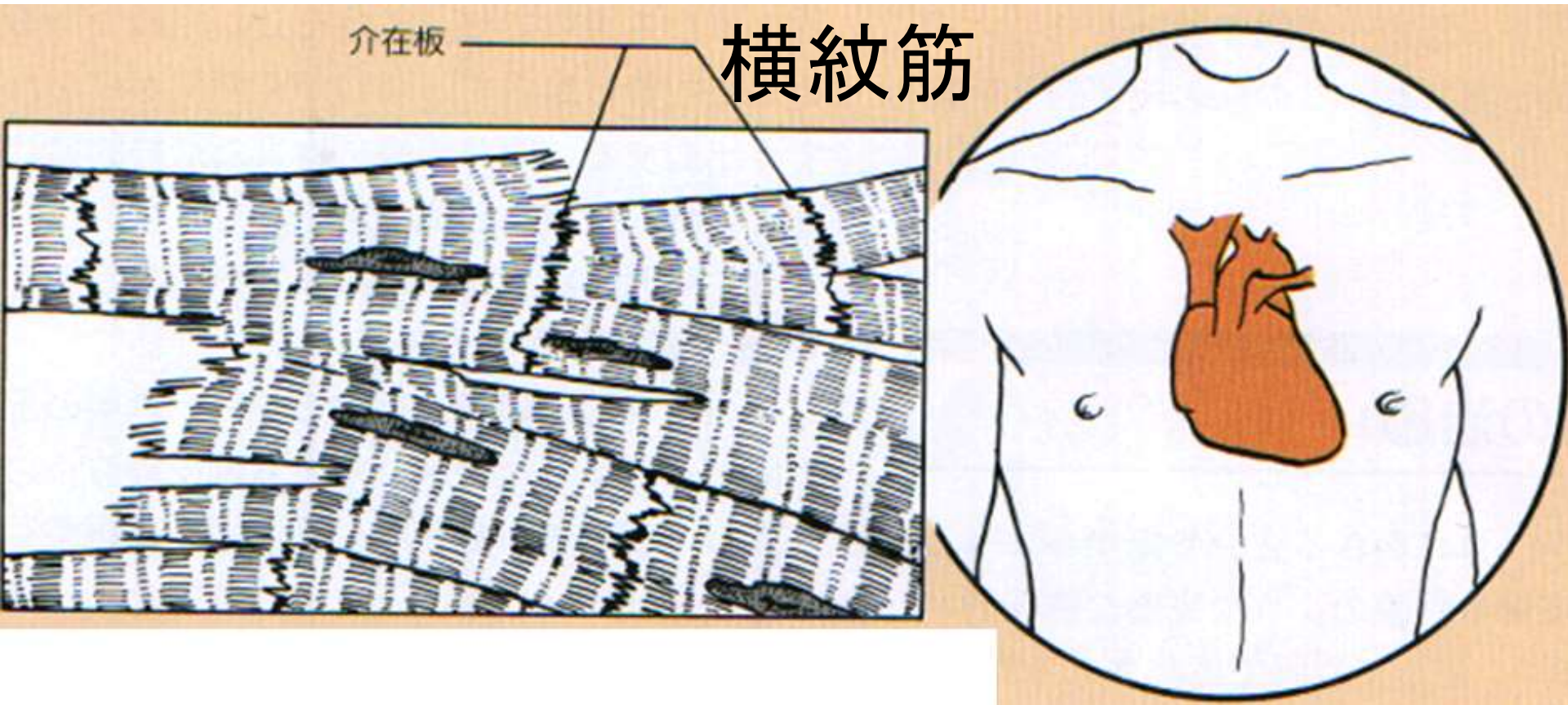


活動電位

細胞内 Ca^{2+} 濃度増加

収縮力発生

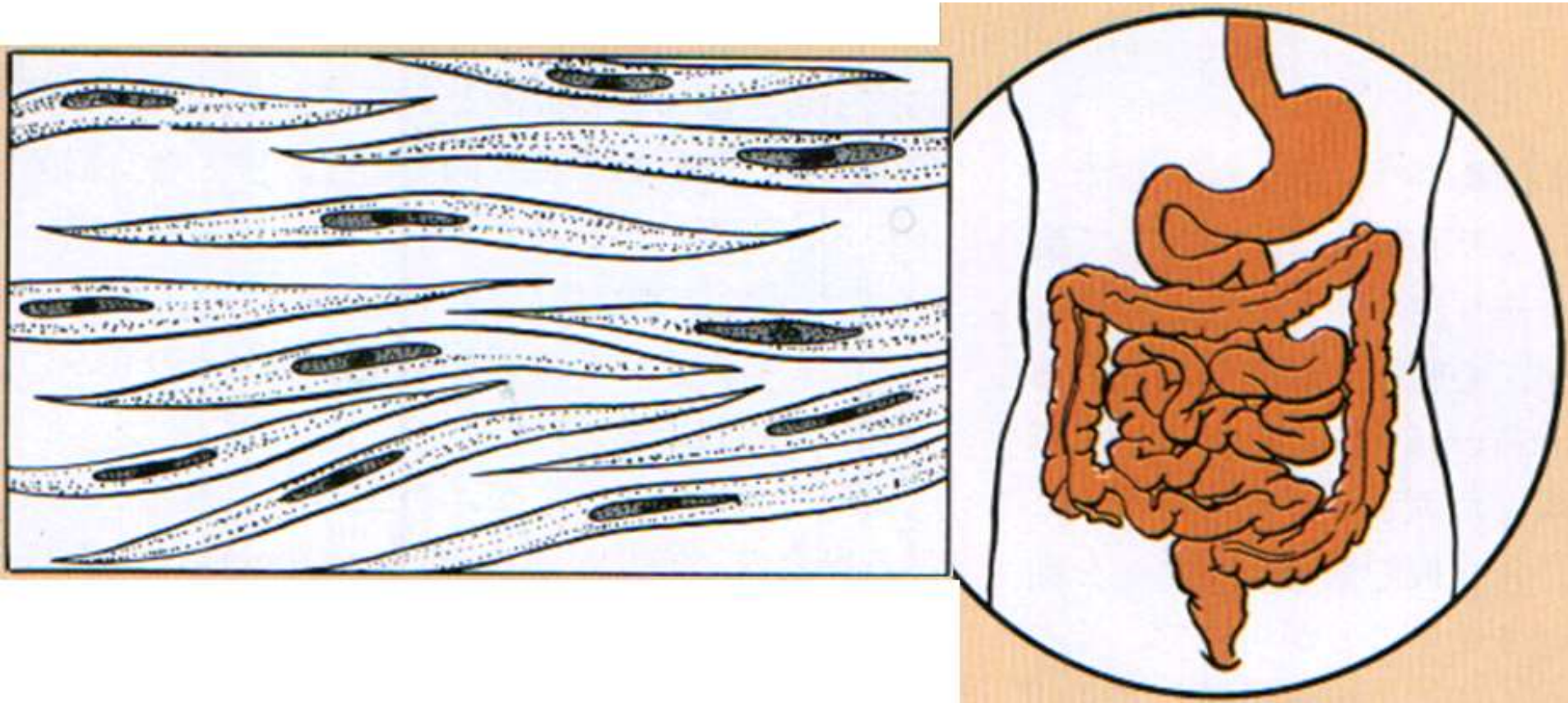
筋組織(2) 心筋cardiac muscle



心筋(自己調律、自動収縮能、絶えず収縮弛緩して、拍動を生じる)

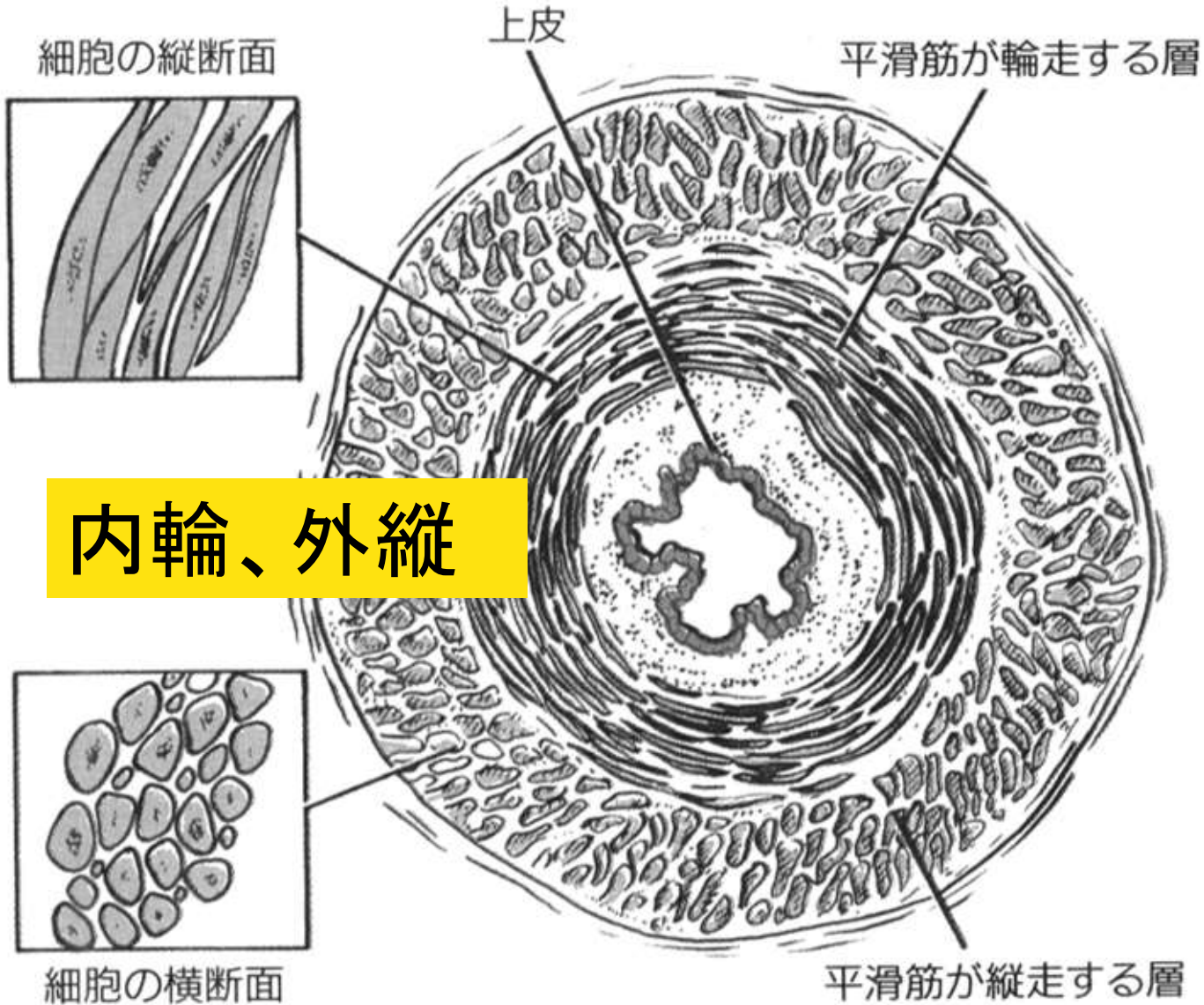
筋組織 muscle tissue

(3) 平滑筋 smooth muscle



平滑筋(平滑筋の収縮弛緩、蠕動運動、血管抵抗の調節)
不随意運動

精管の横断面



内輪、外縦

交感神経

の興奮で、平滑筋の受容体が刺激され、蠕動運動を生じて、射精を生じる。

結合[支持]組織 (+血液) p64

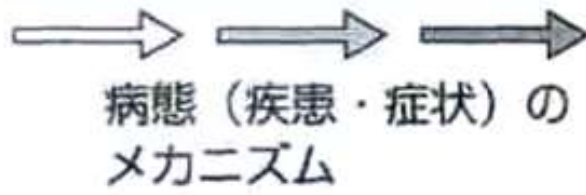
- 疎性結合組織 loose connective tissue
 - 密線維性結合組織 dense connective tissue
 - 細網組織 reticular tissue
- * 線維組織 fibrous tissues
- 脂肪組織 adipose tissue
 - 軟骨組織 cartilage
 - 骨組織 bone, osseous tissue
 - 血液 blood
-

生体の階層性；ズームできる力

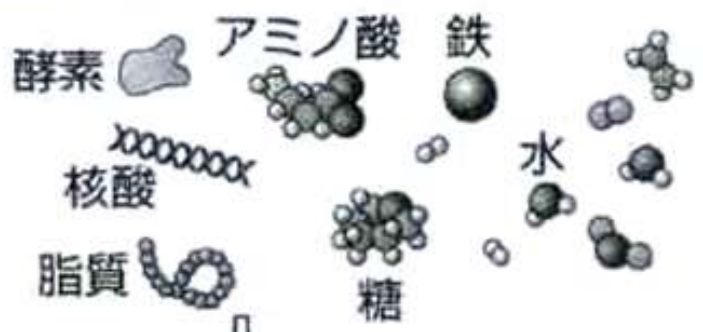
生体分子に結合し、7階層を経て効く物質（薬）

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



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

60兆個のスペシャリスト細胞



②細胞小器官



③細胞



④組織



⑤器官



⑥器官系

学籍番号と名前を書きなさい。

1. Hierarchical Autonomic Communication Systemを簡潔に説明しなさい。
2. 人体と細胞内の情報伝達について、簡潔に述べなさい。

本授業の感想・質問は裏に書いてください。

現代学問論 「からだ、病気、薬」

—薬理学者から新入生への伝言

第2回：病気はどうしておきてくるのか

- 疾患、病理学

- 病気の遺伝要因と環境要因

- 肥満

- 発がん

- 家族性(遺伝性)腫瘍、アンジェリーナ・ジョリー

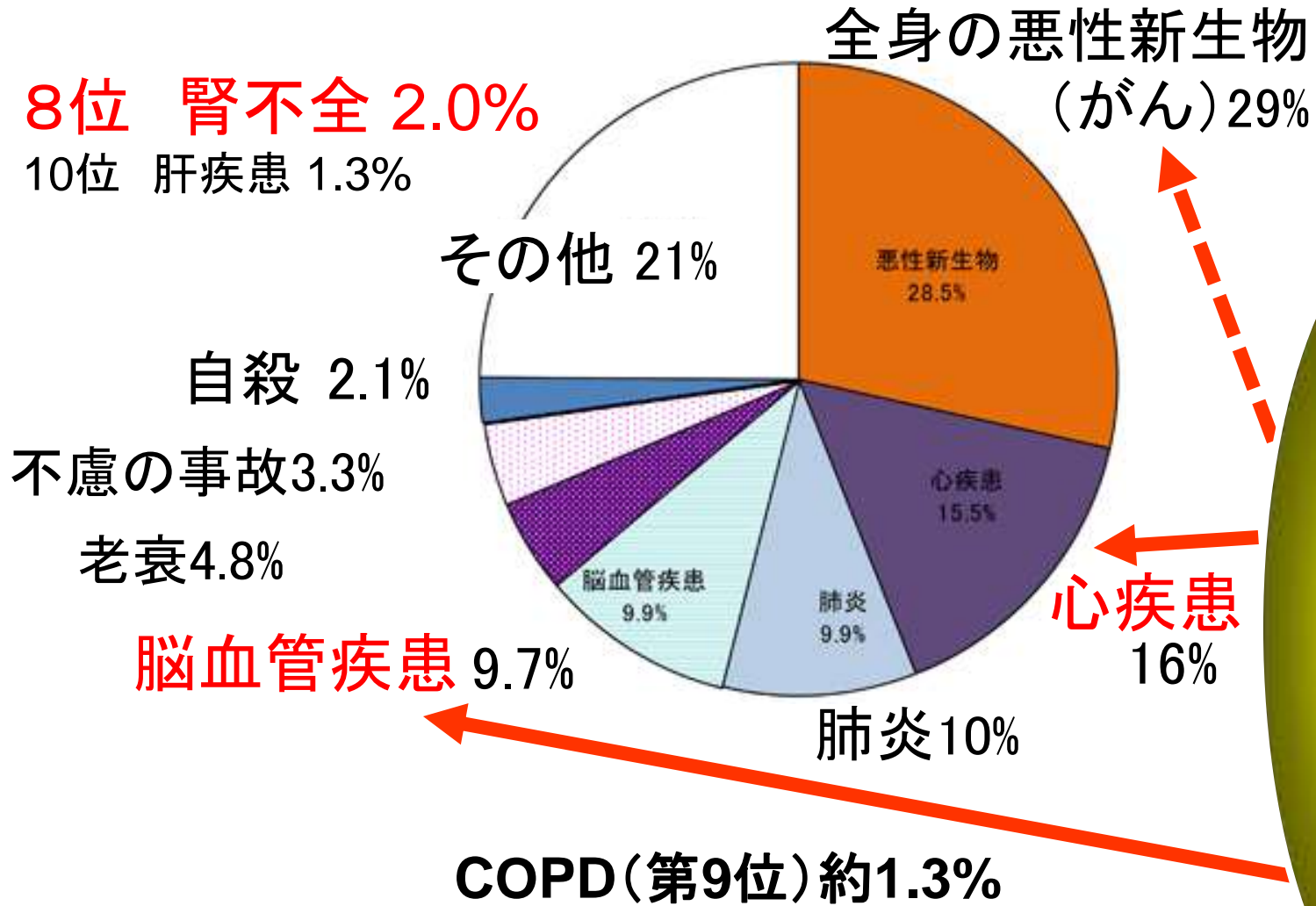
- 循環器疾患、脳卒中、心臓病

20150609 火曜5講時教室:A401(川内北キャンパスA棟4階)

医学系研究科・分子薬理学分野 柳澤輝行



現代日本人の死因 H24年

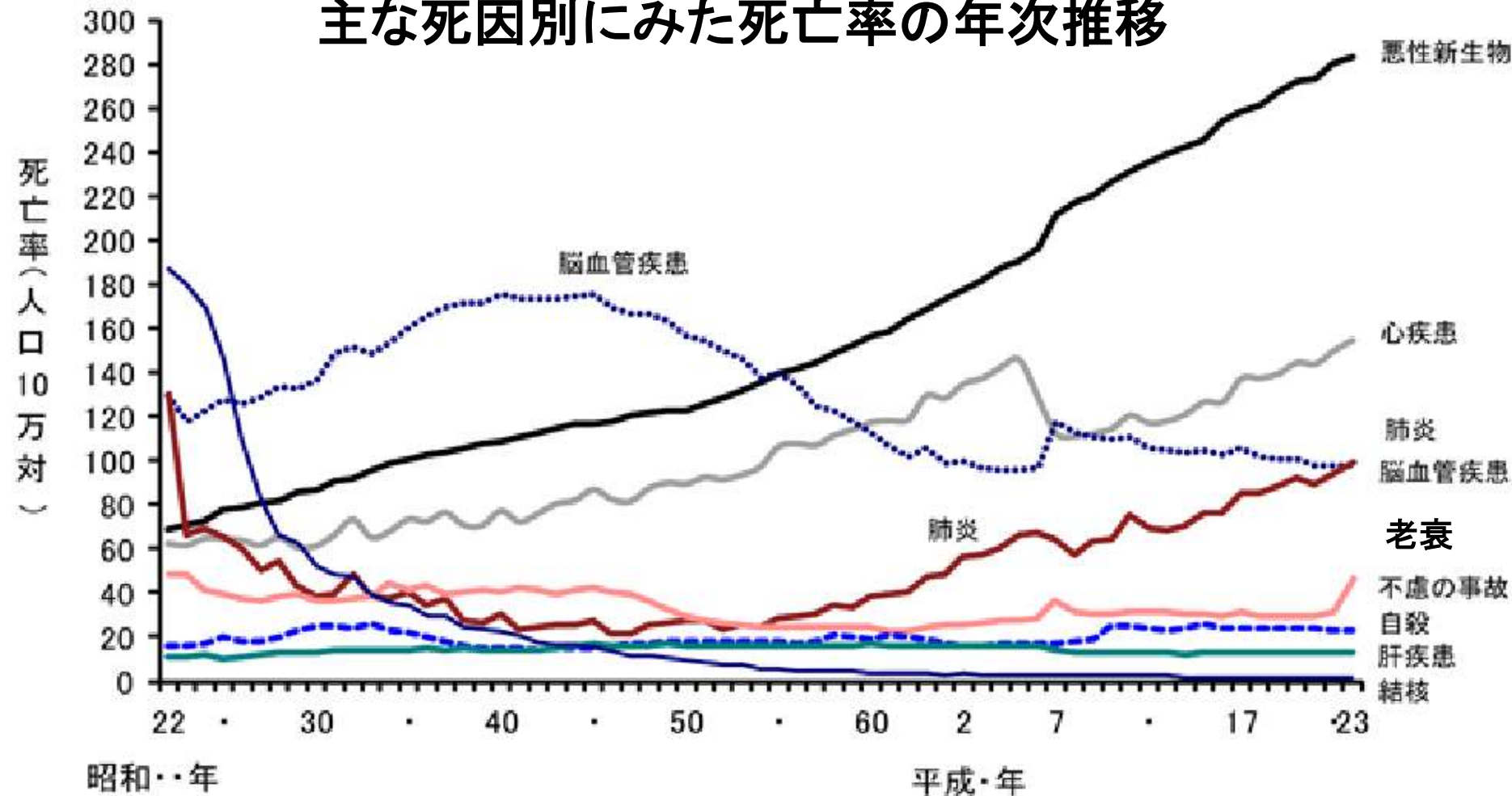


生活習慣の関与

循環器疾患死=27%

腎不全の半分を加えて

主な死因別にみた死亡率の年次推移



注:1) ()内の数字は死因順位を示す。

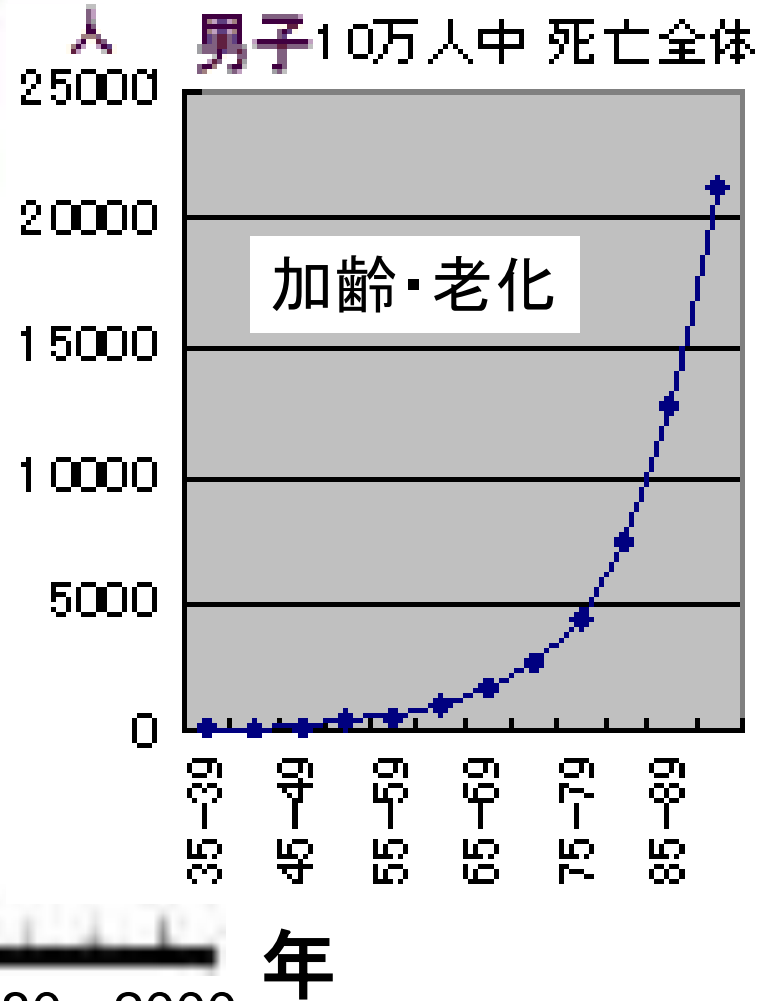
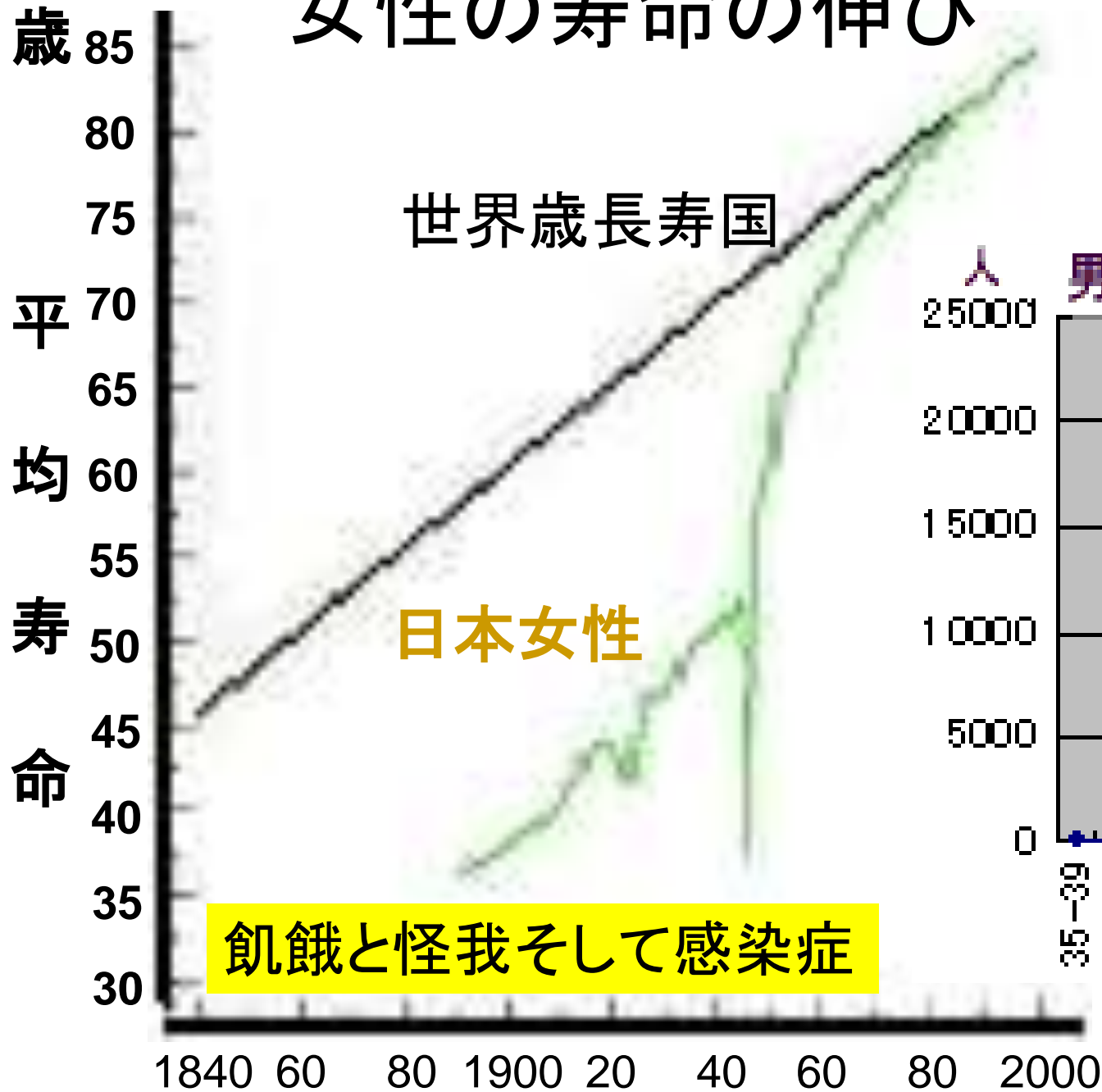
2) 女の9位は「大動脈瘤及び解離」で死亡数は7385、死亡率は11.4である。

3) 女の10位は「糖尿病」で死亡数は6915、死亡率は10.7である。

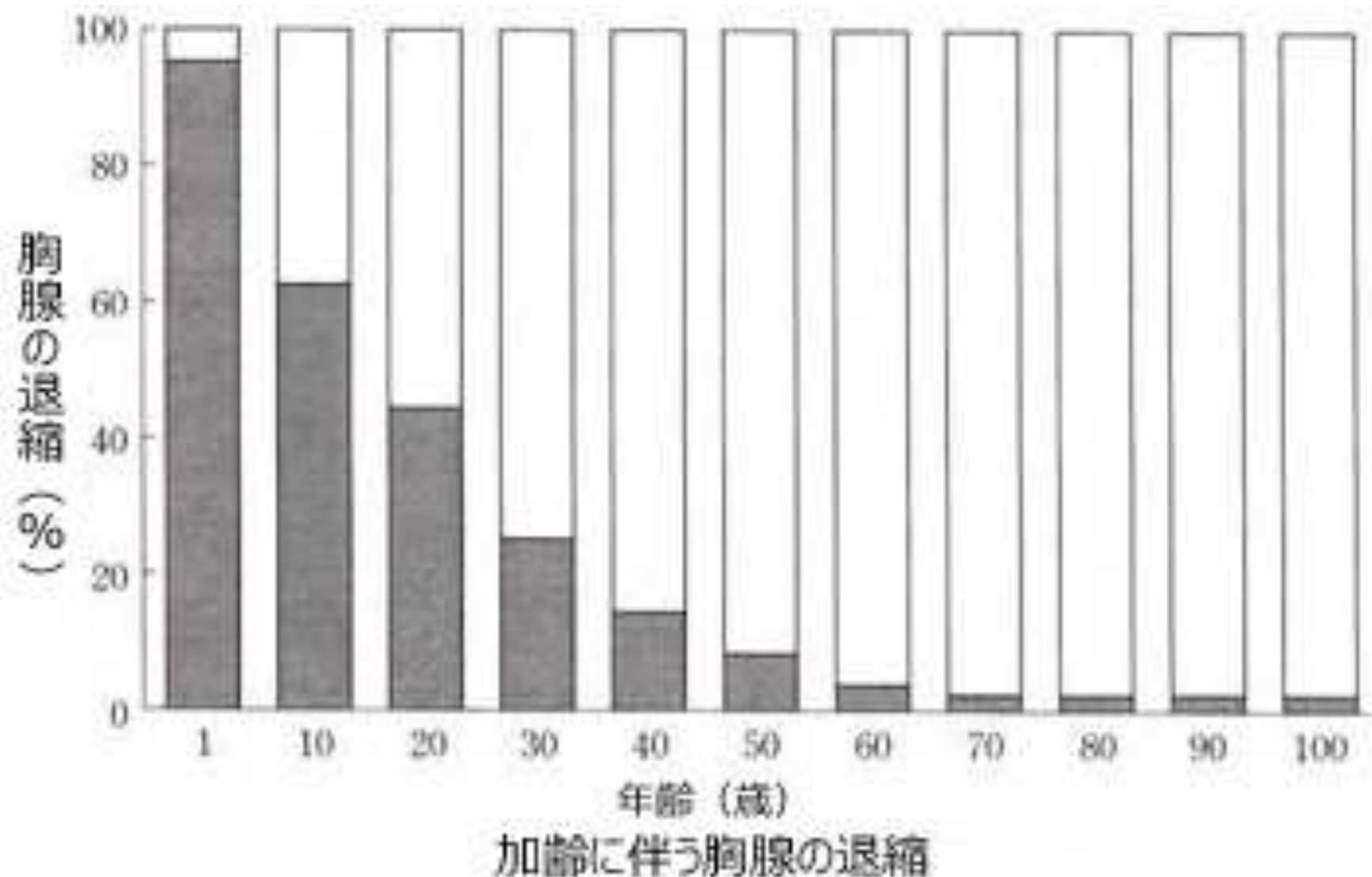
4) 「結核」は死亡数が2162、死亡率は1.7で第25位となっている。

5) 「熱中症」は死亡数が942、死亡率は0.7である。

女性の寿命の伸び



加齢によるがん、自己免疫疾患に関与



疾患、疾病、病気、やまい

- 患者が感じる不快感、痛み、脱力感などの**症状**と客観的な**臨床病像**（原因、徴候、経過、予後）と示される、異常な機能的・器質的変化をいう。
- 個体あるいは身体の一部が、何かの原因に対して起こす生体反応の総和（病的反応も含めて）ともいえる。＜作用と反作用＞

生物の全身または一部分に生理状態の異常を来し、正常の機能が営めず、また諸種の苦痛を訴える現象。

『広辞苑』

疾患、疾病、病気、やまい

- 原因別分類

- 遺伝子異常、代謝異常、循環障害、変性、免疫、感染症、腫瘍など

- 器官系(臓器)別分類

- 循環器、呼吸器、消化器、血液・リンパ、内分泌、泌尿器、生殖器、骨、軟部組織(筋肉、関節、脂肪組織等)、神経・感覚器など

- 病理学：病気の原因と成り立ち、進展、帰結に至る、形態学的、機能的変化を解明する医学。

病理学 (『シンプル病理学』、南江堂)

病理学総論

- 第1章 病理学とは何か
- 第2章 細胞傷害と細胞増殖
- 第3章 組織、細胞の修復と再生
- 第4章 循環障害**
- 第5章 炎症
- 第6章 感染症
- 第7章 免疫機構の異常
- 第8章 腫瘍**
- 第9章 遺伝と先天異常
- 第10章 代謝異常**
- 第11章 老化**

病理学各論; 器官系

第12章 循環器

- 第13章 呼吸器
- 第14章 消化器
- 第15章 内分泌系
- 第16章 造血系
- 第17章 泌尿器系
- 第18章 生殖器
- 第19章 運動器
- 第20章 皮膚
- 第21章 小児病理
- 第22章 脳・神経系
- 第23章 病理組織細胞診断

病気の原因(病因)

- 内因(遺伝的・先天的なものに関連)
 1. 一般的素因
 2. 個人的素因(体質)
- 外因(後天的なものに関連)
 1. 栄養障害(栄養素の過剰摂取や摂取不足など)
 2. 物理的因子(機械的因子、気圧、温度、音波、電気、紫外線、放射線など)
 3. 化学的因子・無生物因子(腐食剤、金属性毒物、有毒ガス、有機溶媒、薬剤など)
 4. 生物因子(寄生虫、原虫、細菌、ウイルス、プリオン蛋白など)
 5. 社会的要因(人間関係、社会階層など)

素因； 素質、体質

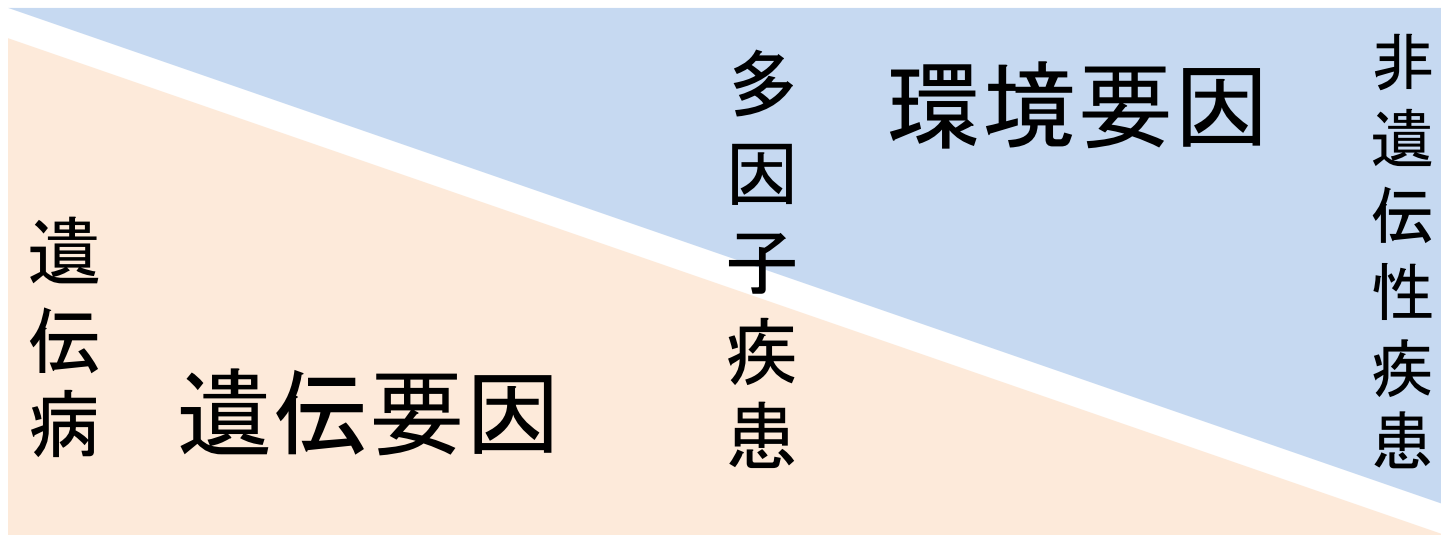
特定の病気にかかりやすい性質や状態のこと。

1. 遺伝的素因
2. 器官素因
3. 性素因
4. 年齢素因
5. 民族素因

素質: 抵抗が低下した結果、素因が高まり、日常の刺激によっても病変が起こりやすい状態。

体質: 特定の異常状態になりやすい個人の傾向。遺伝的、後天的個人の身体的、精神的および機能的特性の総和。

病気の遺伝要因と環境要因



血友病
筋ジストロフィー
ハンチントン病

家族性腫瘍

糖尿病
高血圧症
心疾患
脳卒中
肥満

散発性がん

外傷
中毒

HIV、
マラリア

現代学問論 「からだ、病気、薬」

—薬理学者から新入生への伝言

第2回：病気はどうしておきてくるのか

- 疾患、病理学
 - 病気の遺伝要因と環境要因
- 肥満
- 発がん
 - 家族性(遺伝性)腫瘍、アンジェリーナ・ジョリー
- 循環器疾患、脳卒中、心臓病

20150609 火曜5講時教室:A401(川内北キャンパスA棟4階)

医学系研究科・分子薬理学分野 柳澤輝行



Science

7 February 2003

Vol. 299 No. 5606
Pages 765-960 530

Obesity



米国成人3人に1人 肥満
深刻 もうひとつの「戦争」
「1日30分運動を」大統領が
呼びかけ

021102sankei

7 February 2003

ヒト内臓脂肪細胞

Fat cells from the human abdomen. A scanning electron micrograph (SEM; magnification 88) shows human adipocytes covered by strands of connective tissue. This special issue tackles the problem of obesity and its daunting challenges, exploring how science can contribute to the solution. 845

[Photo: S. Nishinaga, Photo Researchers]

ボツシュ: 大食の罪

ファブリ世界名画集8





一卵性双生児の2人で580kg。体型が似ていることに注目。

イラストレイテッド生化学 Figure 26.6

＜肥満をおこす遺伝子群の候補＞

摂取カロリー

食欲調節・摂食行動に関連する遺伝子

消費エネルギー

基礎代謝、活動代謝に関連する遺伝子

摂取カロリー > 消費エネルギー

+

= 肥満

環境因子

脂肪分と肥満

私達は脂肪分の多い食物を好み、食べ過ぎて肥満を嘆く。脂は、月(=肉)に旨(人の口にうまい、こってりした)を組み合わせた字だ。いつも飢えて食物を求めている動物は、すぐカロリーになり脂として貯えられる脂肪分を、とにかく欲する。食べ物が溢れている現代社会でも、人はその衝動から逃れられない。

寒冷地ほど、熱が必要になり、脂肪分を好むようになる。日本から行くと一気に身が引き締まる。(シベリア・ダイエットツアーはいかが？)

肥満、糖尿病、 低身体活動、低代謝活動、低体温



OB/OB



ob/ob

The **obesity syndrome** of ob/ob mice results from lack of **レプチン leptin**, a hormone released by fat cells that acts in the brain to suppress feeding and stimulate metabolism.

C57BL/6J mice with a mutation in the obese (*ob*) gene are obese, diabetic, and exhibit reduced activity, metabolism, and body temperature.

Science 1995 Jul 28;269(5223):540

視床下部

レプチン
レセプター

レセプター以降に
シグナルが伝わる

脳由来神経栄
養因子(Bdnf)遺
伝子の変異
Nature Med. 2012

食欲中枢

褐色
脂肪細胞

食欲抑制

エネルギー
消費増大

体重減少

レプチン分泌増加

脂肪細胞増加

肥満＝脂肪細胞の過剰蓄積

レプチン分泌増加

肥満者の95%は高レプチン血症

レプチン抵抗性の原因

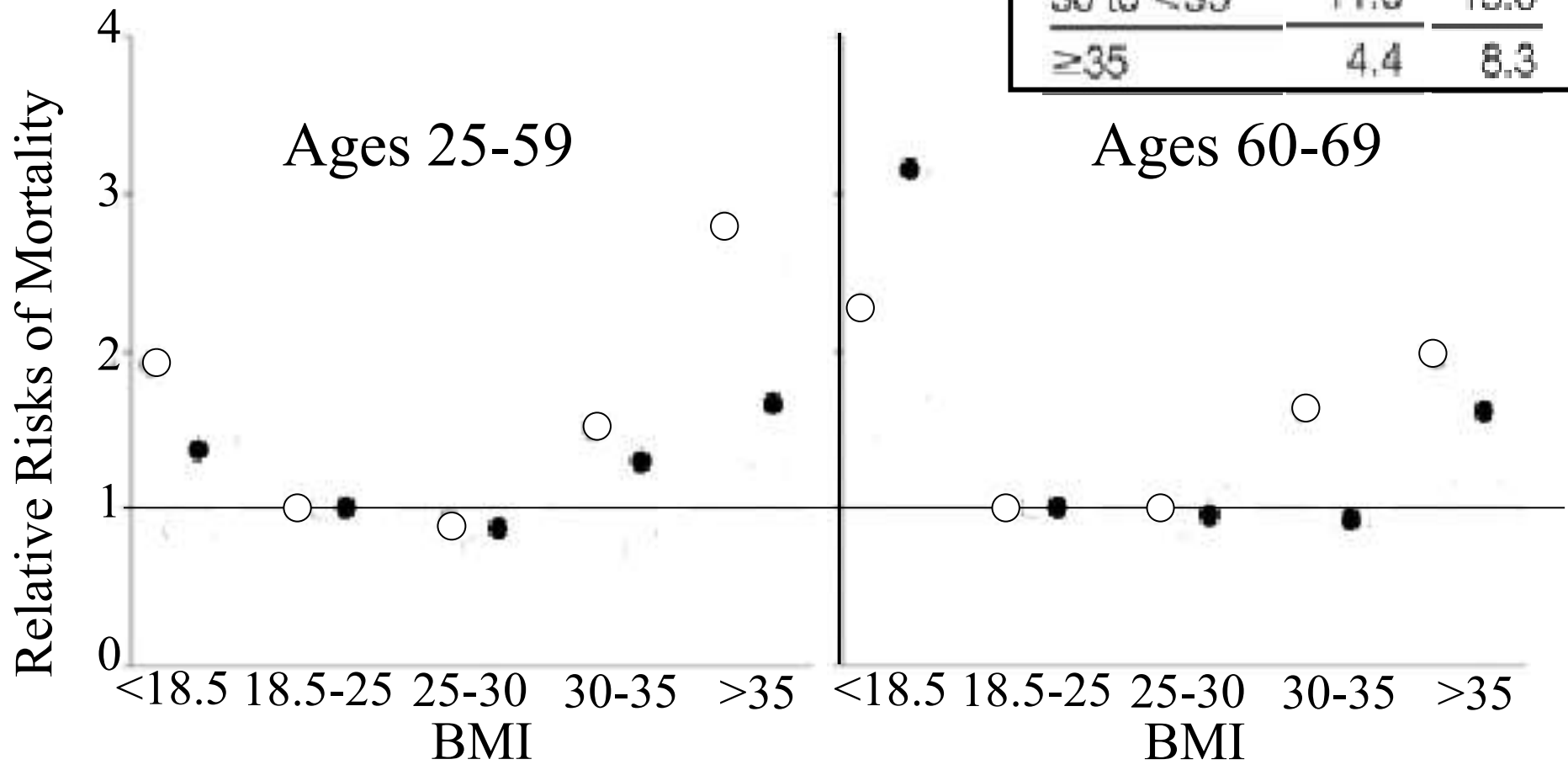
血中レプチン・バインディング・タンパクの異常
脳血液関門の輸送障害
レプチンレセプターの異常
レセプター以降のシグナル伝達の異常

✕レプチンの飽食シグナルが伝わらない! → 肥満のまま

食欲抑制 & エネルギー消費増大

**肥満のインパクト
(2005, JAMA)
obesity paradox**

Prevalence of BMI level, %	○ 1971-75	● 1988-94
<18.5	3.0	2.2
18.5 to <25	46.9	40.7
25 to <30	34.1	33.8
30 to <35	11.6	15.0
≥35	4.4	8.3



The reference category with relative risk 1.0 is BMI 18 to <25.

現代学問論 「からだ、病気、薬」

—薬理学者から新入生への伝言

第2回：病気はどうしておきてくるのか

- 疾患、病理学
 - 病気の遺伝要因と環境要因
- 肥満
- 発がん
 - 家族性(遺伝性)腫瘍、アンジェリーナ・ジョリー
- 循環器疾患、脳卒中、心臓病

20150609 火曜5講時教室:A401(川内北キャンパスA棟4階)

医学系研究科・分子薬理学分野 柳澤輝行



発がん

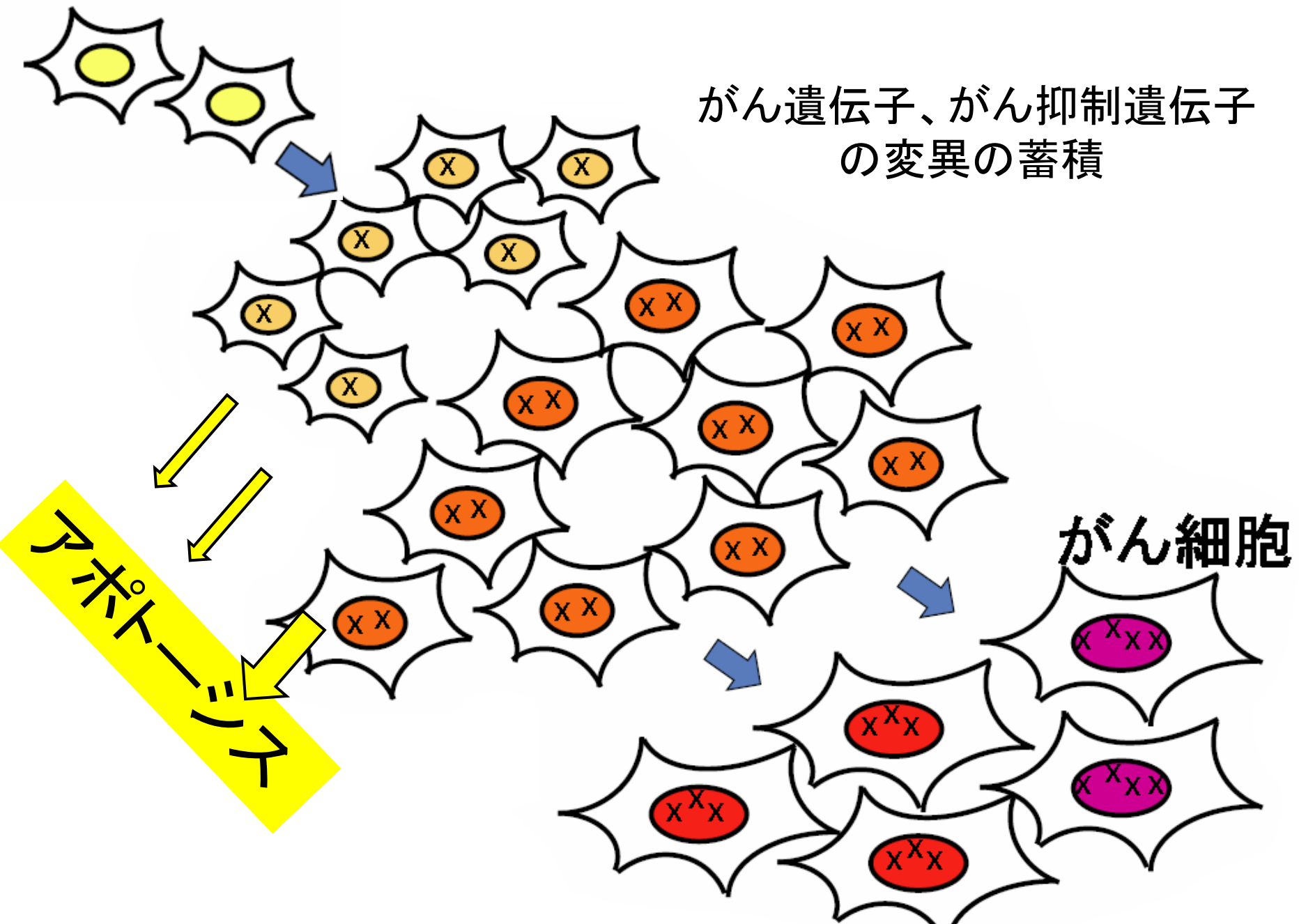
- 突然変異の蓄積によるがん細胞の発生
- 発がん機序と防御機構との相互作用
- 千葉奈津子: ゲノムの不安定性による発がん
- <http://hdl.handle.net/10097/59956>

- <http://time.com/3450368/the-angelina-effect/>
May 27、2013
- http://www.huffingtonpost.jp/2015/03/24/angelina-jolie-ovaries-surgery_n_6930200.html

正常細胞

遺伝子変異の蓄積→がんの発生→がんの浸潤、転移

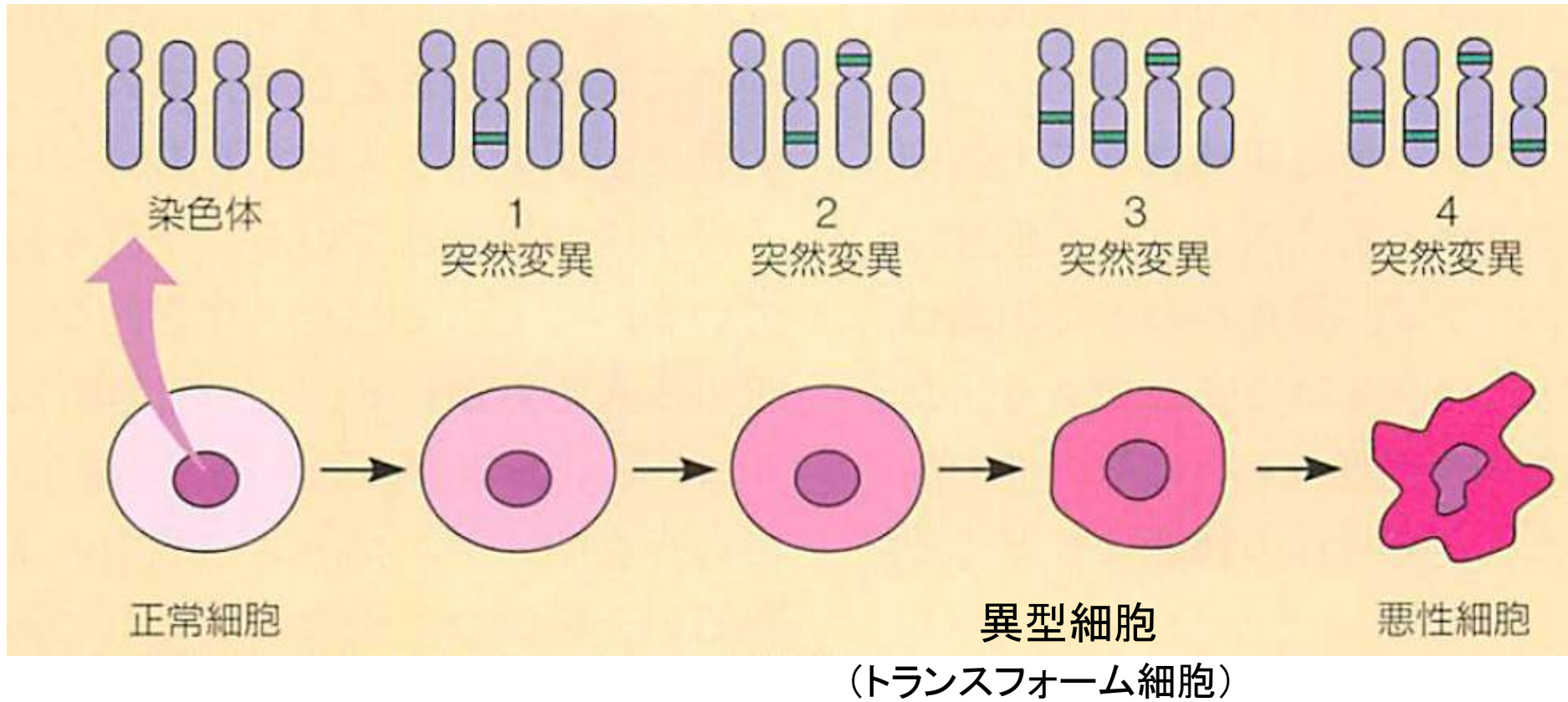
がん遺伝子、がん抑制遺伝子の
変異の蓄積



がん細胞

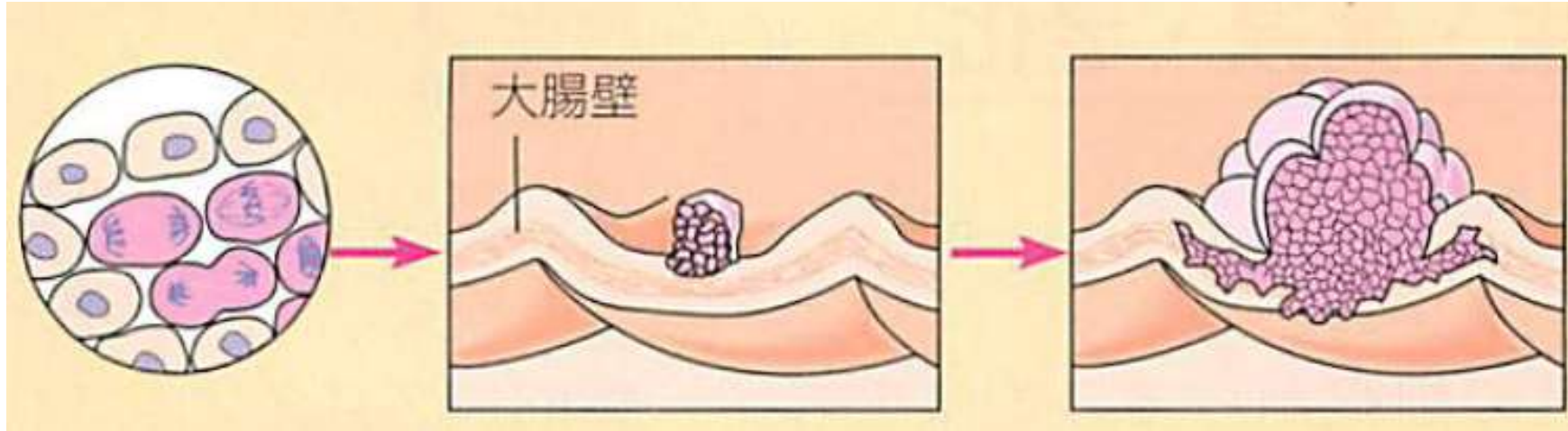
アポトーシス

突然変異の蓄積によるがん細胞の発生



トランスフォーム細胞: 培養中に起こった遺伝子の変化のため, 細胞形態の変化, 遊走および増殖の接触阻止からの開放, 無限増殖能の獲得など, 腫瘍細胞類似の性質を示すようになった動物細胞のこと。腫瘍ウイルス, 発がん性物質, X線を作用させたり, がん遺伝子を導入することにより樹立できる。

典型的な大腸がんの段階的発生



細胞の変化

細胞分裂の増加

ポリープ(乳頭腫)の成長

悪性腫瘍(がん)の成長

DNAの変化

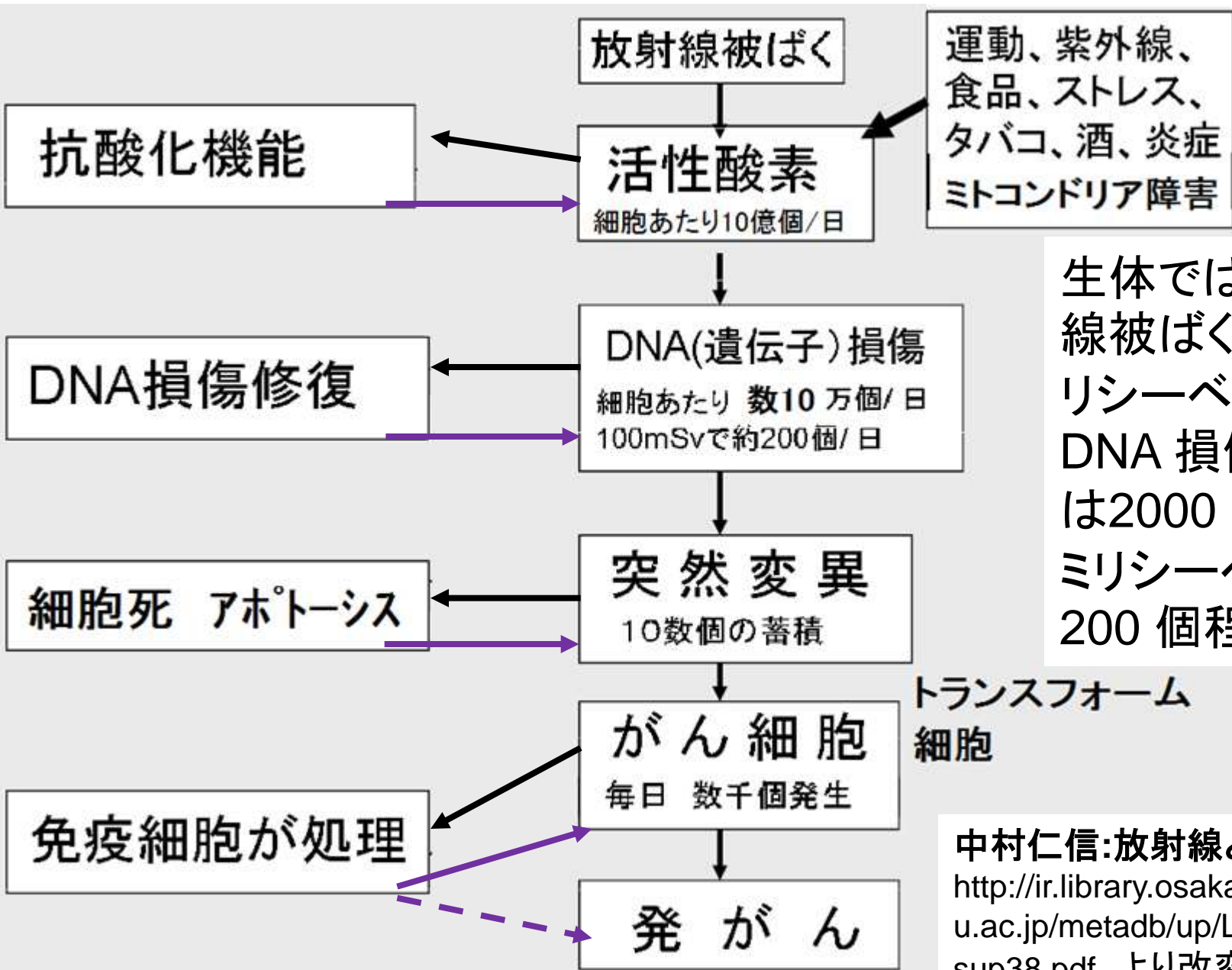
オンコジーン
(がん遺伝子)の活性化

がん抑制遺伝子の不活化

2つ目のがん抑制遺伝子の不活化

人の体内では1日に約1兆個の細胞が生まれ変わり、そのうち5千個前後が、がん化(トランスフォーム細胞化)するといわれる。

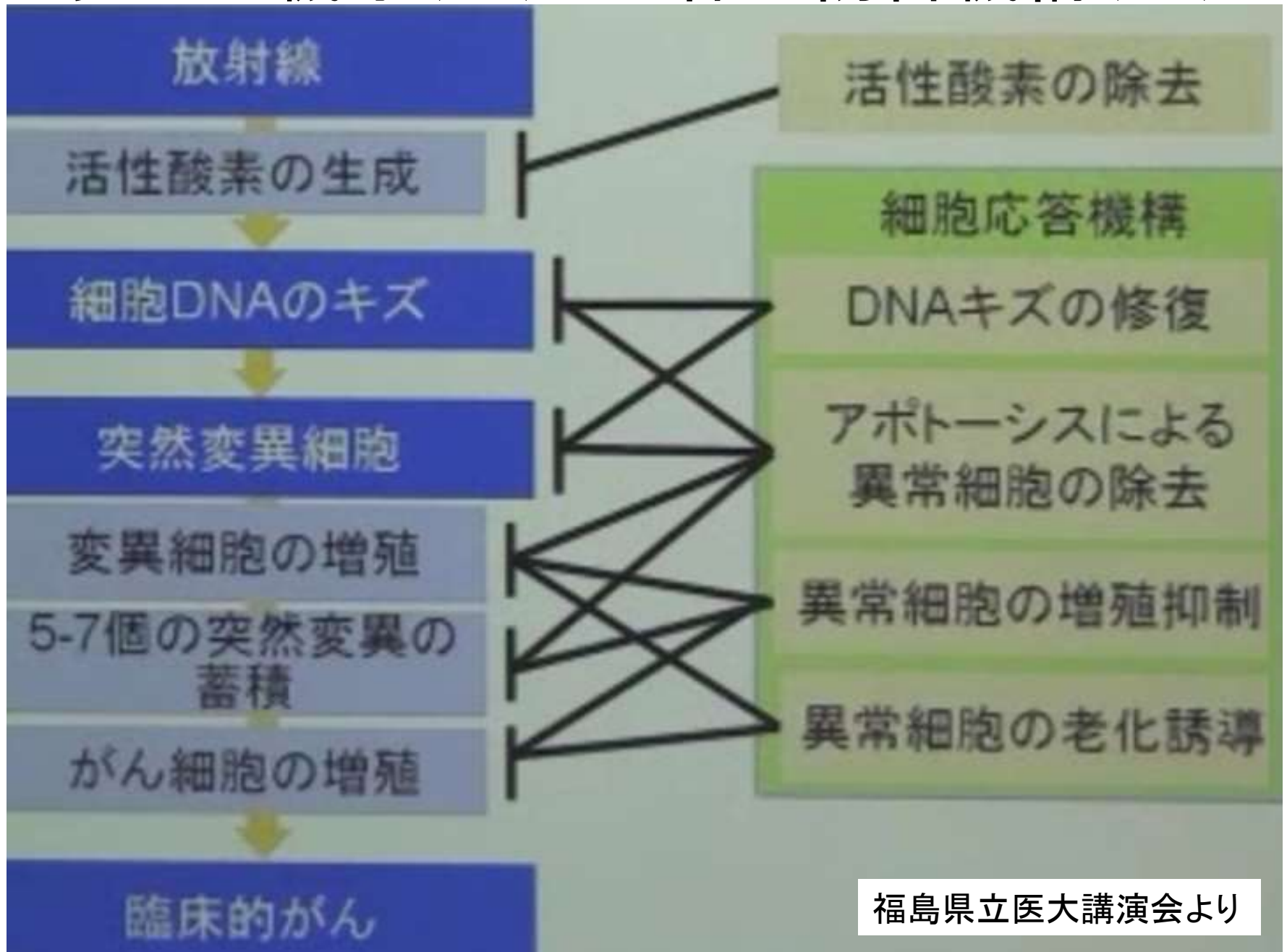
発がん機序と防御機構との相互作用



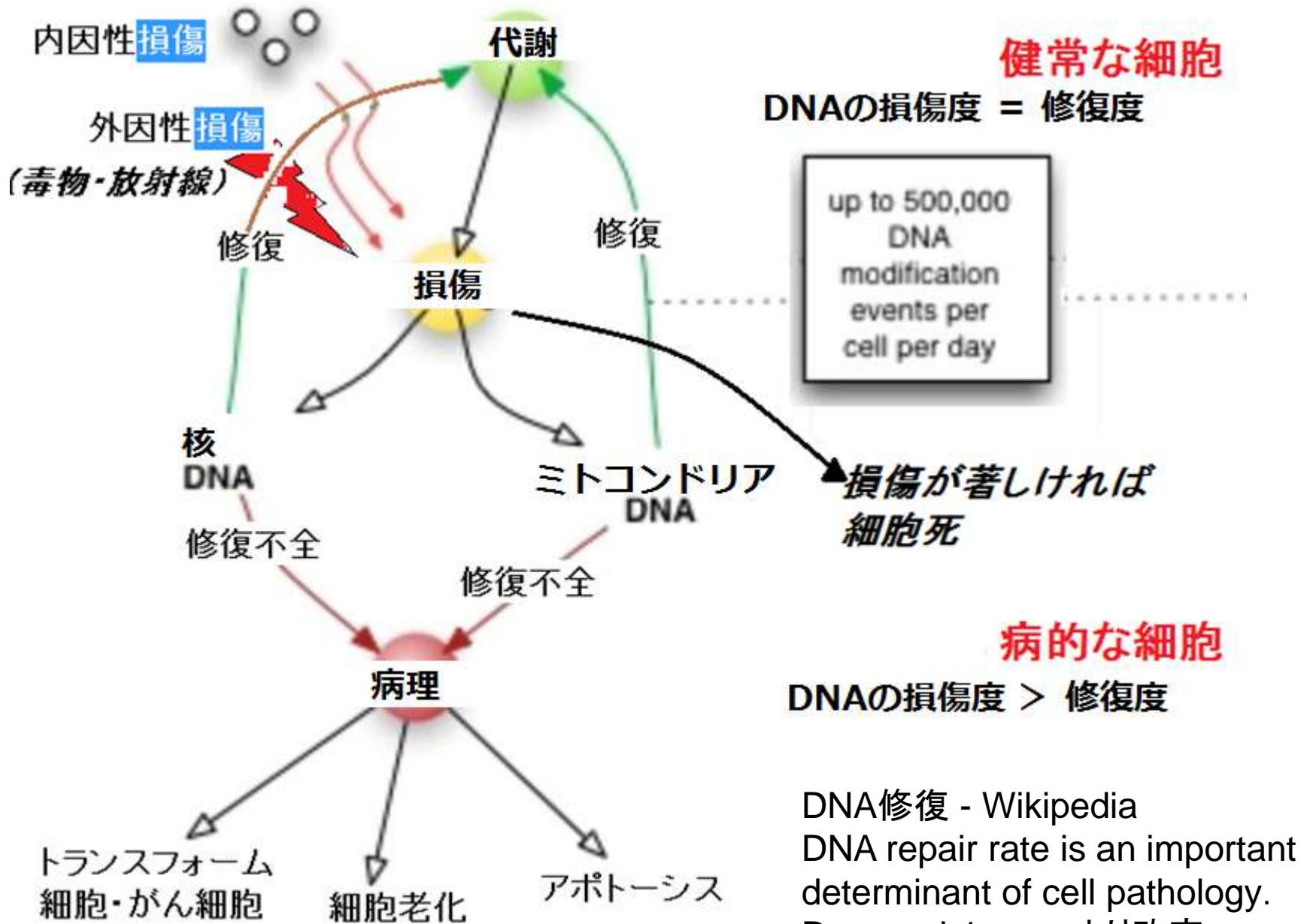
生体では、放射線被ばく1000ミリシーベルトでDNA損傷の数は2000個、100ミリシーベルトで200個程度です。

中村仁信:放射線と発がん
http://ir.library.osaka-u.ac.jp/metadb/up/LIBGAN/ocrf_sup38.pdf より改変

発がん機序(左)と生体の防御機構(右)

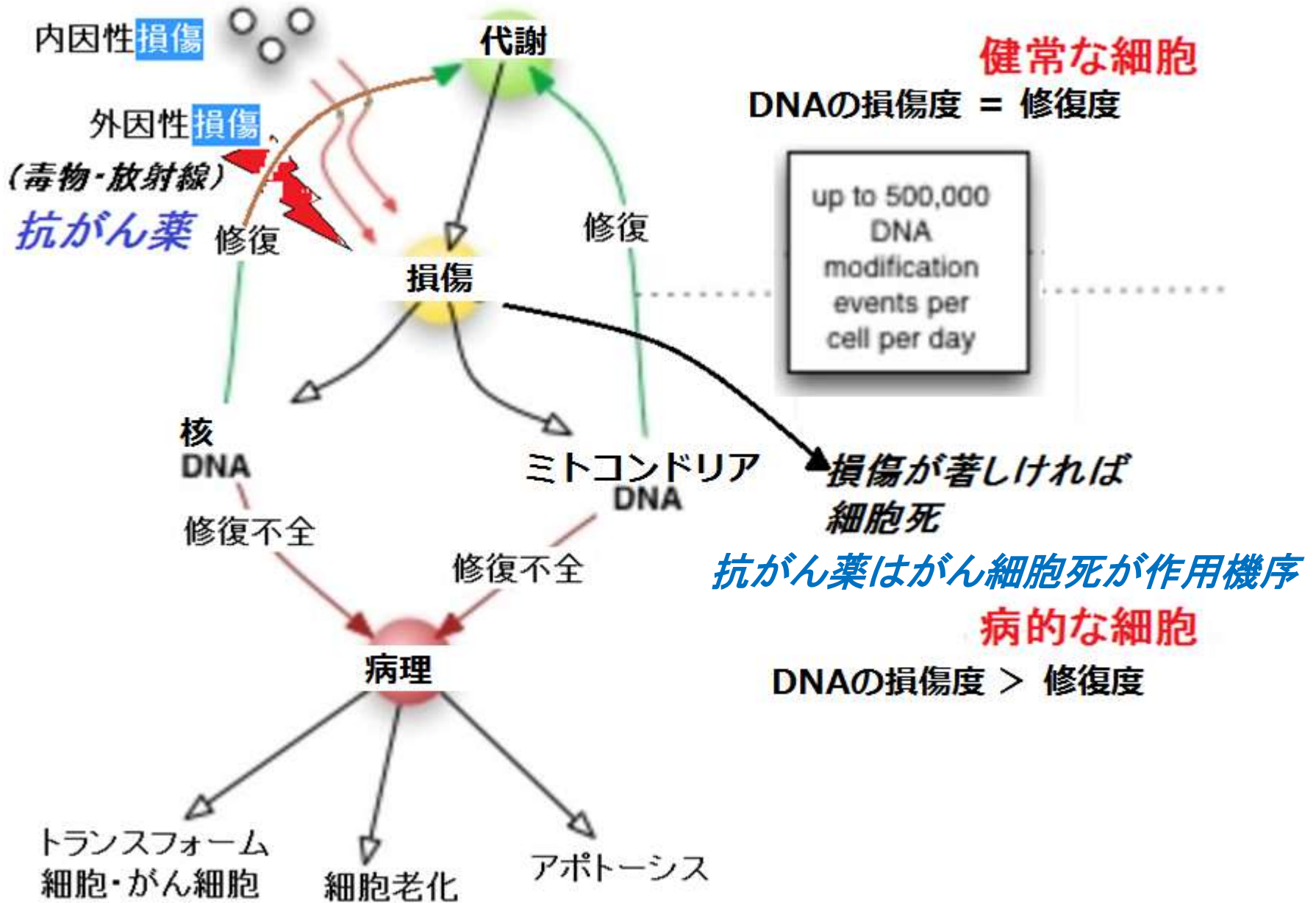


DNA修復とその不全



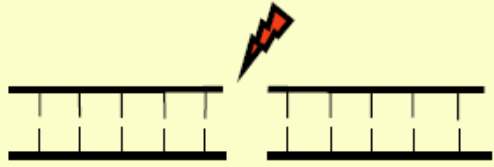
DNA修復 - Wikipedia
DNA repair rate is an important determinant of cell pathology.
Dnarepair1.png より改変

がん治療はDNAをターゲットに



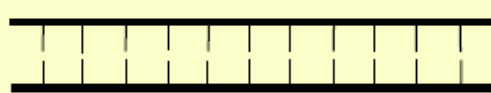
ゲノムの不安定性による発がん

DNA損傷



DNA切断など

DNA修復完了



~~DNA修復~~

遺伝子変異の蓄積

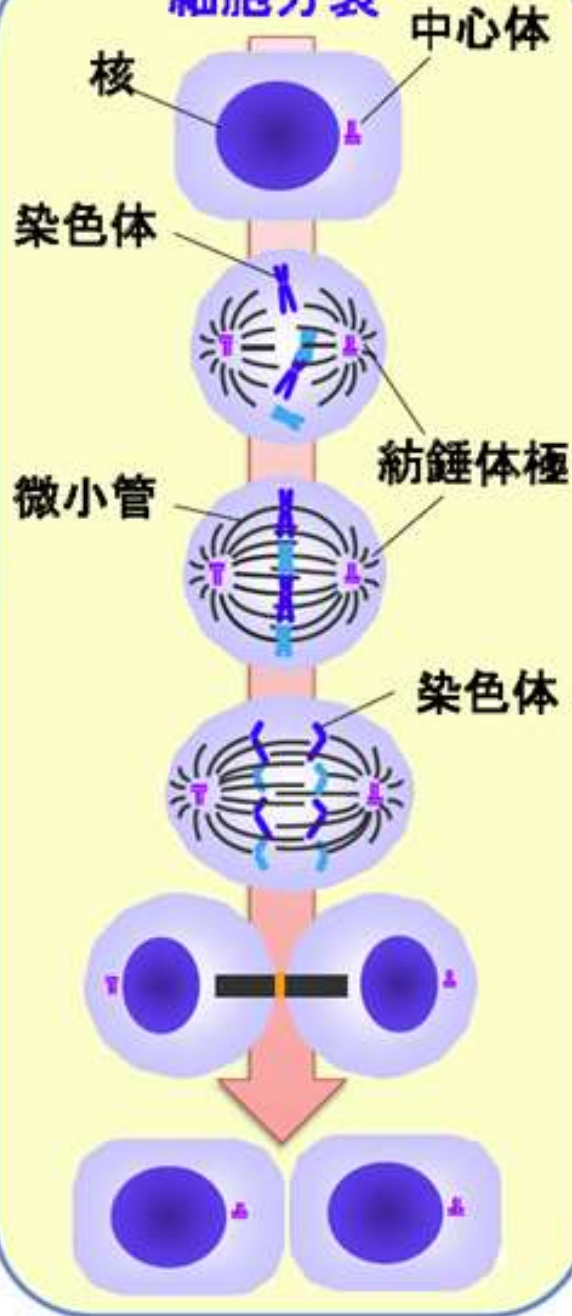
発がん

~~細胞分裂での
染色体分配制御~~

染色体分配の異常

染色体の欠失、過剰

細胞分裂

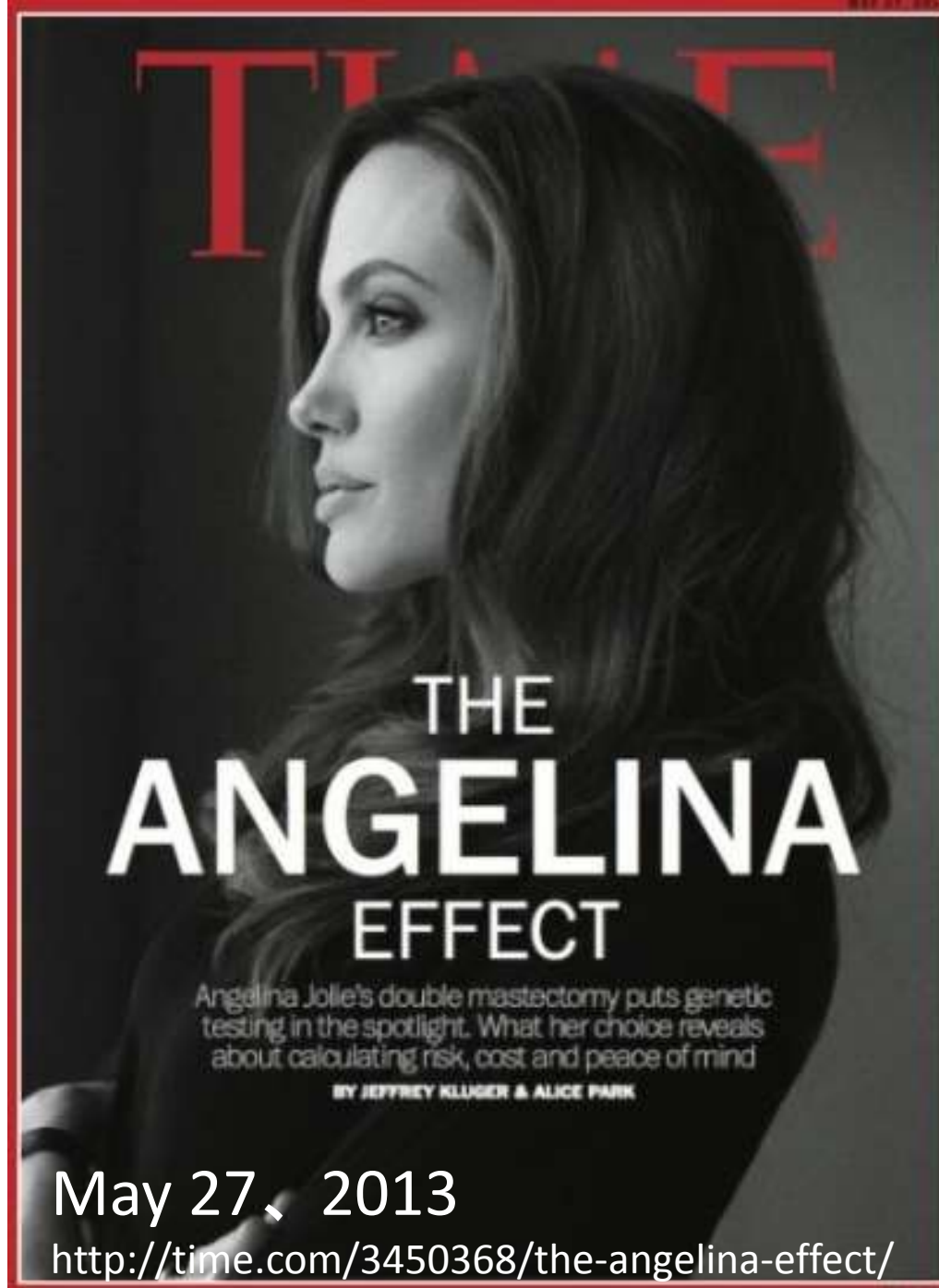


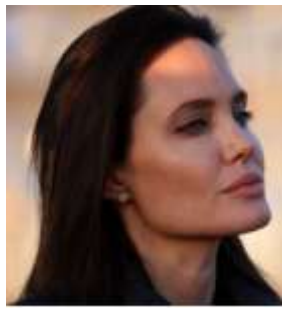
家族性(遺伝性)腫瘍

BRCA1 (breast cancer susceptibility gene 1) の遺伝子突然変異

遺伝子修復と細胞分裂
(染色体配列)に関与する
遺伝子

彼女は母親、祖母、そして叔母を、がんで亡くしている。





ジョリーさん、卵巣摘出を告白 「簡単なことではなかった」

- 2013年、乳がん予防のための両乳房切除手術を受けている。遺伝子検査で、乳がんになる確率が87%だと分かったの予防手術だった。
- 2015年3月24日、腹腔鏡下両側卵管卵巣摘除術。がんの兆候となりうる炎症マーカーが見つかった後の予防手術。
- 摘出卵巣の1つから小さな**良性腫瘍**が見つかったが、どの組織にもがんの兆候は無かった。

家族性(遺伝性)腫瘍

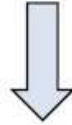
乳がん

5~7%
遺伝性

BRCA1
BRCA2

ATM
CHK2
PTEN
p53
etc.

25% (Lorenzo et al. Human Genetics 2013)



Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome (HBOC) 遺伝性乳がん・卵巣がん症候群



散发性

HBOCのがんの発症リスク

乳がん

一般集団
日本人女性

7%
(1/14人)

乳がん
家族歴あり

14~28%

遺伝性乳がん・卵巣がん症候群
(BRCA1/2遺伝子変異あり)

50~80%

対側乳がん

40%

卵巣がん

BRCA1変異 40~50%

BRCA2変異 20%

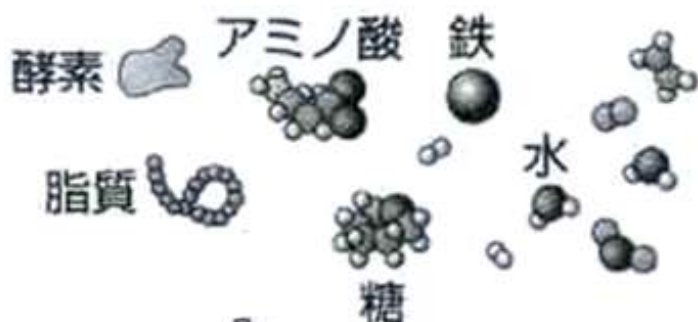
発がんリスクと生体の7階層

①生体分子

核酸
XXXXXXXXXX

DNA RNA タンパク質

DNAの損傷、修復機構



生体の防御機構



②細胞小器官



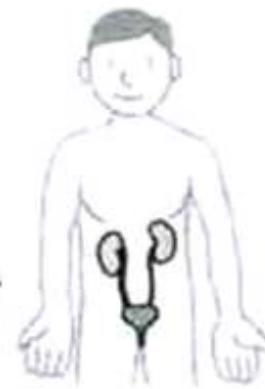
③細胞



④組織



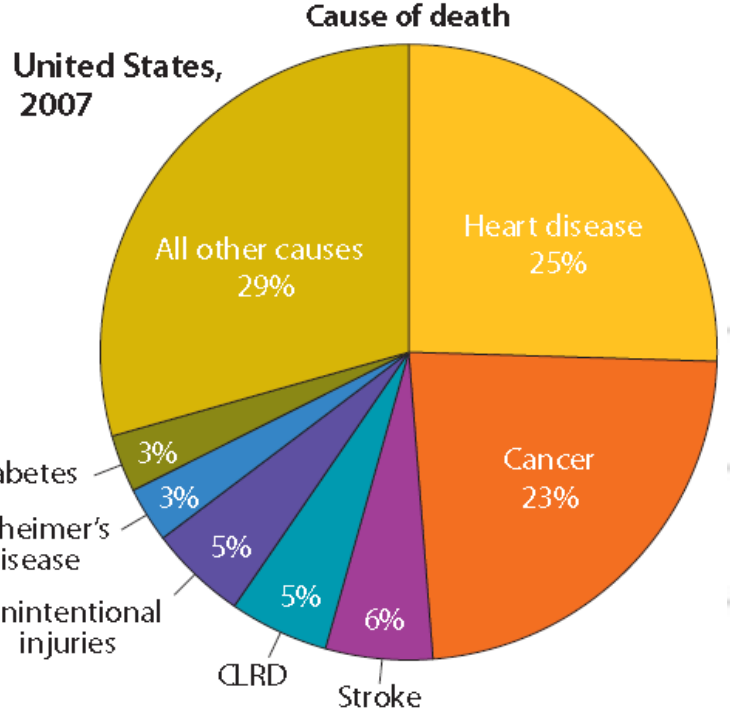
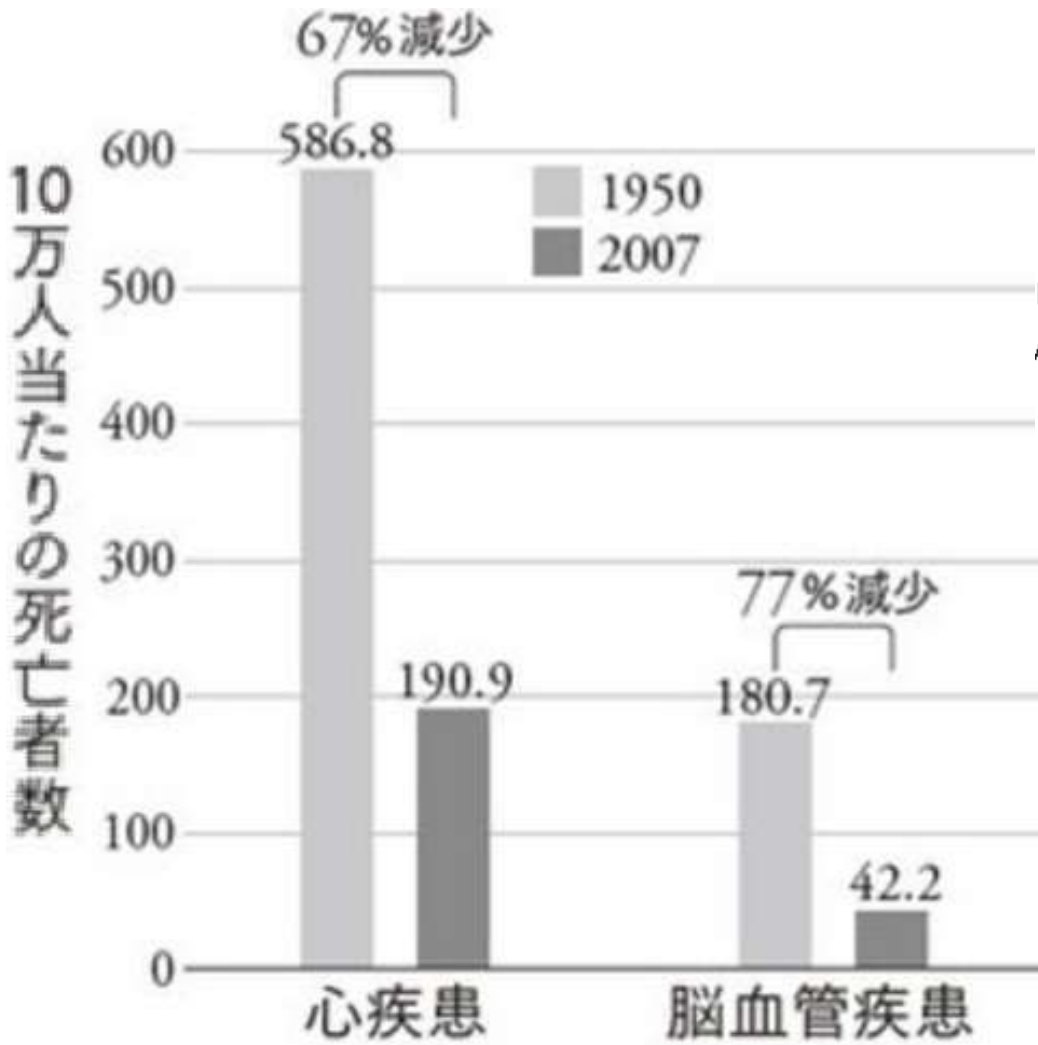
⑤器官



⑥器官系



2000年時点の米国標準人口に年齢調整済み



米国における死因の比率の変化

『ジエンド・オブ・イルネス』より

現代学問論 「からだ、病気、薬」

—薬理学者から新入生への伝言

第2回：病気はどうしておきてくるのか

- 疾患、病理学
 - 病気の遺伝要因と環境要因
- 肥満
- 発がん
 - 家族性(遺伝性)腫瘍、アンジェリーナ・ジョリー
- 循環器疾患、脳卒中、心臓病
 - 人体(特に心臓と血管)と薬の効き方
 - 高血圧と脳卒中
 - 心不全
 - 虚血性心疾患



人体(特に心臓と血管)と薬の効き方 (循環器治療薬入門)

『新薬理学入門』

- 抗**高血圧**薬(**高血圧**治療薬) 4章
- **狭心症**治療薬(;**心筋梗塞**) 4章
- **心不全**治療薬(**急性・慢性心不全**) 4章
- 抗**不整脈**薬 4章
- 利尿薬(**浮腫、うっ血**;高血圧) 5章
- **血栓症・出血**治療薬 8章
- **脂質異常症**治療薬(**動脈硬化症**) 9章

東北大学機関リポジトリTOURにPDFファイルあります。



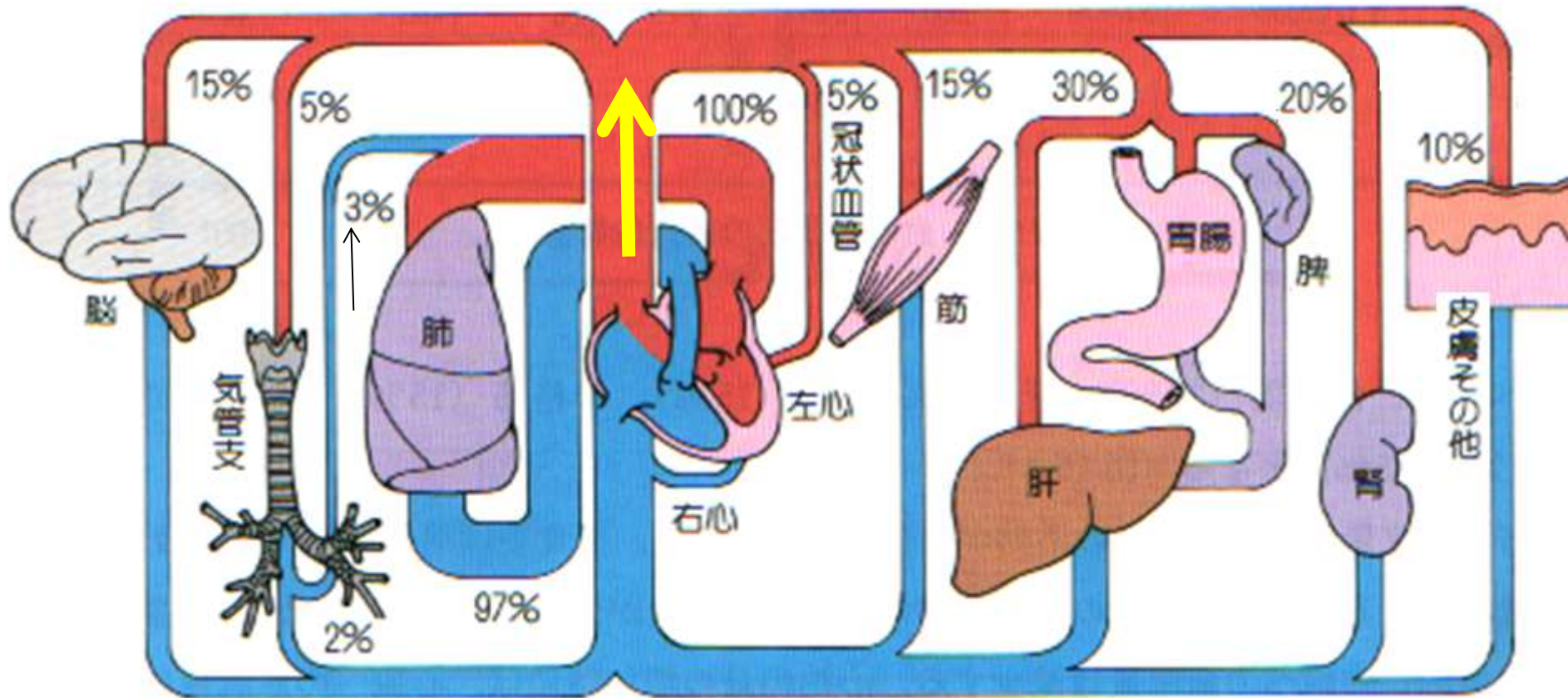
循環器治療薬のターゲット

- 血管(内皮細胞、平滑筋)
- 心臓(電氣的・機械的活動)
変時・変伝導・変力作用;冠動脈
- 腎臓(体液量;内分泌系)
- 血液(体液量;凝固因子・血小板)
- 神経系・内分泌系・オートコイド・免疫系

「血管年齢」:人は血管とともに老いる。(シデナム)

A man is as old as his arteries. Sydenhan T.

(1624-89) 英国のヒポクラテス、ジョン・ロックの友人



全身各臓器への血流量の割合(安静時、約5L/分)。左心から拍出された動脈血は全身に分配される。各臓器への血流量は運動や食事で変化する。

われわれの体の中に川がある。

心拍出量

$$70 \text{ mL/拍} \times 70 \text{ 拍/分} = 4.9 \text{ L/min}$$

容量

細静脈

心臓

中枢神経系-
交感神経系

心拍出量

$$\begin{aligned} & \text{血圧 (V)} \\ & \parallel \\ & \text{心拍出量 (I)} \\ & \times \\ & \text{総末梢抵抗 (R)} \end{aligned}$$

抵抗

細動脈

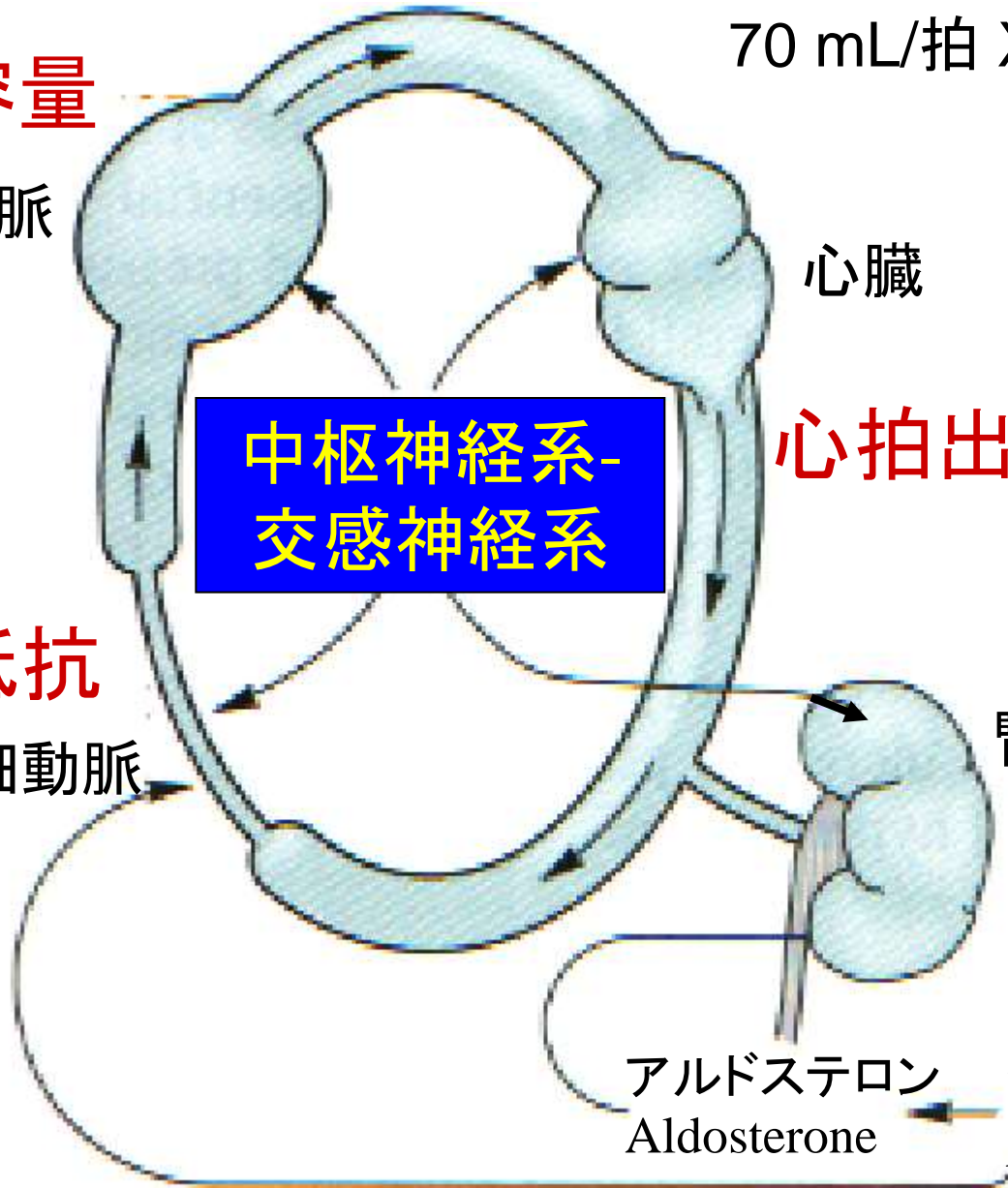
腎臓

血液量

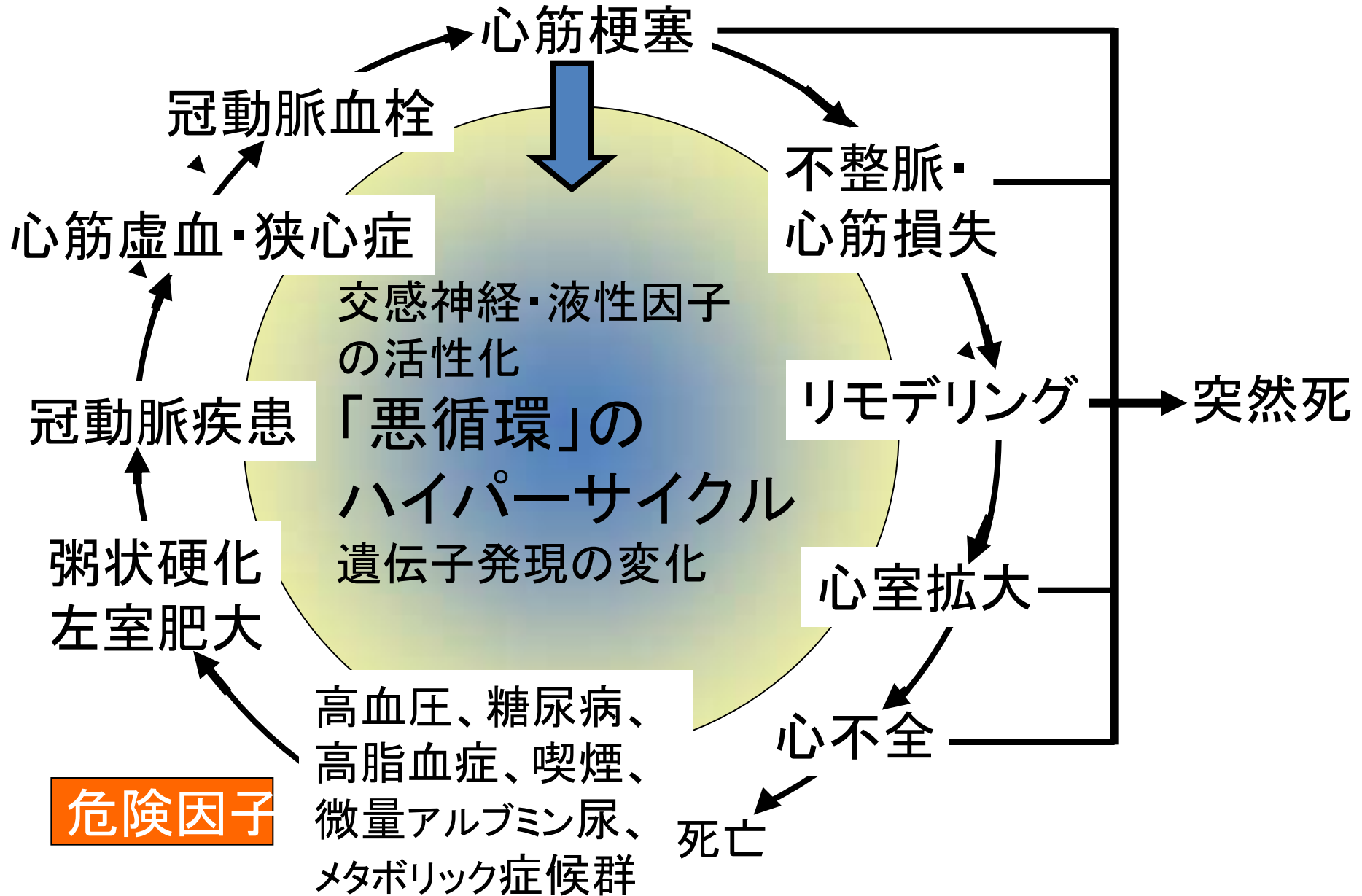
レニンRenin

アルドステロン
Aldosterone

アンジオテンシン
Angiotensin I → II



心血管疾患の連続性



患者の予後を改善し医療費抑制のためにも、患者の生活行動にも介入する疾患管理 disease management が求められる。

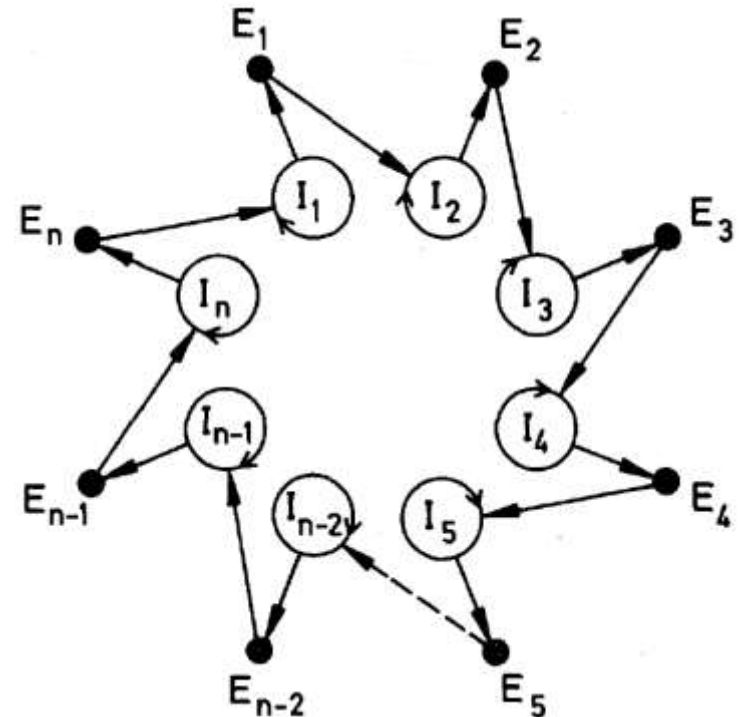
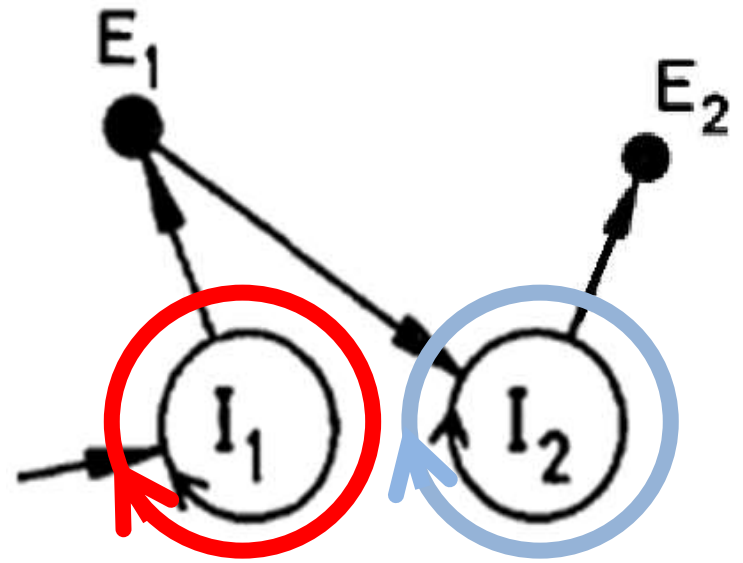
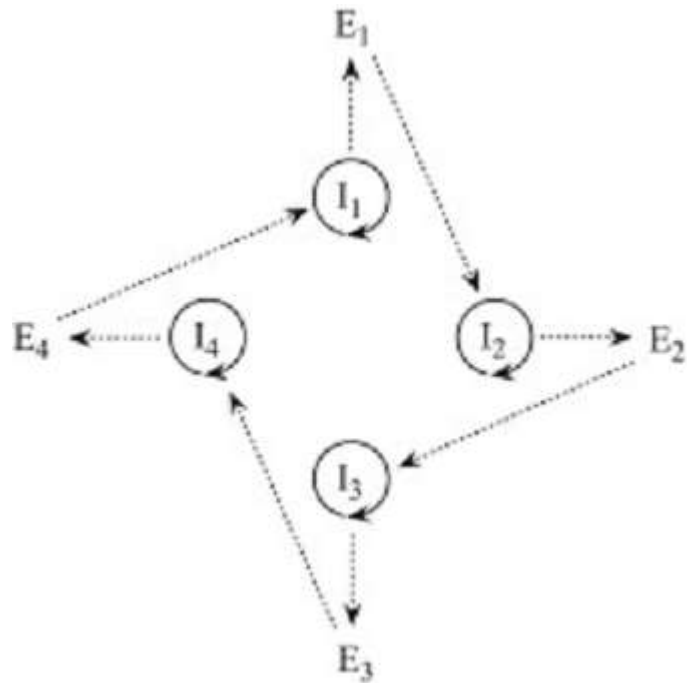
生活習慣病のうち、食事・運動習慣に起因する4疾患（高血圧・2型糖尿病・肥満・脂質異常症）は、虚血性心疾患、脳卒中、慢性腎臓病（CKD）の危険因子であり、それらの疾患の一次・二次予防のためには栄養・運動処方、禁煙を基盤とした薬物治療が重要である。

図では心筋梗塞を強調しているが、危険因子から心不全まですべての段階で、交感神経・液性因子の活性化により**悪循環のハイパーサイクル**が進行する。ハイパーサイクルとは、花と昆虫の共進化のように互いに影響しあう系がそれぞれ別個に確立してから組み合わさるのではなく、相互依存と促進の関係で発展する複合サイクルのことである。悪循環に関与する液性因子としてはRAA系、ET-1、種々のオートコイドやサイトカインがある（図2-16参照）。生体には心筋保護効果につながる神経（副交感神経）・液性因子（ANP, BNP, NO, PGI₂など）もある。

ハイパーサイクルによるそれぞれのステップにおけるリモデリングが一方的に進むだけではなく、リモデリングが逆に進むリバーシリモデリングが期待できる治療薬もある（例、スタチン系薬物による動脈硬化の退縮、Ca拮抗薬による肥厚中膜の退縮、β遮断薬、ACE阻害薬、ARB、アルドステロン拮抗薬などによる心肥大の退縮）。

メタボリックシンドローム（内臓脂肪症候群）は肥満を背景に、血圧高値、脂質異常、耐糖能障害からなる複合疾患概念である。メタボリックシンドロームは高血圧や糖尿病などの診断が確立する前から診断され、高血圧、糖尿病やCKDの発症自体や心血管疾患の発症リスクになることが知られている（図9-25参照）。

アイゲンのハイパーサイクル



Naturwissenschaften 65, 7-41 (1978)

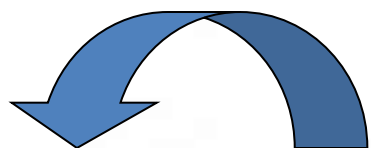
タンパク質および核酸の共同的な作業の説明モデル。(上)システムは4つの酵素E₁-E₄と、情報を担う4つのRNA分子I₁-I₄からなる。J Theor Biol. 2011;286:100-13。

閉じたサイクルが示す自己触媒反応が、明快な階層構造を持つことを示す。

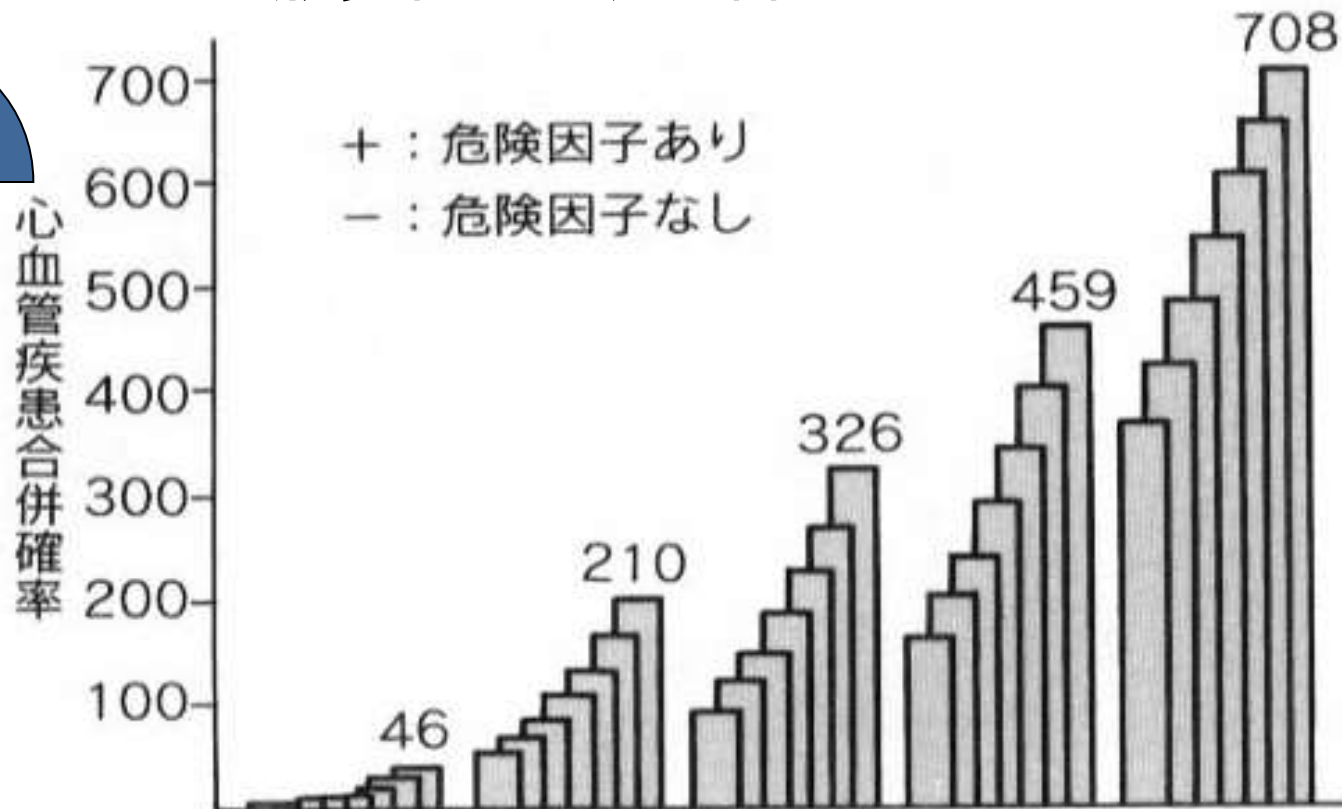
(生命の化学進化)

Cf. 花と昆虫の共進化。人と文化の共進化。

心血管合併症に対する危険因子の影響 (40歳男性千人、18年間)



脳
心
腎



収縮期血圧	105~195	105→195	105→195	105→195	105→195
コレステロール値 (mg/dL)	185	335	335	335	335
耐糖能低下	-	-	+	+	+
喫煙	-	-	-	+	+
心電図 ECG左室肥大	-	-	-	-	+

心電図

高血圧 hypertension

正常な血圧blood pressure は拡張期血圧が90 mmHg未満で収縮期血圧が140 mmHg未満とされている。

至適血圧は80 mmHg未満、120 mmHg未満

$$V(\text{血圧}) = I(\text{心拍出量}) \times R(\text{末梢抵抗})$$

高血圧に伴う心血管系病変の合併症

動脈硬化などの血管障害を促進

高血圧性脳症・脳出血・クモ膜下出血

心肥大・心不全・虚血性心疾患

腎障害；心腎連関（腎機能障害が心血管疾患の危険因子）；悪循環

脳卒中の分類

組織の酸素欠乏
血管内腔狭小化
動脈硬化

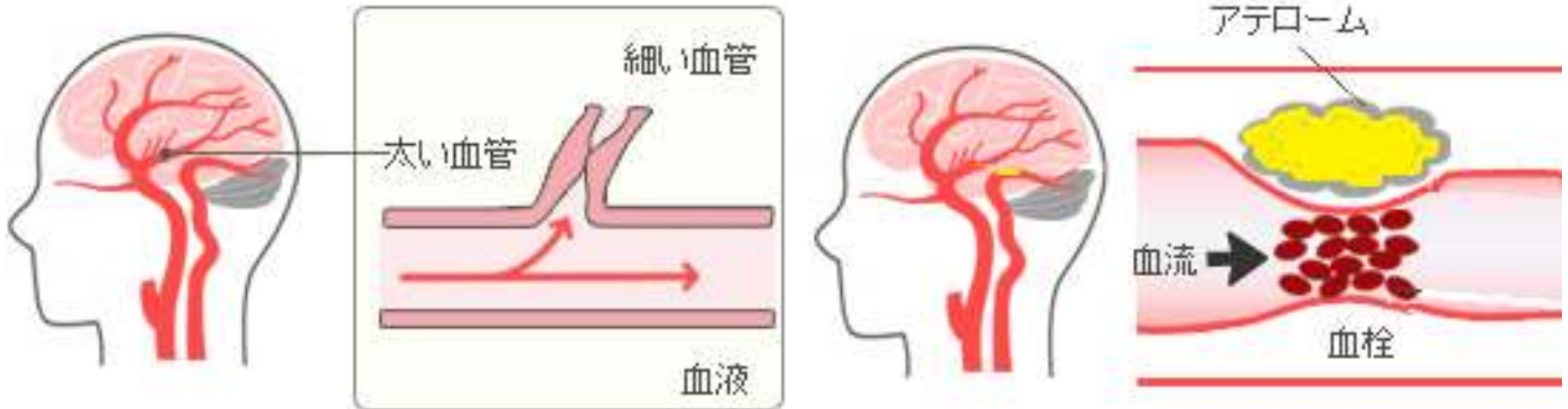


血管性認知症

左心房にできた血栓が飛んで、脳動脈につまって生じることが多い。
心房細動という不整脈が基礎疾患としてある。

故小渕首相
Mr. Giants

ラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞

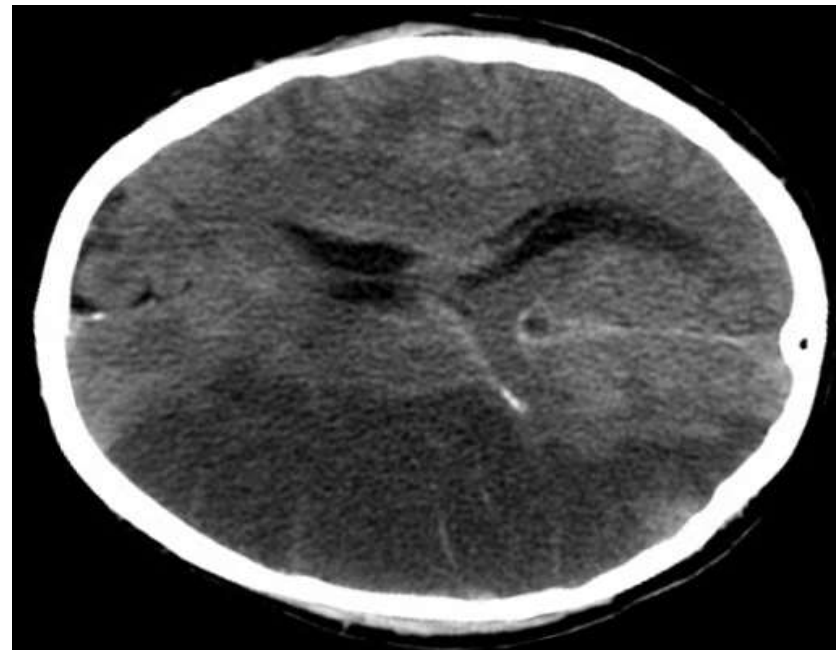


穿通枝の硝子変性動脈硬化

脳卒中
133万9千人

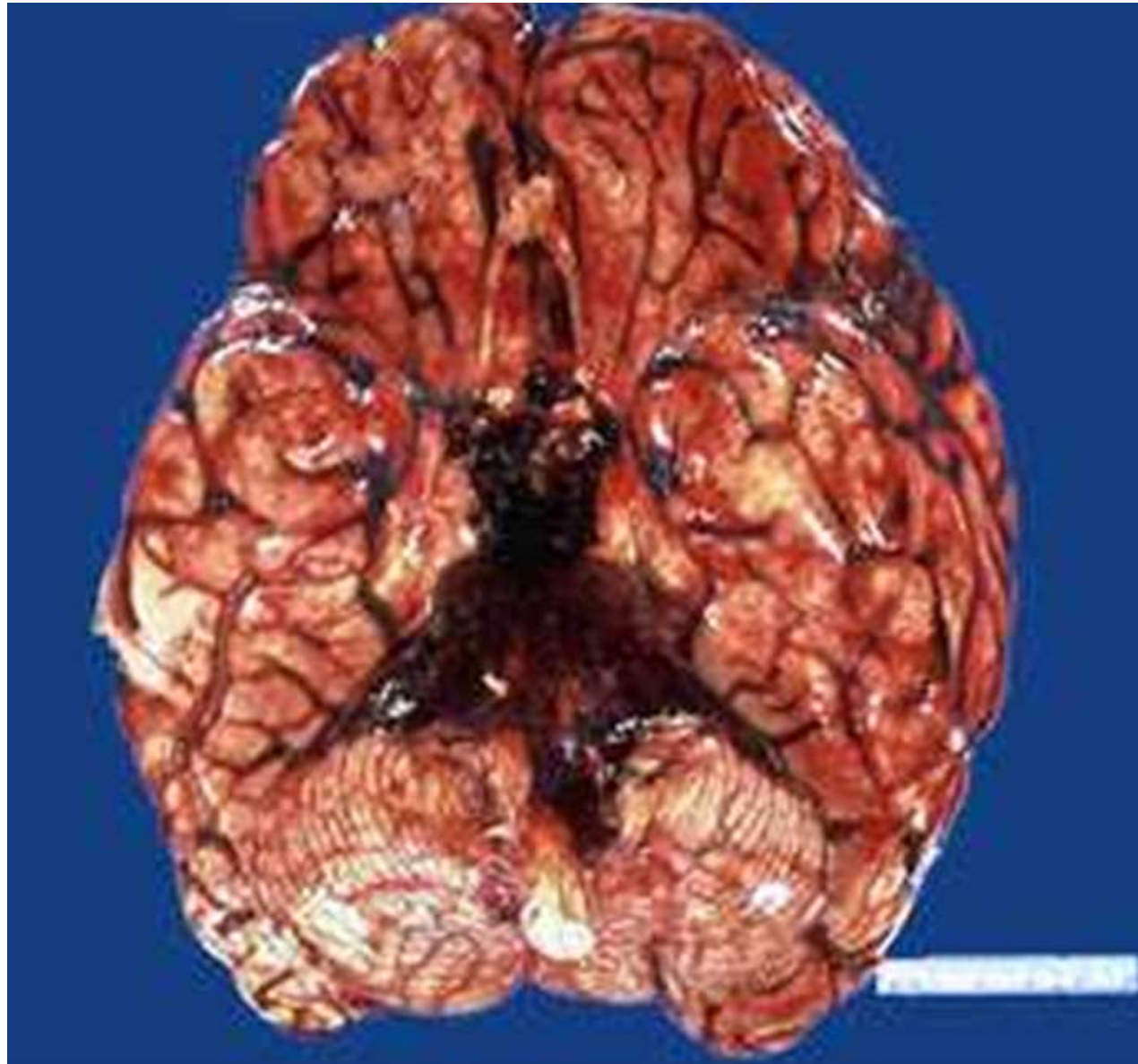


CTスキャンの脳断面図。
右半球が虚血による脳梗塞を起こしている（画像の下左側、濃い黒色の部分）



くも膜下出血
(その後の脳血管スパズム)

Ruptured Congenital Saccular (Berry) Aneurysm
Basilar Subarachnoid Hemorrhage (SAH)



3種類の動脈硬化症 arteriosclerosis

動脈壁の肥厚，弾力性の低下，内腔の狭小化を示す病態。

- ① 粥腫形成を特徴とする粥状硬化症（アテローム性動脈硬化症）
- ② 細小動脈壁の硝子様肥厚を特徴とし，時にフィブリノイド変性を呈し，高血圧と関連の深い細動脈硬化症
- ③ 筋性動脈中膜の中膜の線維化と石灰化を特徴とするメンケベルグ動脈硬化症

この3型は発生部位や形態学的にそれぞれ特徴があるが，しばしば同一個体に同時に発生する。このうち粥状硬化症は高頻度で，しかも最も重要な病変であり，単に動脈硬化症といえは粥状硬化症を指す。

アテローム斑 atheroma plaque

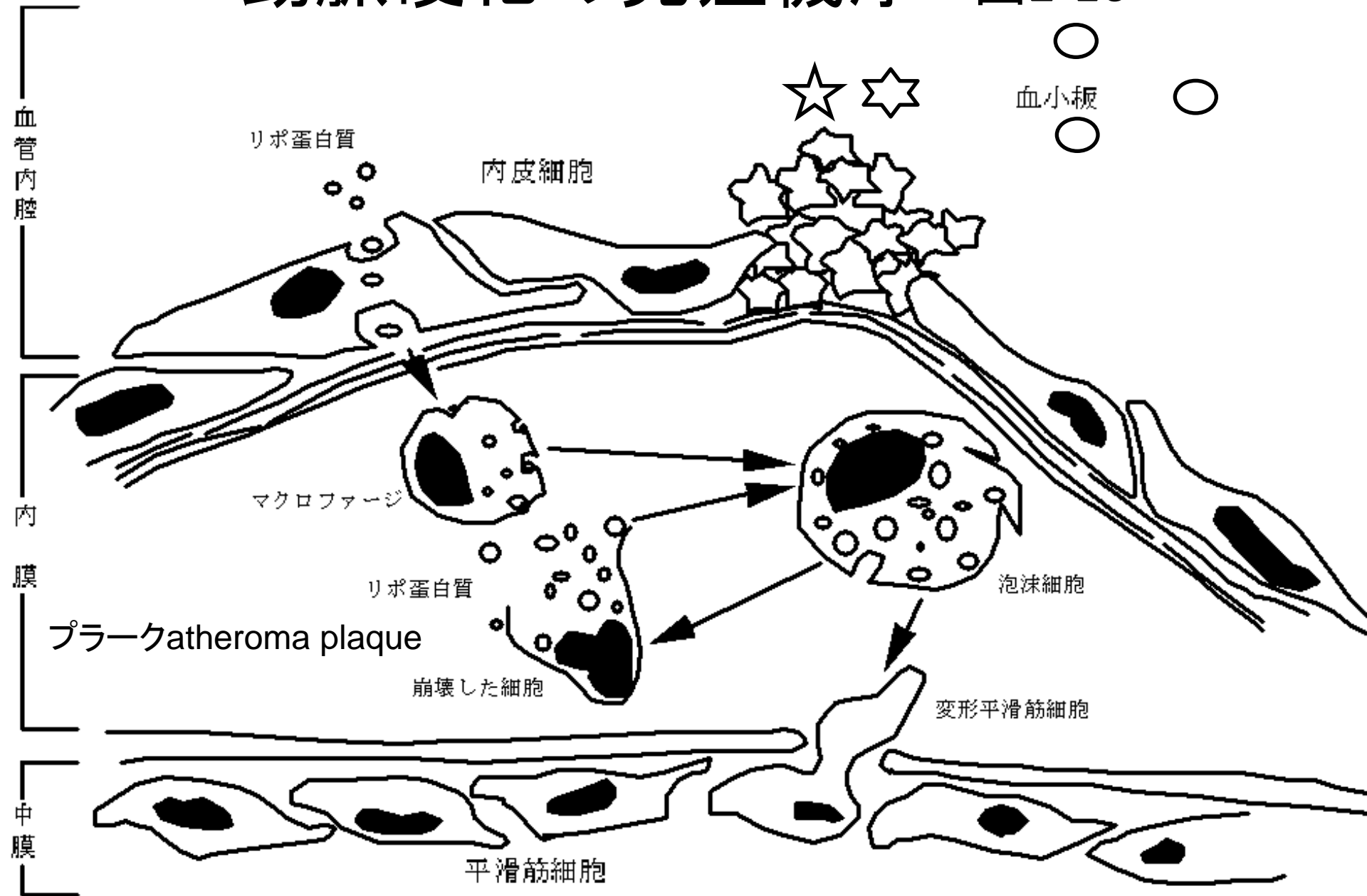
Aorta



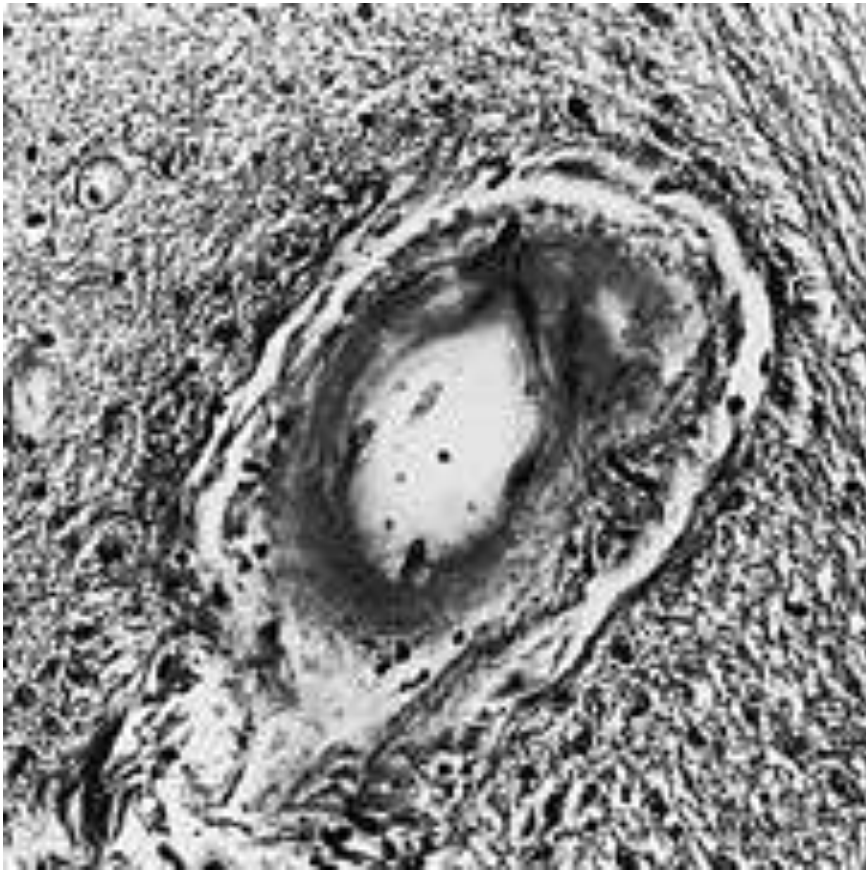
アテローム性動脈硬化症に際してみられる動脈内膜の脂質沈着と内膜肥厚に基づいた変化

動脈硬化の発症機序

図2-16



細動脈硬化症 arteriolosclerosis



直径約200～300 μ mより末梢の動脈に生じる動脈硬化症。加齢ないし高血圧が原因として重要。脳、腎、脾、網膜、膵、子宮などに観察される。

高血圧性脳出血の原因動脈病変

心筋梗塞時の冠動脈

閉塞性血栓 1

白色血栓症

動脈壁の異常

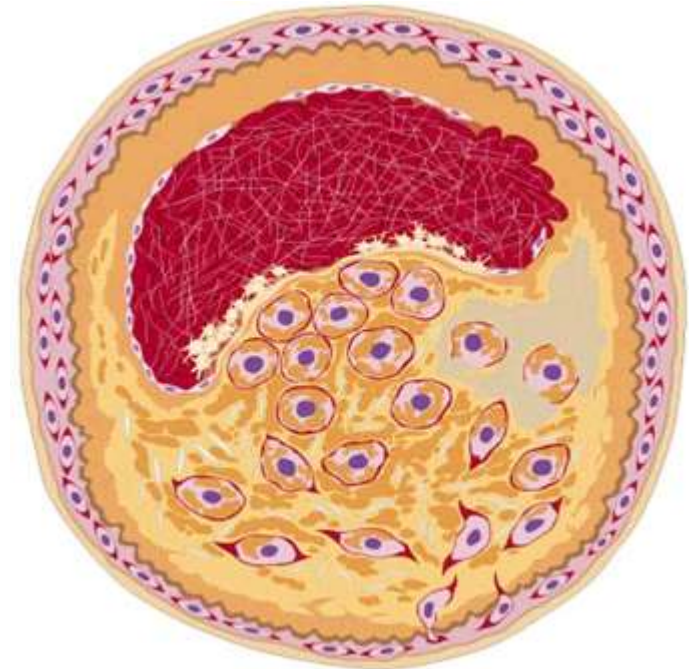
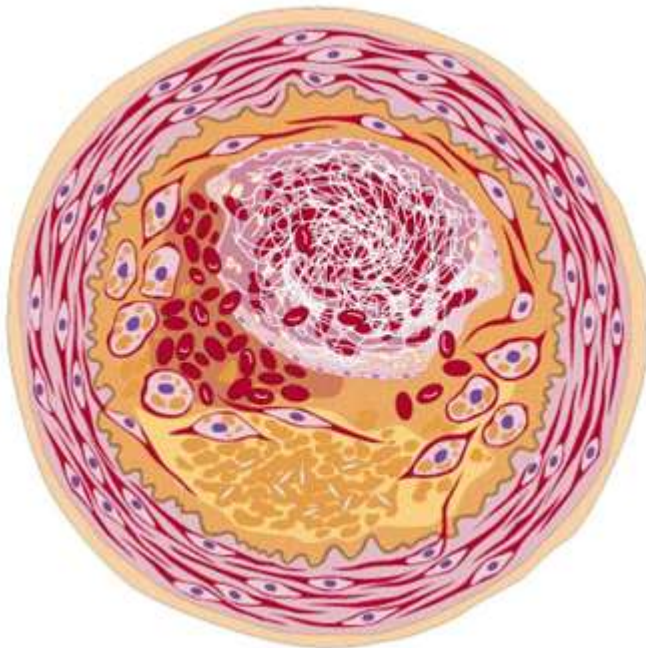
血小板とフィブリンが主役

閉塞性血栓 2

赤色血栓症

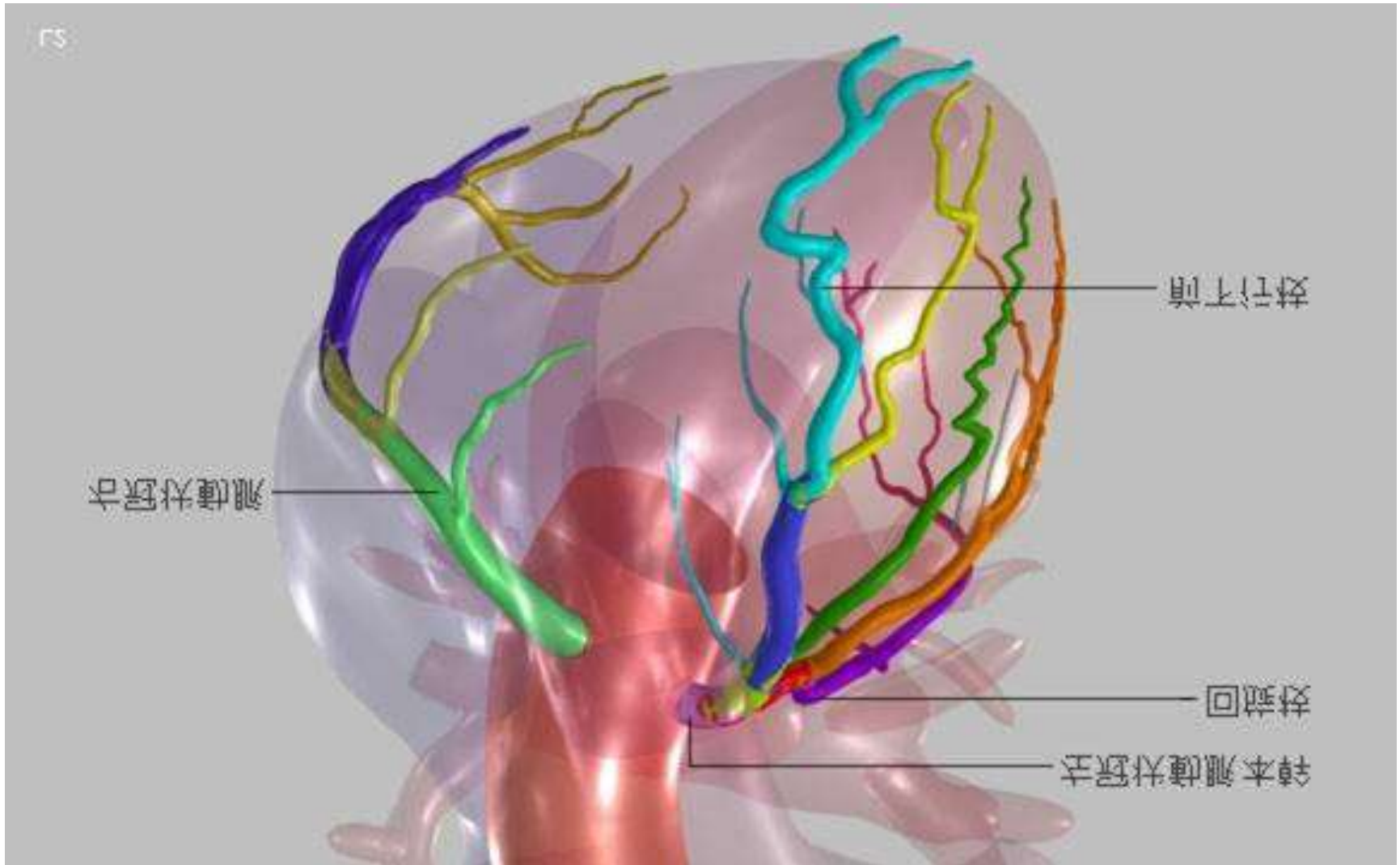
プラークの破綻

凝固因子が主役

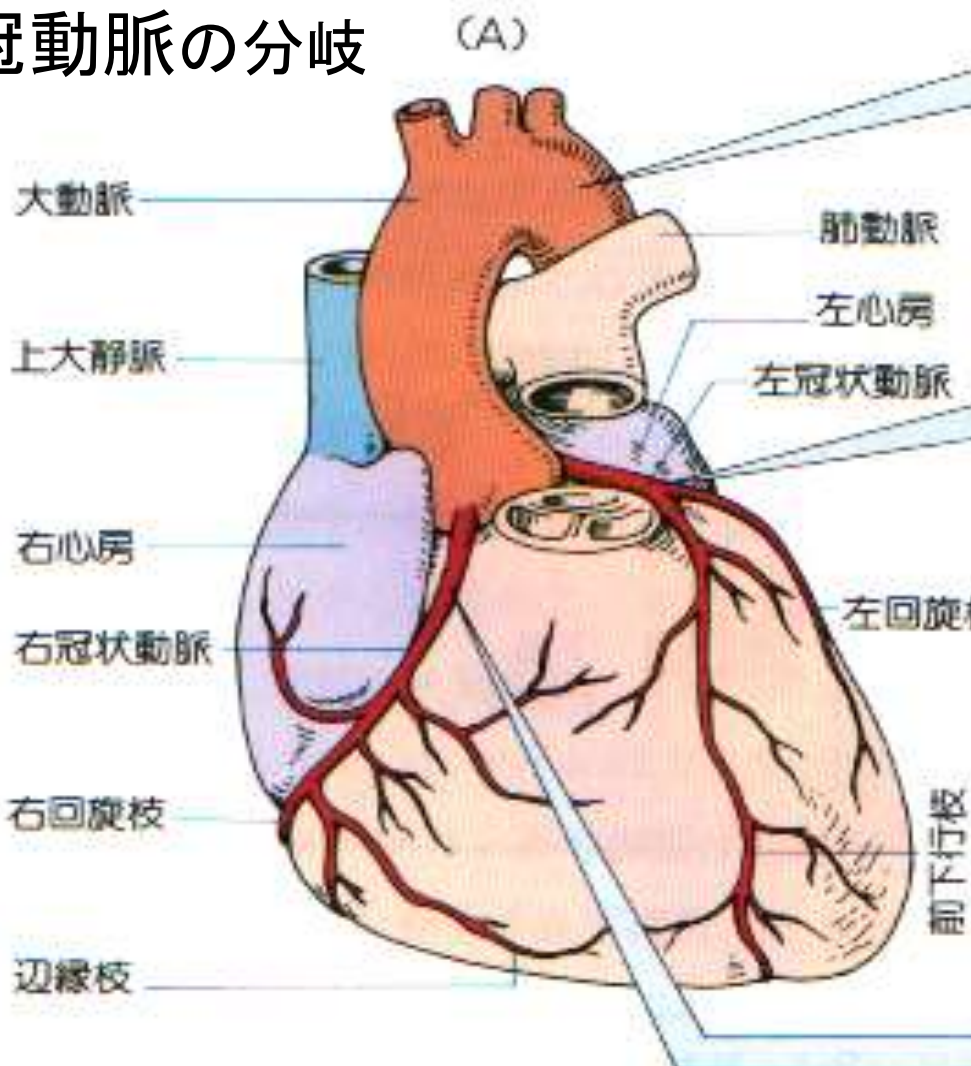


冠循環と狭心症・心筋梗塞

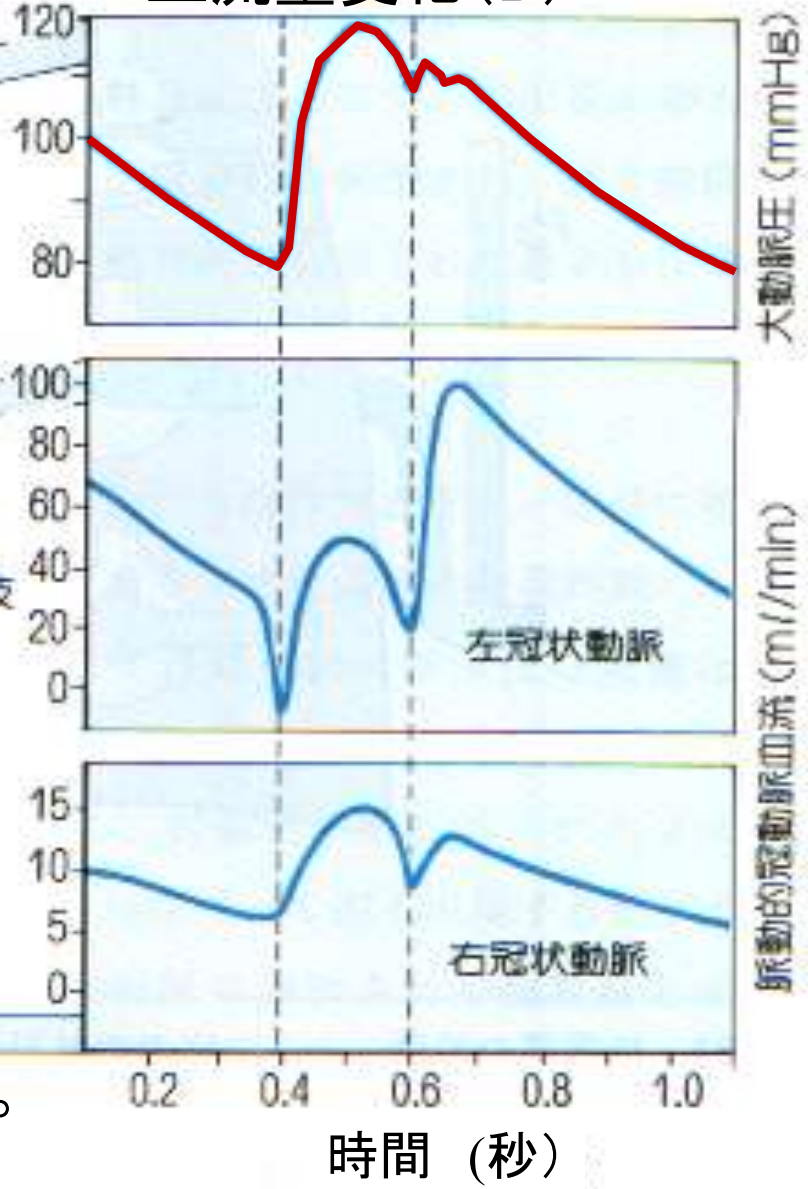
冠動脈の働き 心臓も働くためには酸素や栄養素が必要です。それらを心臓の筋肉へ運ぶ血管が冠状動脈です。冠状動脈には、太い3本の枝があり、心臓の回りを王冠のようにめぐっています。 <http://www.ncvc.go.jp/cvdinfo/Sick/sick41.html>



冠動脈の分岐



血流量変化(B)



心周期中に冠動脈の血流は変化する。2本の点線の間は心室の拍出期で、大動脈圧は心室の内圧がさらに高いために左冠状動脈の血流は減少している。(図15-30, 大地陸男:生理学テキスト)

心拍出量の分配率と酸素消費

臓器	血流量			O ₂ 消費量	
	ml/分(臓器100g当た)	ml/分(全臓器当た)	分配率(%)	ml/分(全臓器当た)	消費率(%)
脳	57	750	15	46	20
心臓	70	200	4	27	11
肝臓	95	1,350	27	33	14
腎臓	420	1,200	24	16	7
骨格筋	3	850	16	70	30
皮膚	7	350	7	5	2
その他		400	7	36	16
全身		5,100	100	233	100

動脈血には20 vol% の酸素が含まれている

$O_2 \text{ extractilon vol\% } CaO_2 - CvO_2$

心臓11.5%, 脳6.4、肝臓4.1、腎臓1.3、

骨格筋静止時4.3、(最大運動時17.2)

5W & 1H が大切であるが

次の有名な絵を見て、
狭心症の発作につながる
因子を挙げよ

4W & 1H and Why

質問・思考の順番とレベルが大切



男性、中年

季節：冬

寒冷暴露

大食後

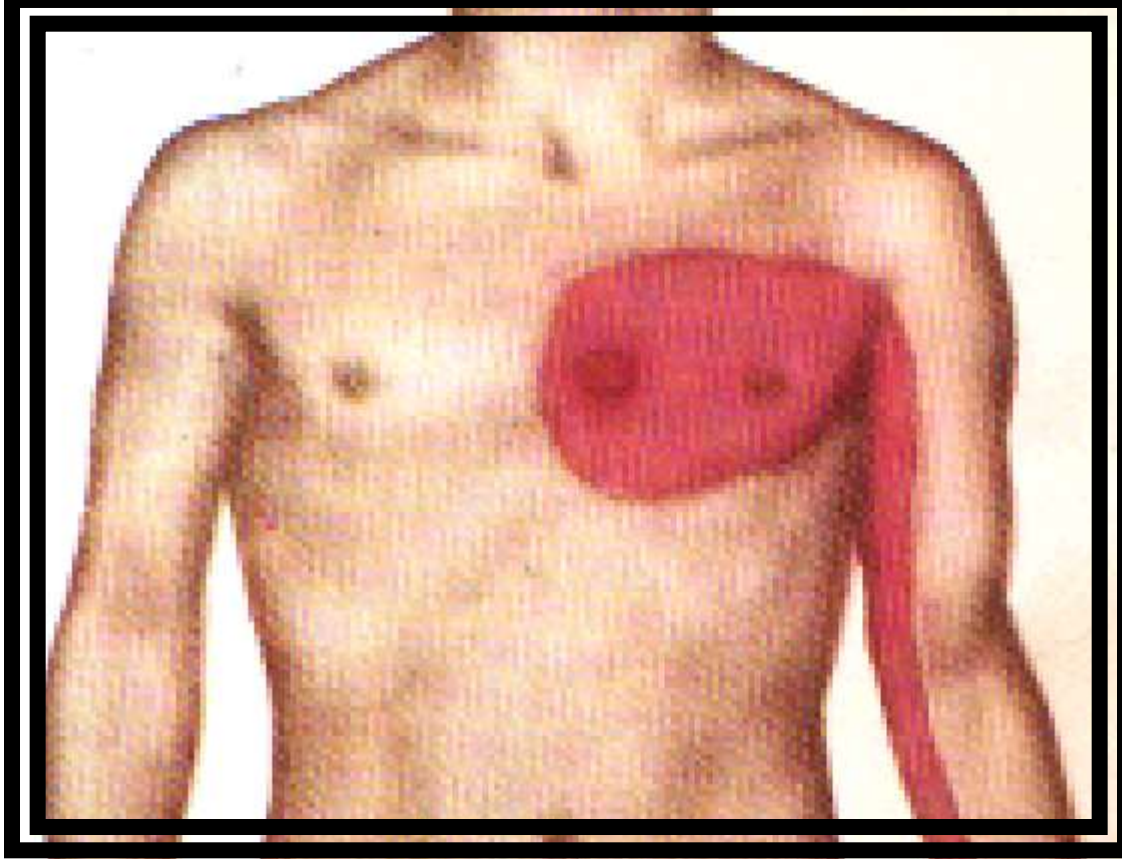
重い荷物

階段登り

タバコ

前胸部痛

5W & 1H



Characteristic distribution
of pain in angina pectoris

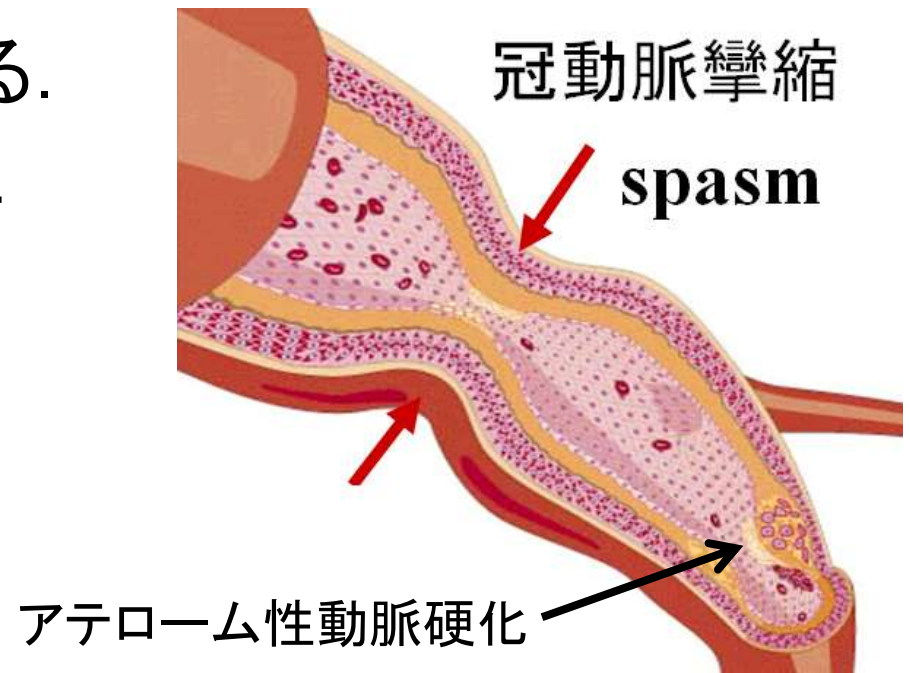
狭心痛の 部位と放散

Time is myocardium
and time is outcomes.

Gibson CM: Circulation 104:1632-4, 2001.

虚血性心疾患 ischemic heart disease

- 虚血とは組織の酸素欠乏のことである。ほとんどの虚血性心疾患は心臓に血液を送る冠動脈の内膜下にコレステロールが沈着して生じるアテロームによる内腔の狭小化(冠動脈硬化症)を基礎とする。
- その上に、スパズム(攣縮れんしゆく)と呼ばれる冠動脈の異常収縮や血栓形成が加わり病態を修飾する。
- 狭心症と心筋梗塞がある。
- この疾患を理解するためには血栓症と高脂血症の治療薬の項も参照すること



安定狭心症 冠動脈硬 Coronary atherosclerosis

安定プラークによる冠状動脈; (LAD, LCX, RCA) の内腔狭窄
『酸素需要 > 酸素供給』→ 休息により改善

血管壁に増殖性炎症性変化

内皮細胞機能

血小板; マクロファージ

増殖型平滑筋細胞

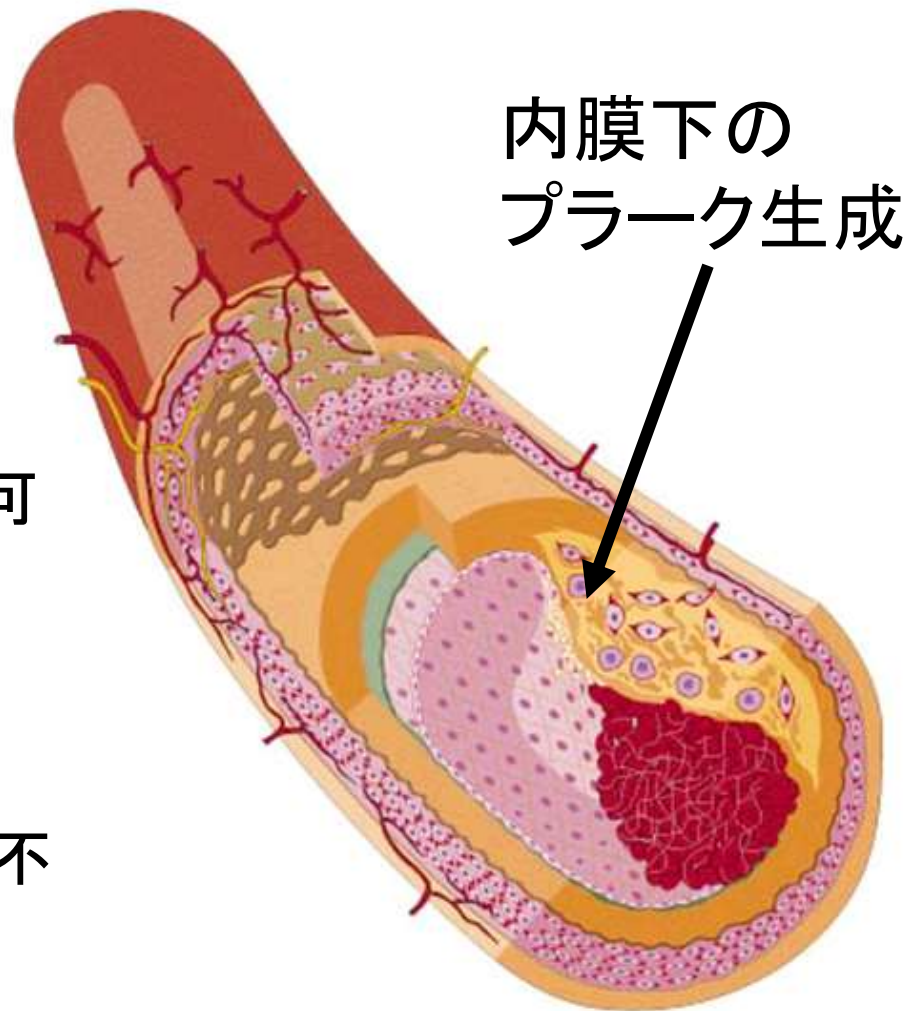
図2-16参照

血栓生成 Coronary thrombosis の可能性

Spasm 発生の可能性

粥腫崩壊 plaque rupture

急性冠症候群 (急性心筋梗塞や不安定狭心症) の責任病変



わが国の心疾患死亡率の海外との比較

死亡率	日本	アメリカ	フランス	イギリス
(人口10万人あたり)				
心疾患全体	116.8	260.7	184.6	291.6
虚血性心疾患	55.8	174.2	81.0	237.6

日本では一年に約125万人の人が死亡する

- そのうち6割にあたる75万人は生活習慣病で死亡する。
- その75万人のうち20万人は心臓病で死亡する。
- そのうち半数約10万人は虚血性心疾患(狭心症または心筋梗塞)で死亡する。

「5疾病5事業」

「5疾病」: 癌・脳卒中・心筋梗塞・糖尿病・精神疾患

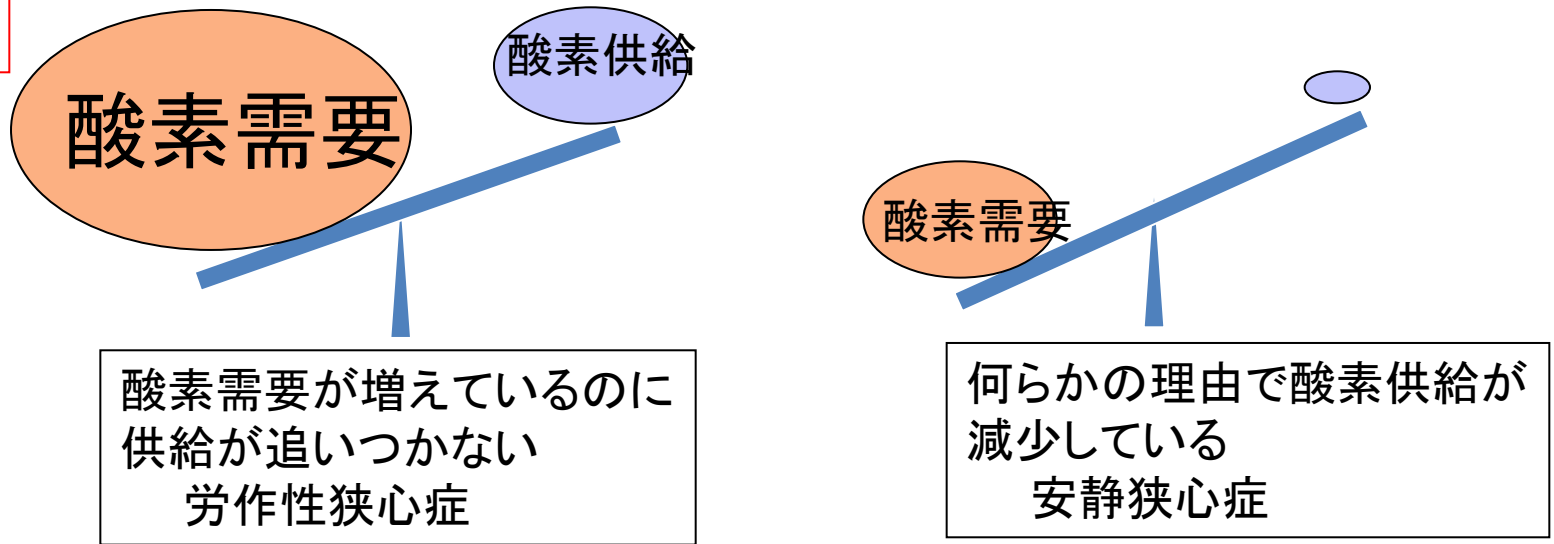
「5事業」: 救急・災害・へき地・周産期・小児

心筋虚血の発生

・健全心



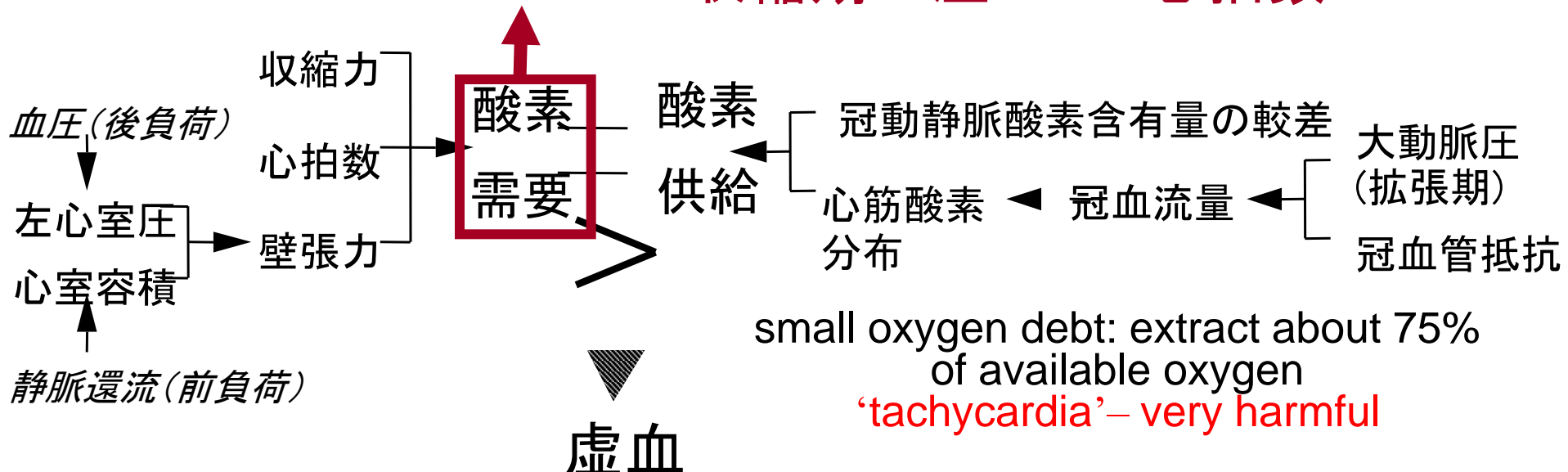
・虚血心



酸素需要の指標: $\text{Double Product} = \text{収縮期血圧SBP} \times \text{心拍数HR}$

図4-6 心筋酸素需要・供給と狭心症の病態

Double Product = 収縮期血圧SBP × 心拍数HR



small oxygen debt: extract about 75% of available oxygen
 'tachycardia' – very harmful

自覚症状	心電図異常	代謝障害	心室機能不全
狭心痛	ST下降(労作性狭心症) ST上昇(安静時狭心症) 不整脈	乳酸・H ⁺ の産生 K ⁺ の漏出 アデノシン遊離	壁運動異常 拡張終期圧上昇 心拍出量低下

正常→高血圧

心肥大

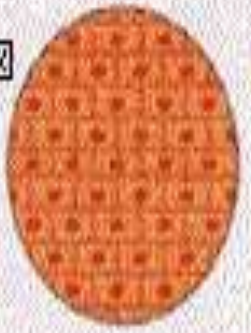
心拡大

心不全

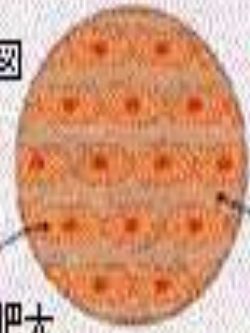


高血圧によって心筋に圧負荷が加わる。

拡大図



拡大図



心筋細胞の肥大

線維化

組織 AII



心臓の内腔が拡大して、収縮機能が低下する。

交感神経系や心筋局所のAII等によって、心筋細胞の肥大と線維化が進展する。心拡大には他の因子(例、endothelin等)が関与する。

慢性心不全

chronic (congestive) heart failure

“慢性の心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態であり、肺または体静脈系にうっ血をきたし生活機能に障害を生じた病態”

慢性心不全治療ガイドライン(2005年改訂版)

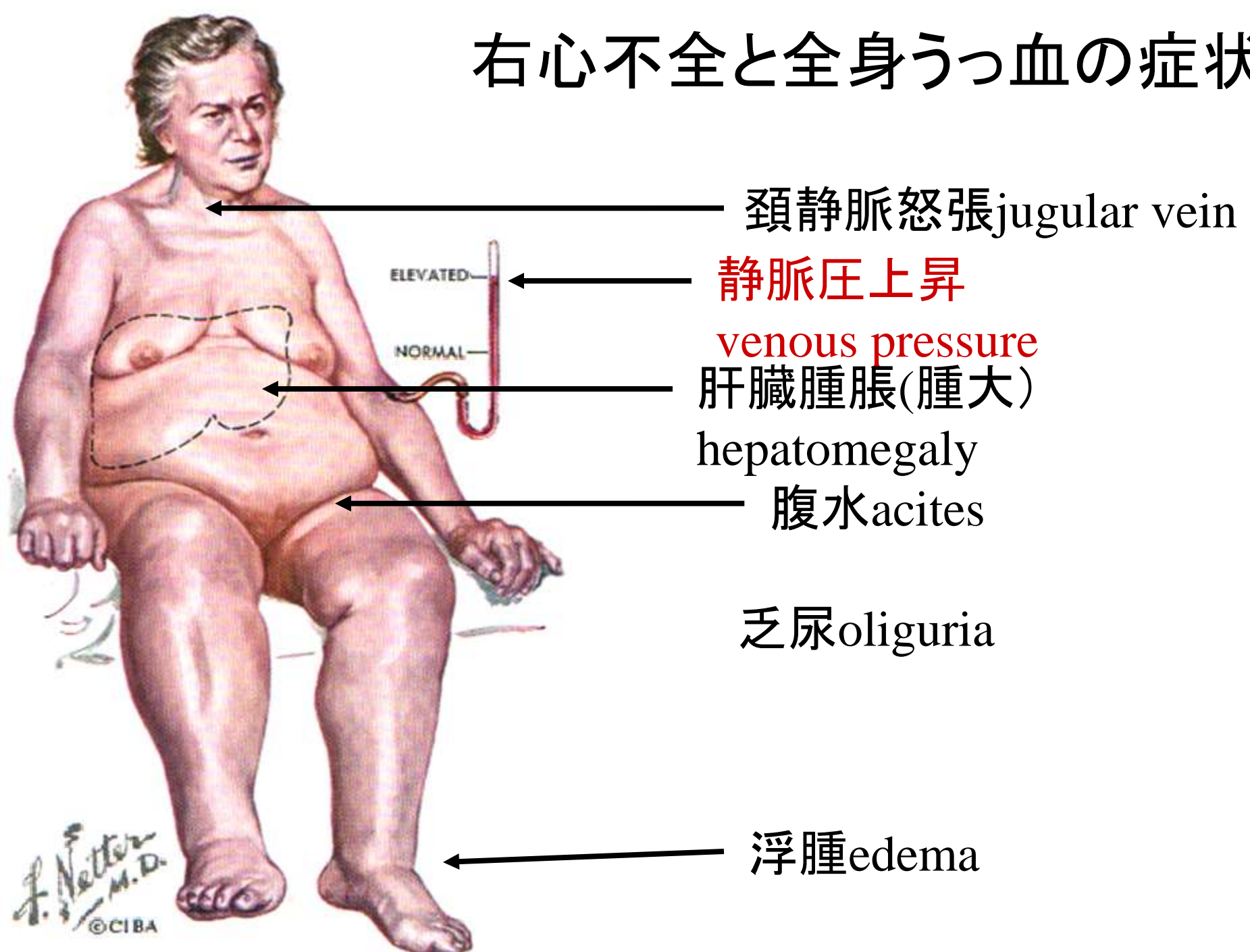
急性心不全 acute cardiac failure

“急性心不全は機能的・構造的異常が急激に発生し(例:心筋梗塞myocardial infarction), 低下した心ポンプ機能を代償する時間がないか, 代償が充分でない重篤な障害による病態である.

臨床的には 1) 心原性肺水腫pulmonary edema, 2) 心原性ショックshock及び 3) 慢性左室不全の急性増悪の三状態を含む”

急性心不全治療ガイドライン Jpn. Circ. J., 64 (Suppl IV): 1129-65, 2000

右心不全と全身うっ血の症状





MARKED DILATATION OF RIGHT VENTRICLE
DUE TO MITRAL VALVULAR DISEASE RESULTING
IN RIGHT HEART FAILURE

左心不全と肺うっ血の症状

呼吸困難Dyspnea

起座呼吸Orthopnea

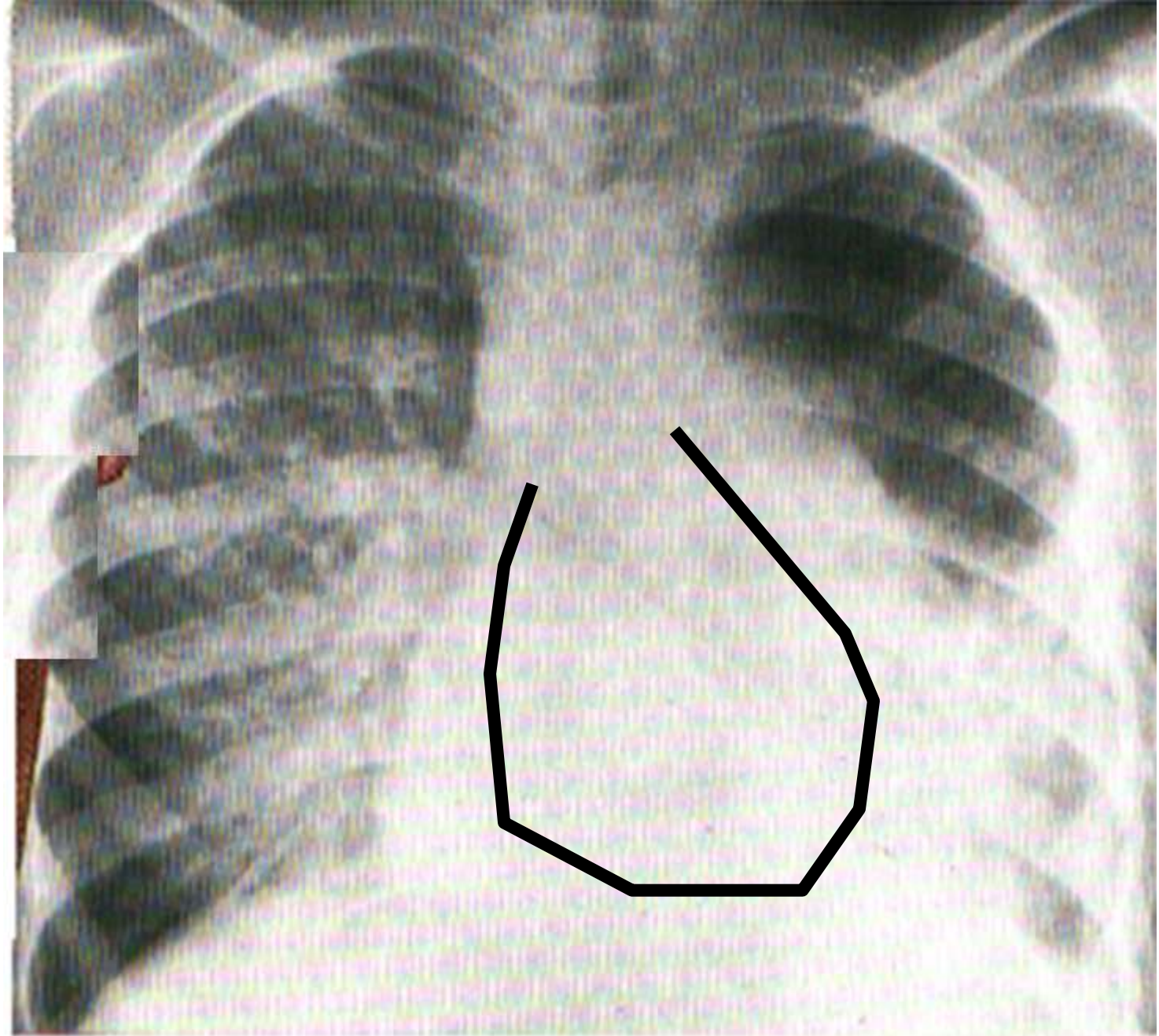
心臓喘息Cardiac asthma

(喘鳴、咳、ピンク色の痰)

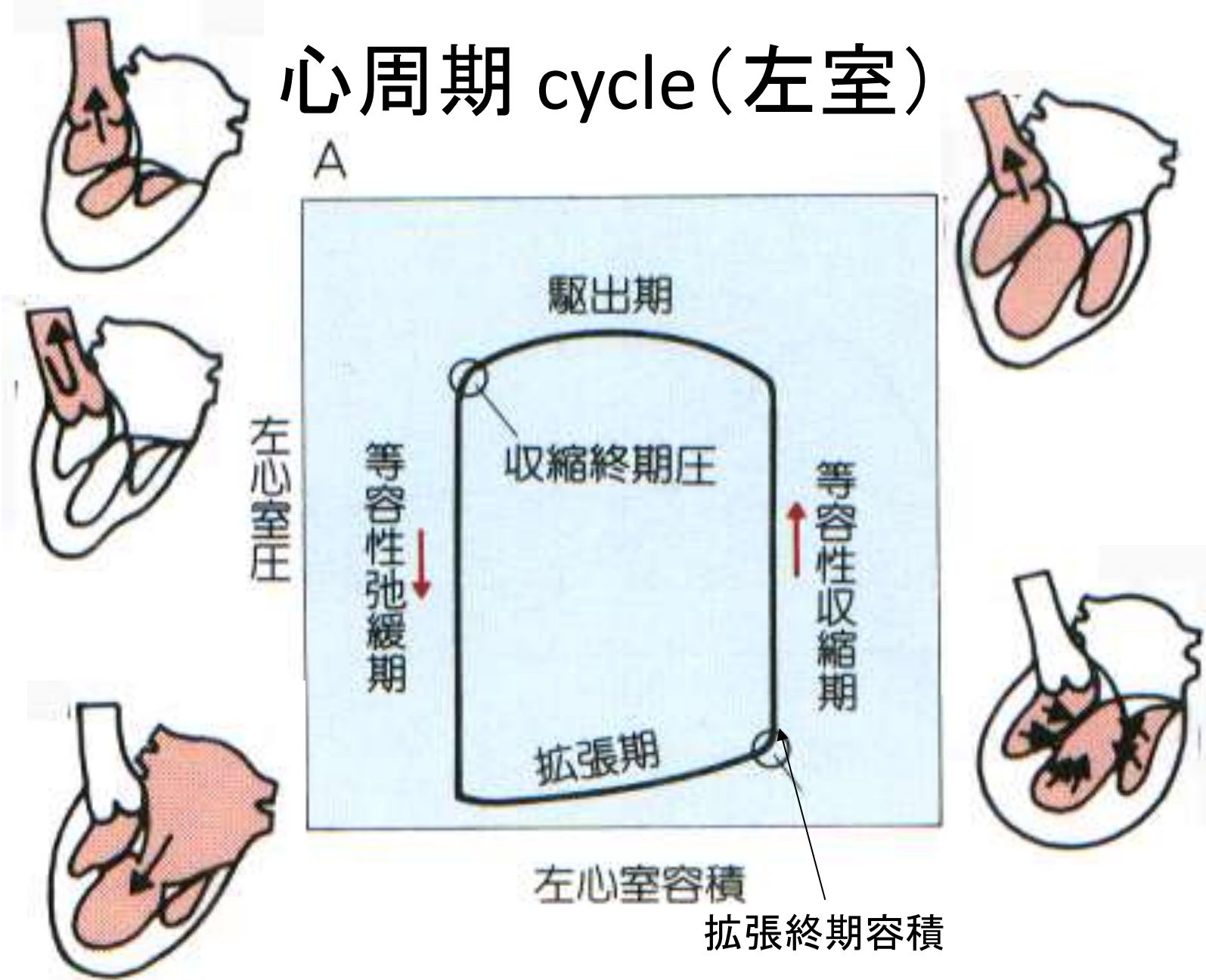
肺う音Rales

末梢の静脈圧上昇はないが、
左室充満圧 >22 mmHg
(LV filling pressure: preload)





心周期 cycle (左室)



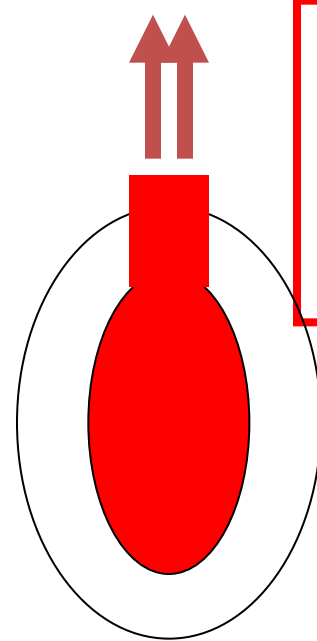
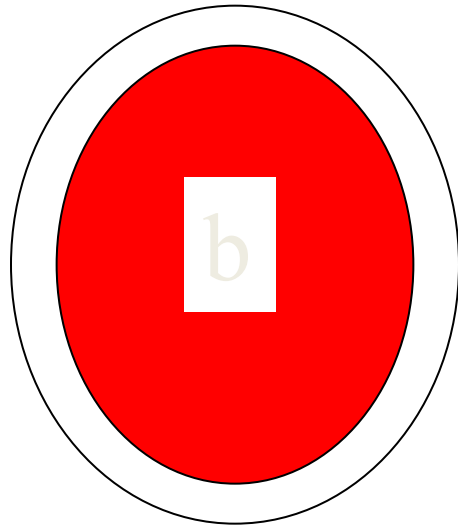
左心室

拡張終期

収縮終期

a: Stroke Volume
一回拍出量

正常



$a/b = \text{Ejection fraction (EF 駆出率 \%)}$

心不全

一回拍出量減少
駆出率低下

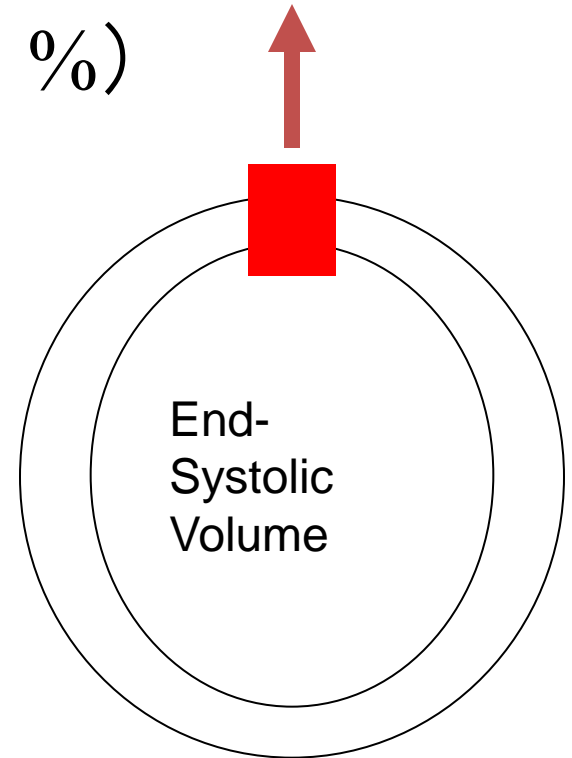
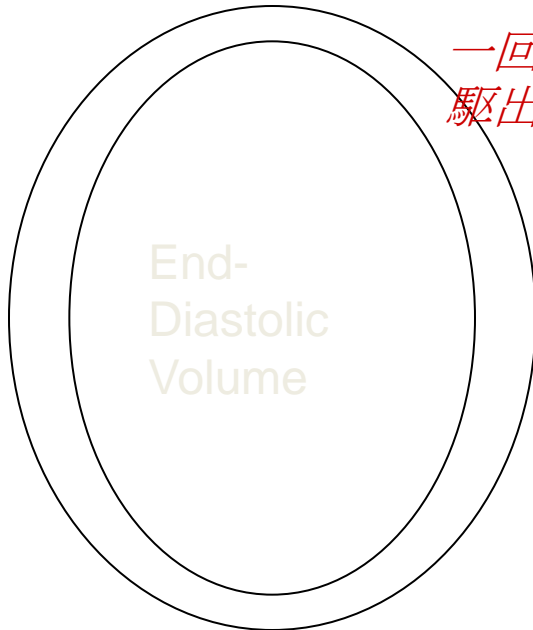
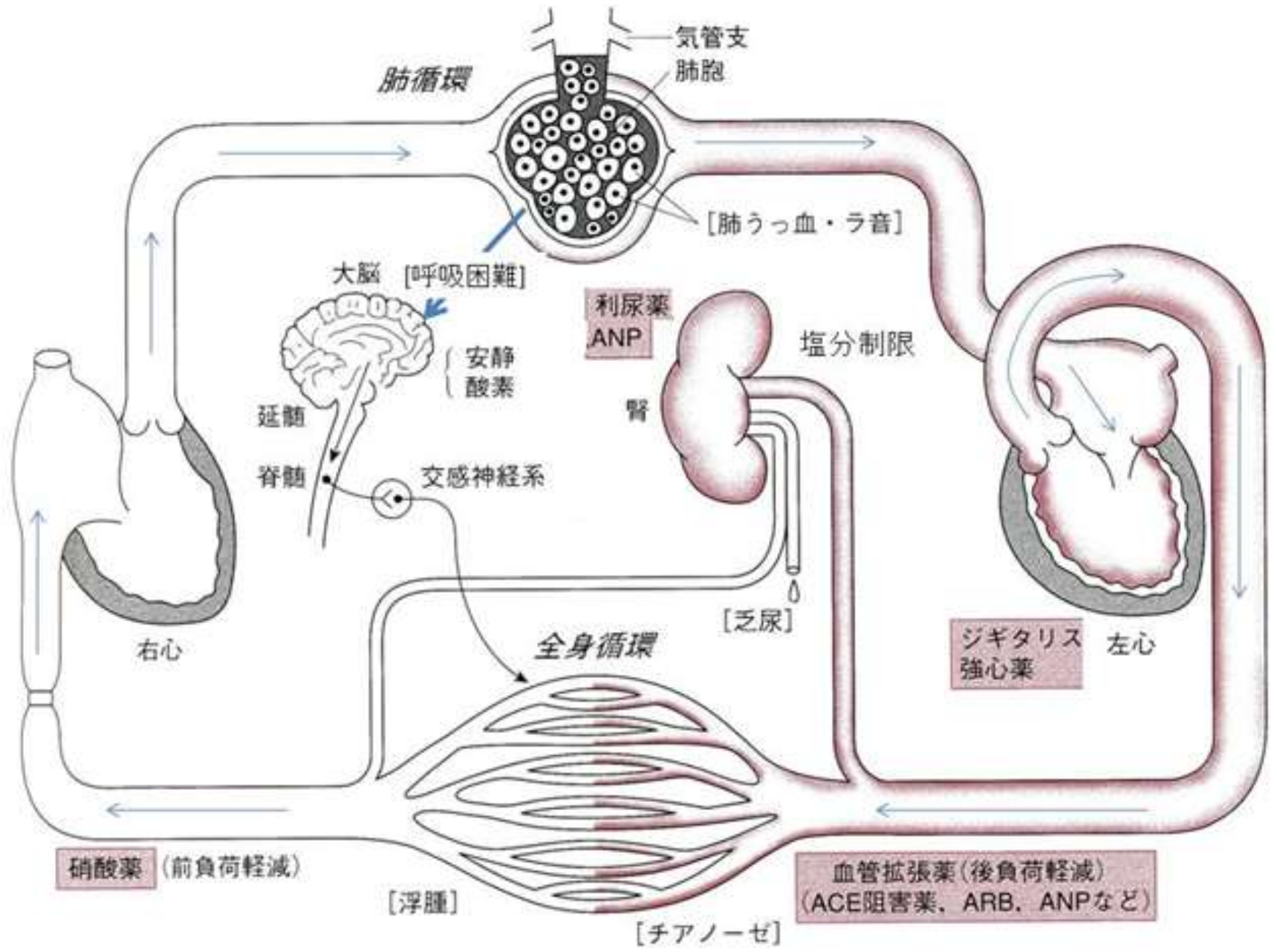


図4-13 慢性心不全の病態と治療



教科書・参考書・辞書等

- 柳澤輝行：**新薬理学入門**第3版、2008、南山堂
- 柳澤輝行、丸山敬(監訳)：イラストレイテッド薬理学 [原著5版]、2013、丸善
- 柳澤輝行、藤下まり子：休み時間の薬物治療学、2009、講談社
- 附属図書館「東北大ゆかりコレクション」 —
- マリーブ EN：人体の構造と機能第3版、2010、医学書院
- メイダー SS：ヒューマンバイオロジー、2005、医学書院
- ヴォート基礎生化学、2000、東京化学同人
- 大地陸男：生理学テキスト第7版、2013、文光堂
- 南山堂医学大辞典第19版、2006、南山堂
- 医学書院医学大辞典第2版、2009、医学書院
- 生化学辞典第4版、2007、東京化学同人
- **東北大大学機関リポジトリ**TOUR: [PDF]

小テスト ミニットペーパー

これまでの病気のイメージを記述し、それと今日の学びとを比較して、自分の病気に対する考え方がどのように変化したかを、簡潔に記述してください。

現代学問論 「からだ、病気、薬」

—薬理学者から新入生への伝言

第3回：薬を飲むとは、薬はなぜ効くのか

- 薬理学とその考え方
- 高血圧症治療薬
- 狭心症治療薬

狭心症の病因

治療薬の概観、発作、典型的、予防的

20150616 火曜5講時教室:A401(川内北キャンパスA棟4階)

医学系研究科・分子薬理学分野 柳澤輝行



東北大学

薬理学とは

pharmac + -ology

病気の治療、予防、または診断に用いられる薬の生体に対する作用（薬力学、どうする？）と生体の薬に対する作用（薬物動態学、どうなる？）の両者を研究し、薬についての正しい知識を与える学問である。

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

薬理学の考え方

薬のイメージはてこの原理、薬はリスク

薬の生体に対する作用

薬 → **生体**

作用

「どうするか、何を起こすか」

薬力学 pharmacodynamics

生体の薬に対する作用

生体 → **薬**

反作用

「どうなるか、何になるか」

薬物動態学 pharmacokinetics

有効性・安全性評価：

治療効果 therapeutic effect と有害作用 toxic effect とを考慮して、薬効－副作用のバランス

(利益／危険 比)を考慮。

薬物治療には薬効と副作用に関する薬理学の知識が必須である。

「薬はリスク！」



作用機序①～③、治療機序③～⑦

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



⑦ 個体

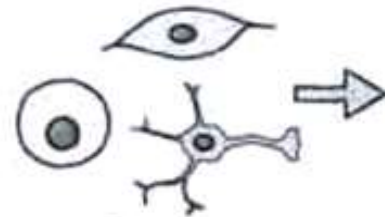
① 生体分子



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



③ 細胞



④ 組織



⑤ 器官



⑥ 器官系

対数 logarithmの有用性

対数化

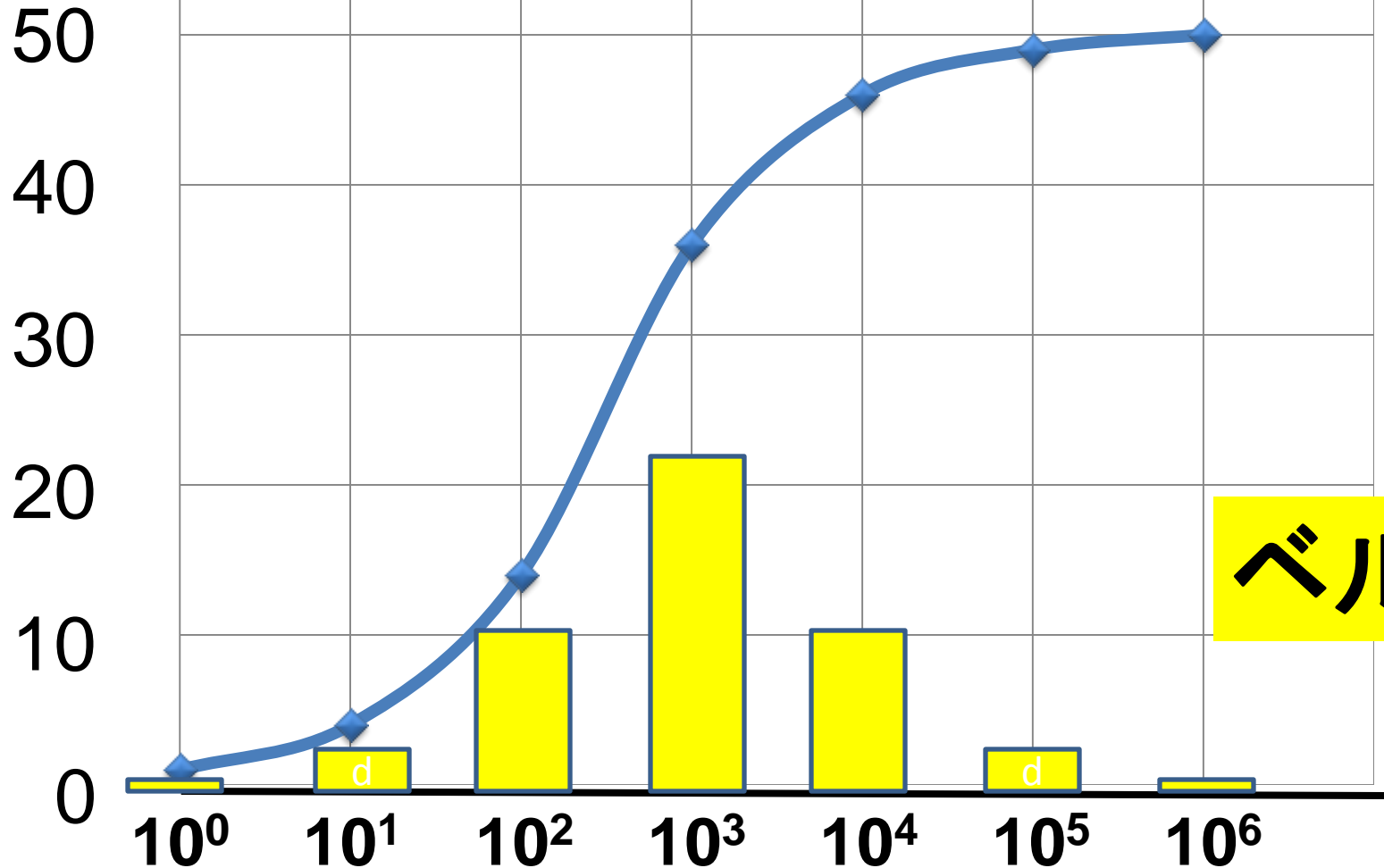
金額(円)	人数	計		人数	計
1	1	1		0	0
10	3	30		1	3
100	10	1,000		2	20
1,000	22	22,000	←→	3	66
10,000	10	100,000		4	40
100,000	3	300,000	→	5	15
1,000,000	1	1,000,000		6	6
合計	50	1,423,031		合計	50
平均		28,461円		平均	3

???

$$10^3 = 1,000\text{円}$$

対数表示の素晴らしさ

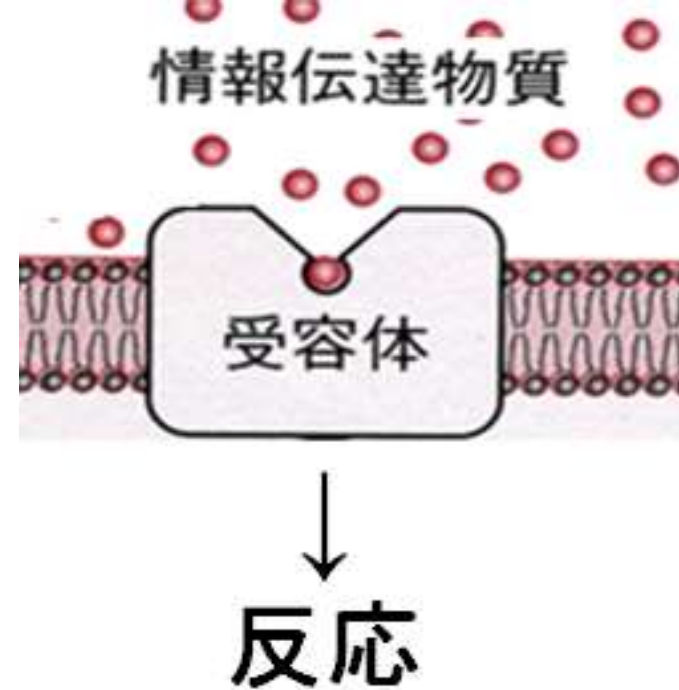
積算人数



ベル型

濃度反応関係

結合せざるもの作用なし。



$$E / E_{\max} = \alpha X [L]^n / (EC_{50}^n + [L]^n)$$

α : efficacy (固有[内因]活性)

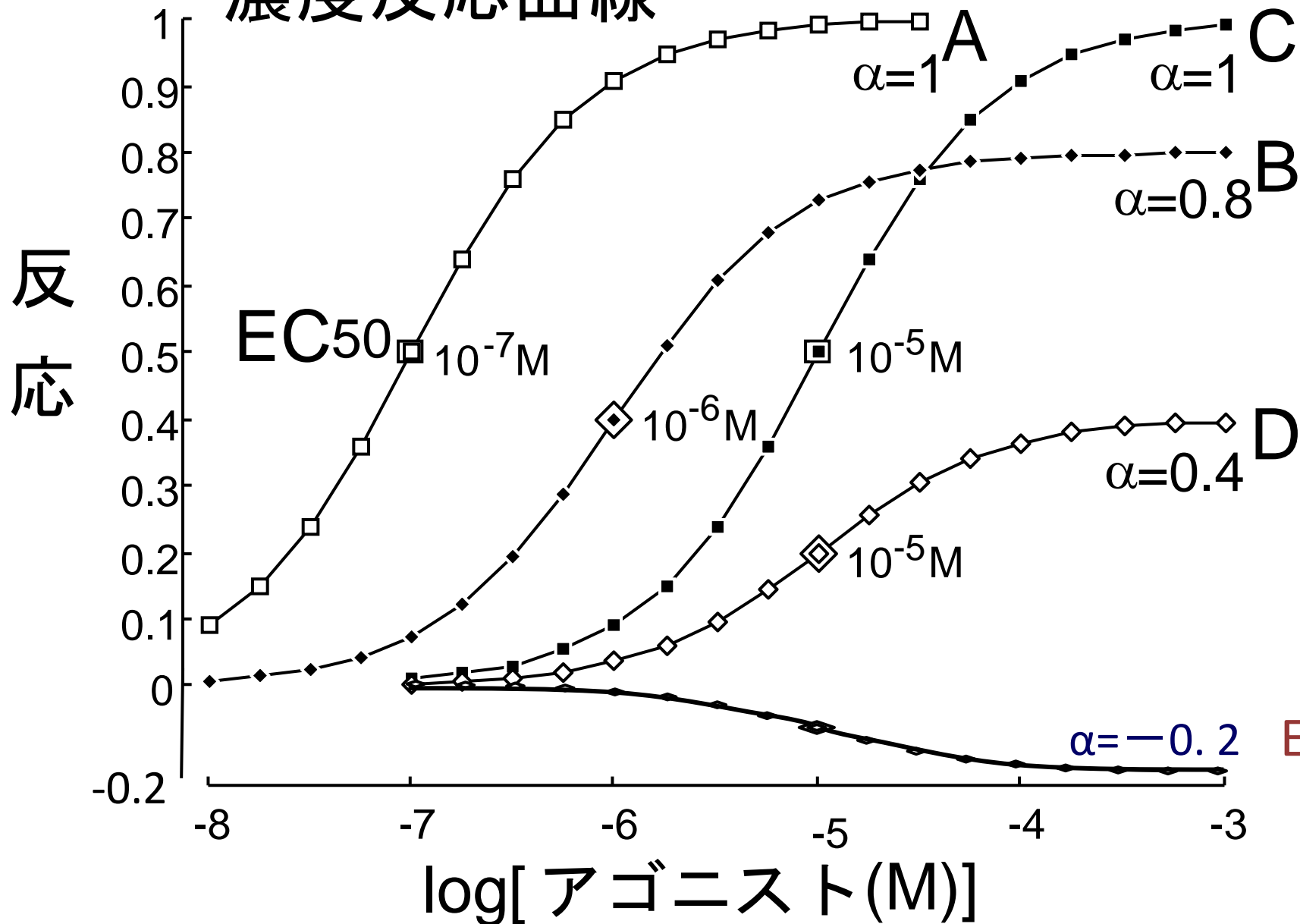
完全アゴニスト full agonist ($\alpha = 1$)

部分アゴニスト partial agonist ($0 < \alpha < 1$)

拮抗薬 (neutral) antagonist ($\alpha = 0$)

インバーサアゴニスト inverse agonist ($\alpha < 0$)

濃度反応曲線



ポテンシーの順番 A>B>C=D エフィカシーの順番 A=C>B>D



オニゲシ 花壇でよく栽培されているケシ科ケシ属の多年草。花は初夏に咲き、観賞用として人気が高い。西南アジア原産だが、ヨーロッパやアメリカで古くから品種改良がおこなわれ、園芸品種が多数ある。

ヒナゲシ ヨーロッパ中部が原産地のヒナゲシは、フランスではその赤い色がオンドリのとさかを連想させるため、オンドリの鳴き声「ココリコ(cocorico)」が変化してコクリコ(coquerico)とよばれる。日本へは江戸時代に渡来し、歴史上の三大美女のひとりといわれる中国の項羽の寵姫(ちょうき)、虞美人(ぐびじん)にちなんでグビジンソウ(虞美人草)の名もある。ヨーロッパにおいて、かつては花が鎮静効果がある成分をふくむため、薬草がわりにもちいられた。種子も料理に使われていた。

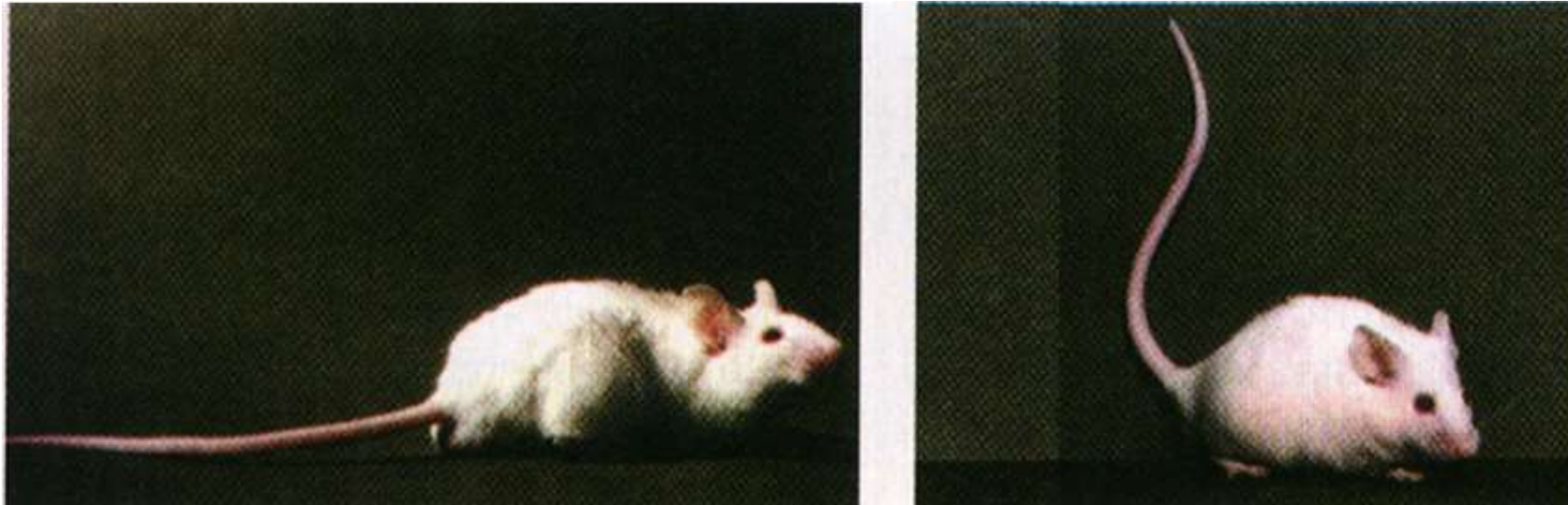


ケシの未熟なつぼみ

アヘンは、ケシの果実から採集した乳液を乾燥させたもの。

モルヒネやコデインは、アヘンを精製してつくる。

用量反応関係



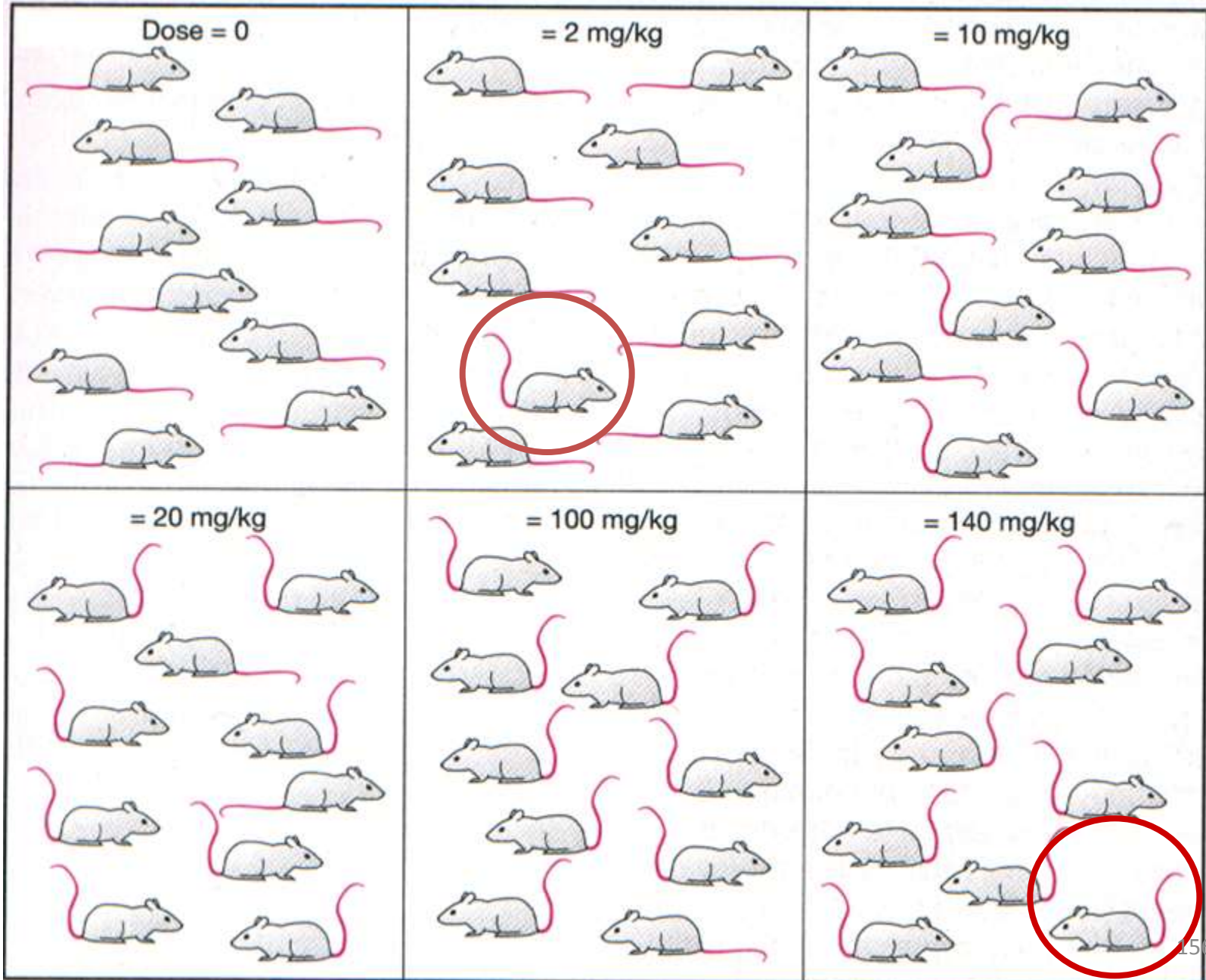
モルヒネによるマウスの挙尾行動

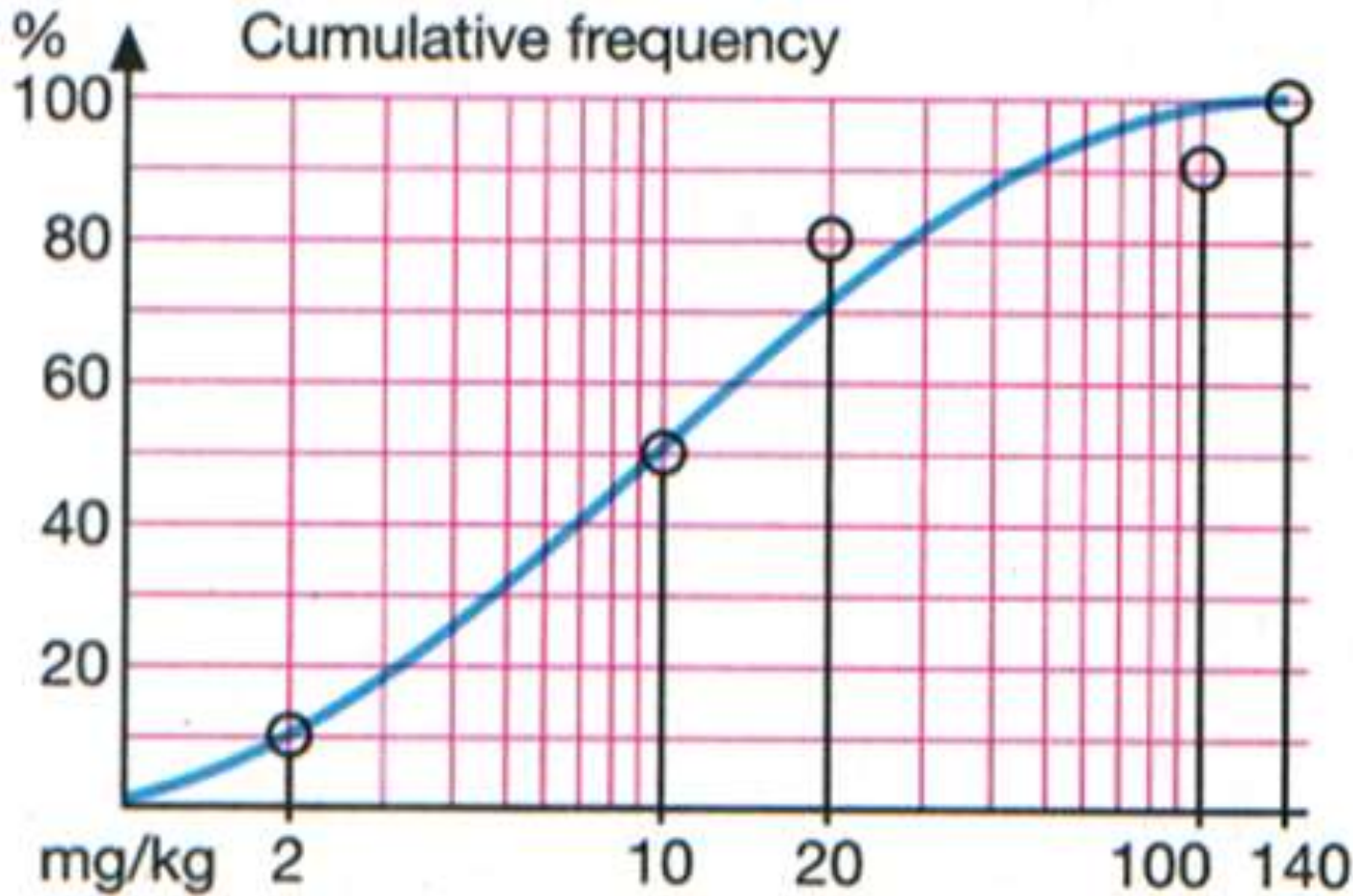
Abnormal posture in mouse given morphine

Luellmann, Heinz et al:

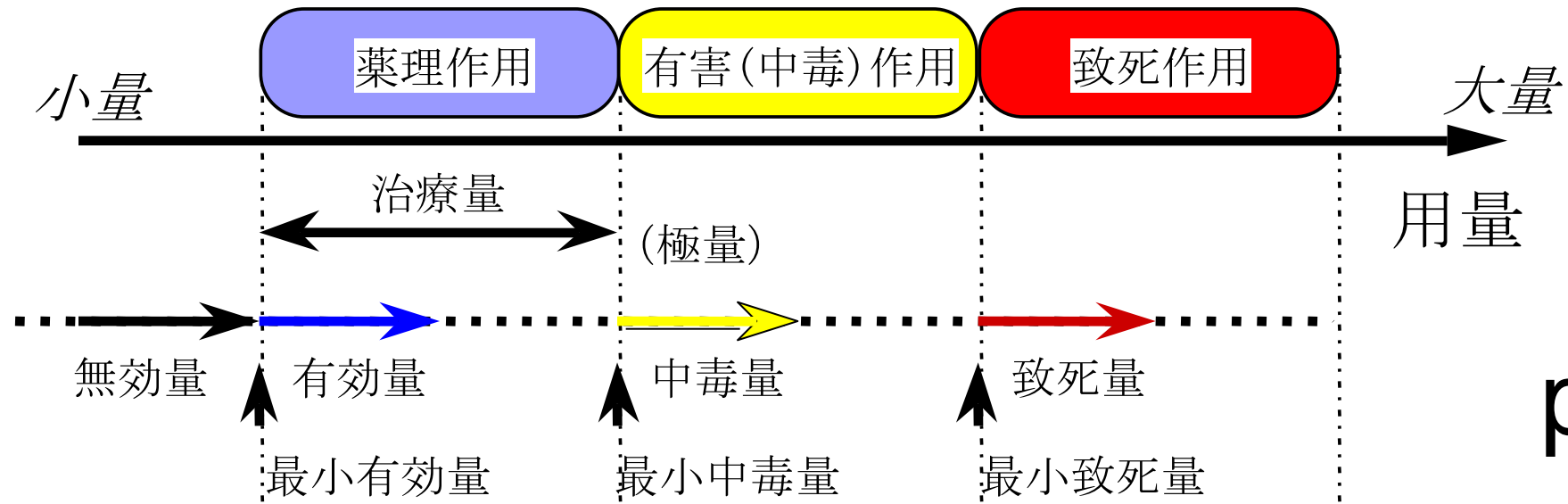
Color Atlas of Pharmacology Thieme, 2000, p.53

用量反應關係





用量頻度關係
Dose-frequency relationship



p7

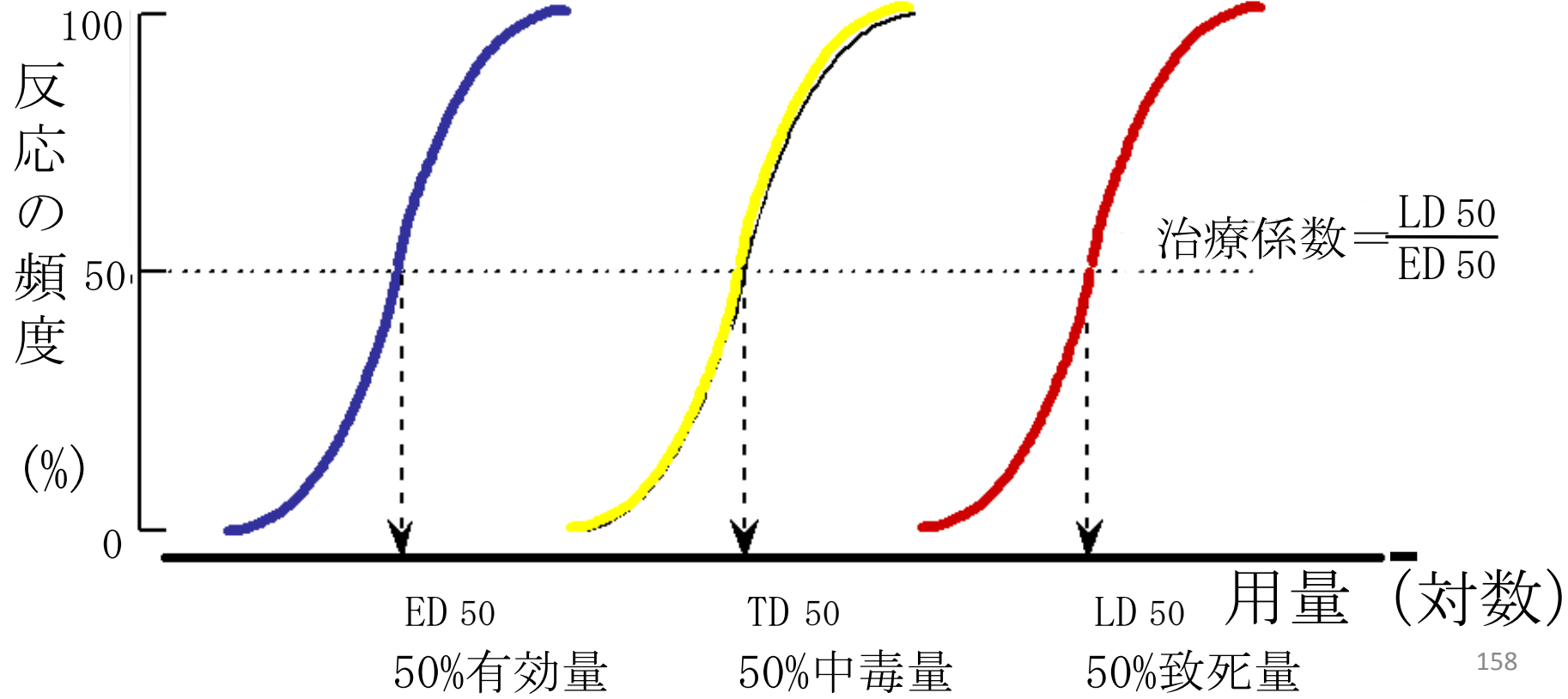
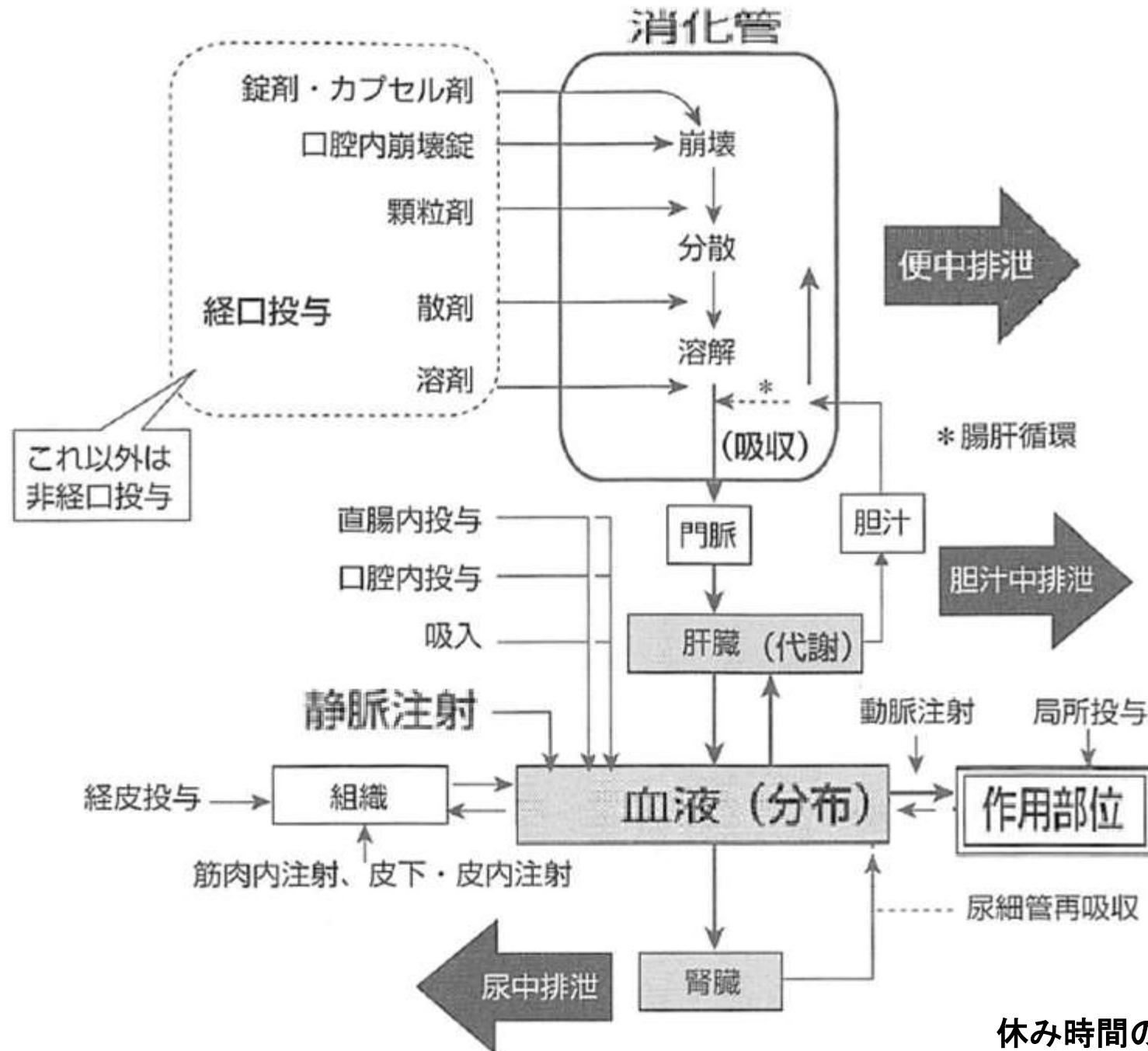


図 2-1 薬物投与から排泄まで薬の体内経路（吸収、分布、代謝、排泄）



第3回: **薬**を飲むとは、**薬**はなぜ効くのか

- 薬理学とその考え方
- **高血圧症治療薬**
循環器系の復習
- 狭心症治療薬



循環器治療薬のターゲット

- 血管(内皮細胞、平滑筋)
- 心臓(電氣的・機械的活動)
変時・変伝導・変力;冠動脈
- 腎臓(体液量;内分泌系)
- 血液(体液量;凝固因子・血小板)
- 神経系・内分泌系・オートコイド・免疫系

「血管年齢」:人は血管とともに老いる。(シデナム)

A man is as old as his arteries. Sydenhan T.
(1624-89) 英国のヒポクラテス、ジョン・ロックの友人

高血圧治療薬、血圧降下薬

高血圧 hypertension

正常な血圧blood pressure は拡張期血圧が90 mmHg未満で収縮期血圧が140 mmHg未満とされている。

至適血圧は80 mmHg未満、120 mmHg未満

$$V(\text{血圧}) = I(\text{心拍出量}) \times R(\text{末梢抵抗})$$

交感神経
迷走神経

心拍数 × 一回拍出量

交感神経

症候性高血圧と本態性高血圧

p127

症候性高血圧

腎血管性高血圧や内分泌腺の腫瘍(例、原発性アルドステロン症、褐色細胞腫)

本態性高血圧(約95%)

遺伝的素因(数種類の遺伝子が関与)

環境因子(食塩の過剰摂取・ストレス・肥満と代謝異常・喫煙・大量の飲酒)

メタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群) マルチプルリスクファクター症候群

遺伝素因

肥満

生活習慣の乱れ
(高脂肪食・運動不足)

インスリン抵抗性

*内臓脂肪症候群

肥満症として治療を勧告
(日本肥満学会, '99.10)

脂質異常症

糖尿病

高血圧

狭心症
心筋梗塞

動脈硬化

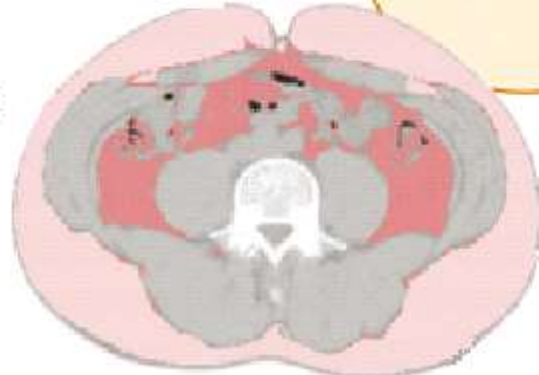
脳卒中
閉塞性動脈疾患

メタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)



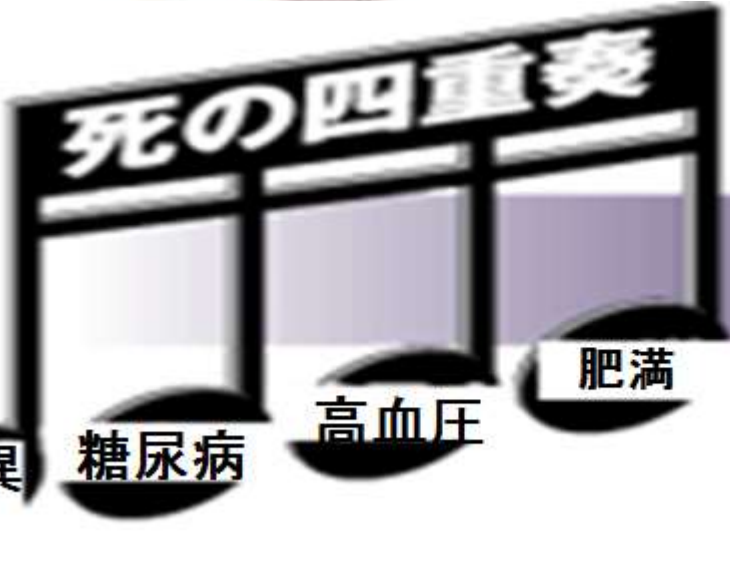
内臓脂肪蓄積
ウエスト周囲径
男性 **85cm** 以上
女性 **90cm** 以上

+ 右のうち
2項目以上



皮下脂肪

内臓脂肪



動脈硬化

- 脳梗塞
- 眼底異常
- 狭心症
- 心筋梗塞
- 大動脈瘤
- 腎障害

治療の基本方針

1. 血圧を下げることによって、心臓の負担を軽くし、血管障害を予防する。
2. 安静と食餌療法(減塩療法):生活習慣
3. 心血管病の危険因子(高脂血症・糖尿病・肥満・喫煙など)
4. 臓器障害の徴候(心肥大、虚血性心疾患、脳血管障害、腎機能障害、腎不全、末梢動脈硬化性病変)のチェック; 家族歴
5. 薬物療法

治療薬（表4-1、図4-2）

ACE阻害薬とARB（AT₁受容体拮抗薬）

β 受容体遮断薬

カルシウムCa拮抗薬・血管拡張薬

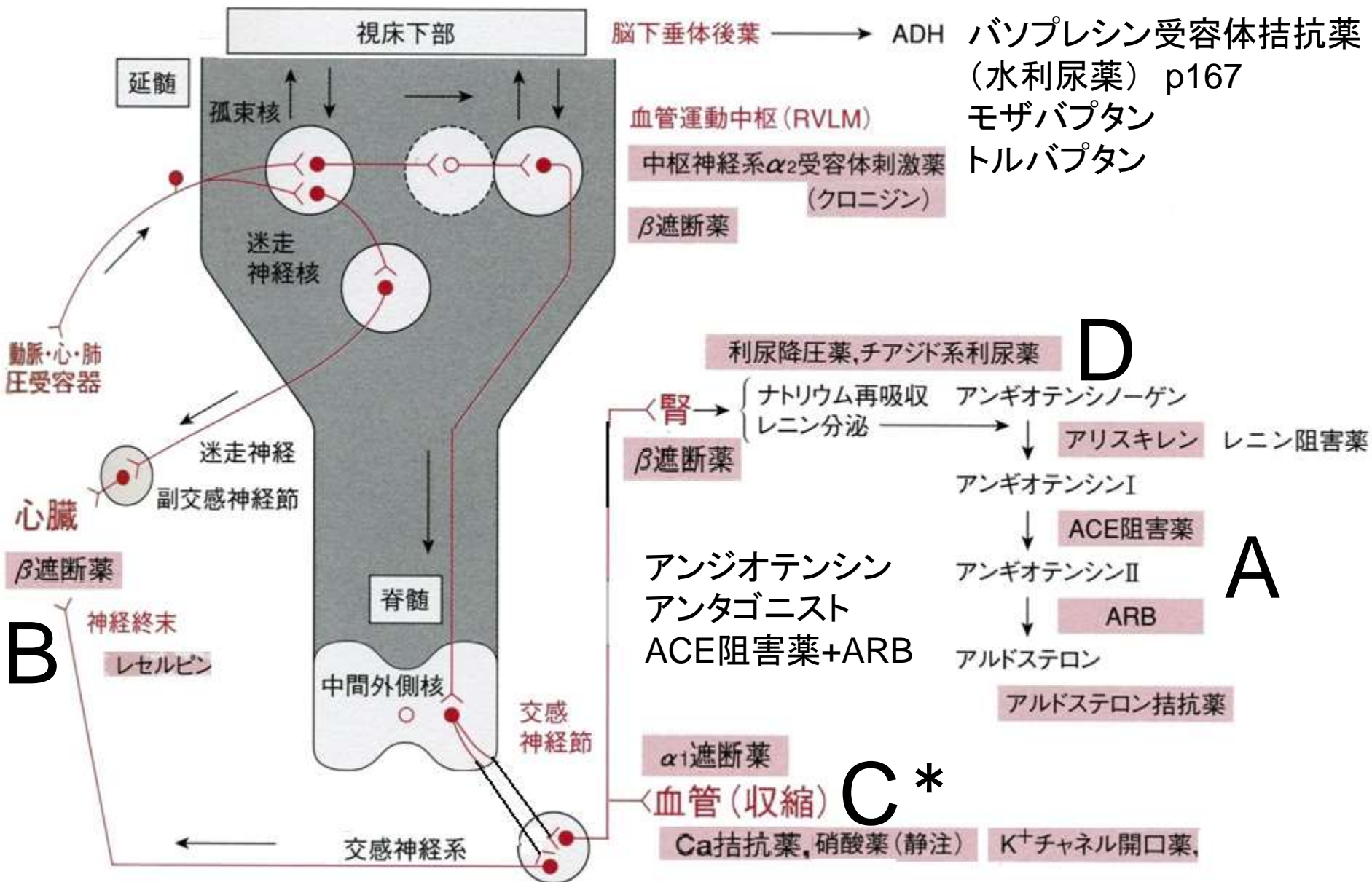
利尿降圧薬、チアジド系利尿薬

アルドステロン拮抗薬

α_1 受容体遮断薬

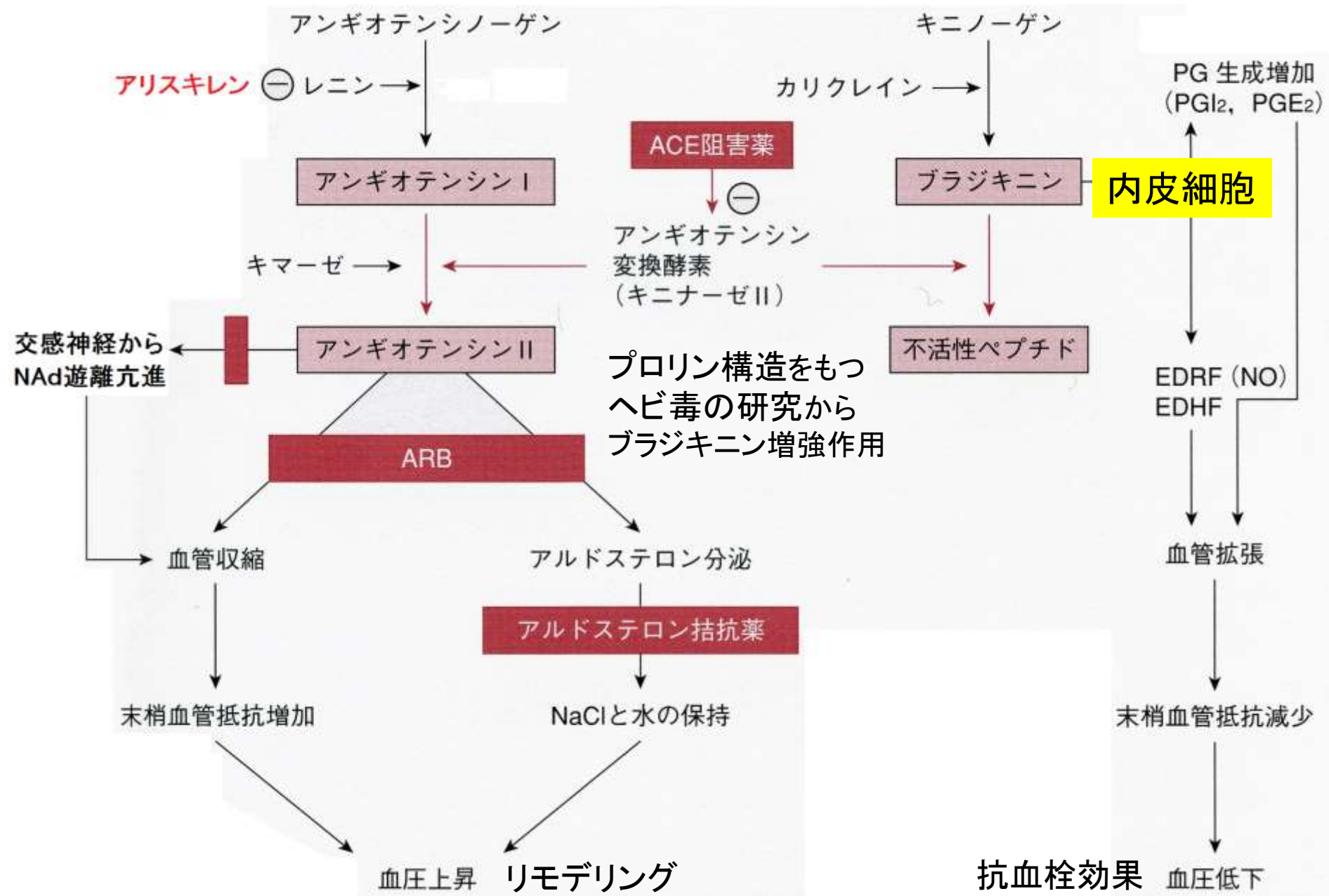
中枢神経系 α_2 受容体刺激薬

交感神経遮断薬



* 血管平滑筋のCaチャネル遮断; Ca流入減少; 細胞内Ca濃度低下; 血管平滑筋弛緩; 血管拡張; 総末梢抵抗減少; 血圧低下

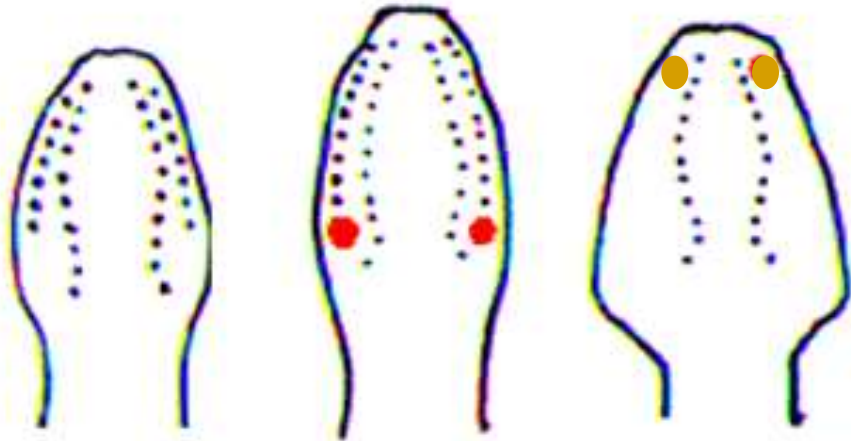
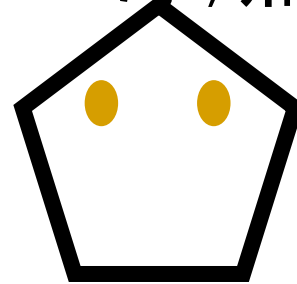
ACE阻害剤とAT1拮抗薬（ARB）の作用機序



ヘビ毒からACE阻害薬へ



ヘビ毒; 痛み、ショック

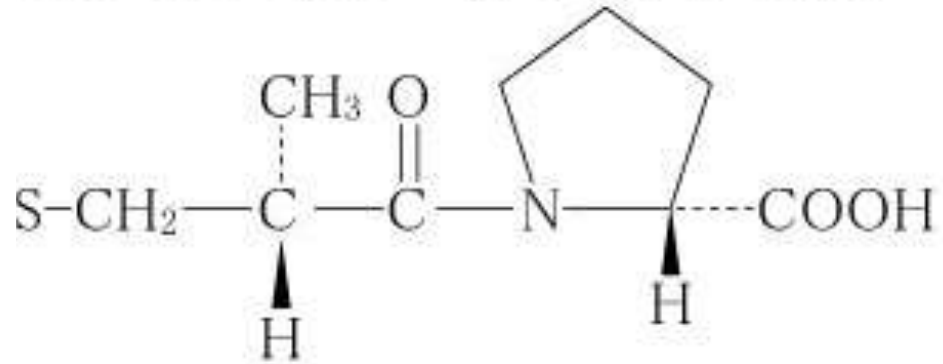


無毒ヘビ
(アオダイショウ等)

ヤマカガシ
(後牙類)

マムシ・ハブ
(前牙類)

カプトプリル 分子量 217.28



.....
プロリン

Bradykinin potentiating factors or peptides (BPF) are major components of the venom.

Three a.a. **Try-Ala-Pro**, **Phe-Ala-Pro** were active.

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

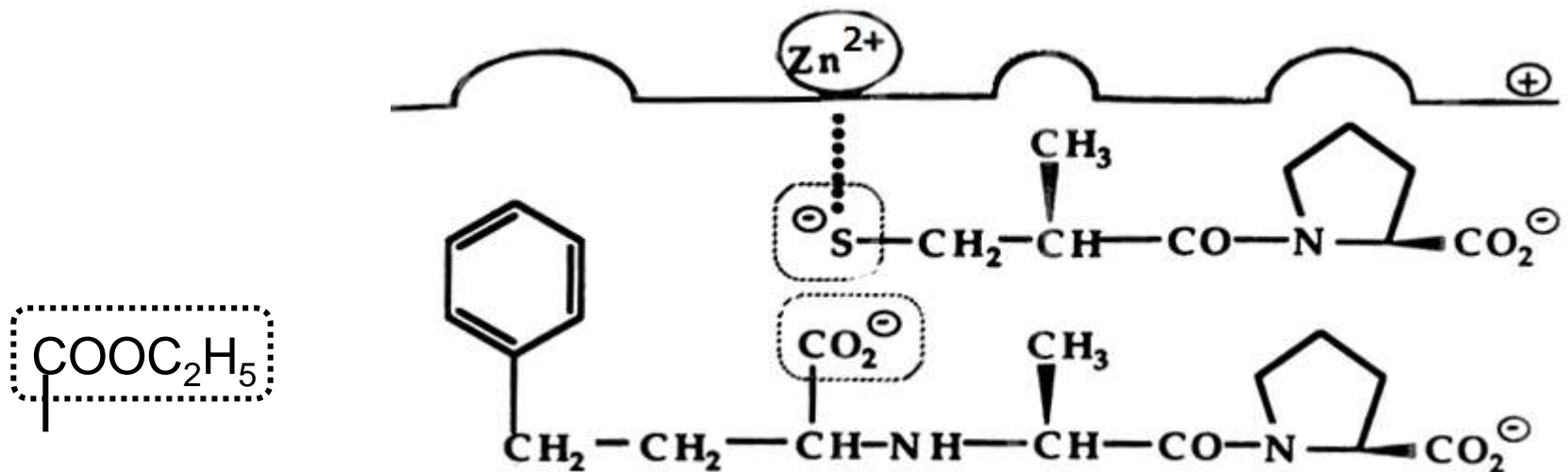
Inactive peptides

Product inhibition by that generated by enzyme catalysis

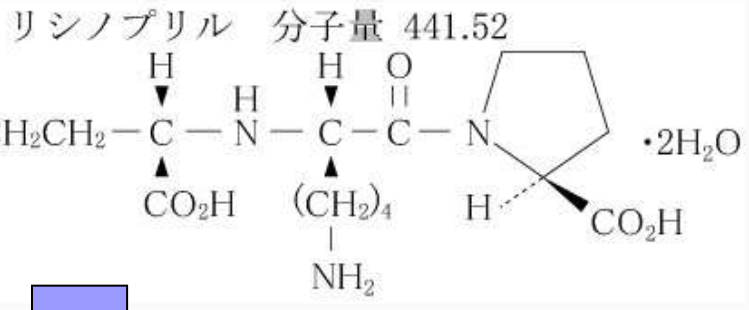
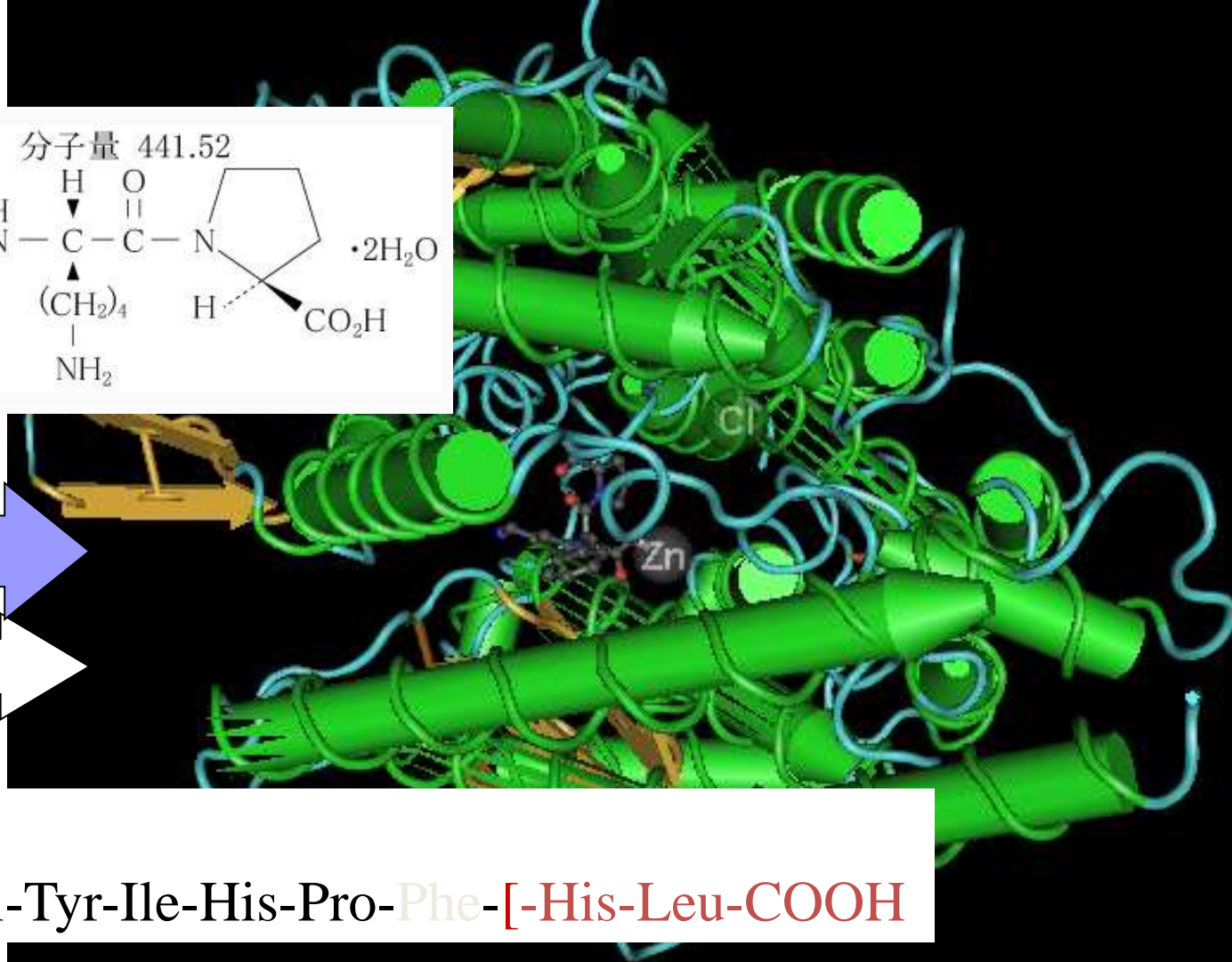
- 1) -COO^- group on the C-terminal **proline**
- 2) amide carboxyl between a.a.
- 3) hydrophobic interactions (with methyl group)
- 4) Zn^{2+} in enzyme interaction with -SH , -COOH , -POOH^- groups

1977 **Captopril**

Enalapril (prodrug) -- (hydrolysis) \rightarrow **enalaprilat**



ACE & lisinopril



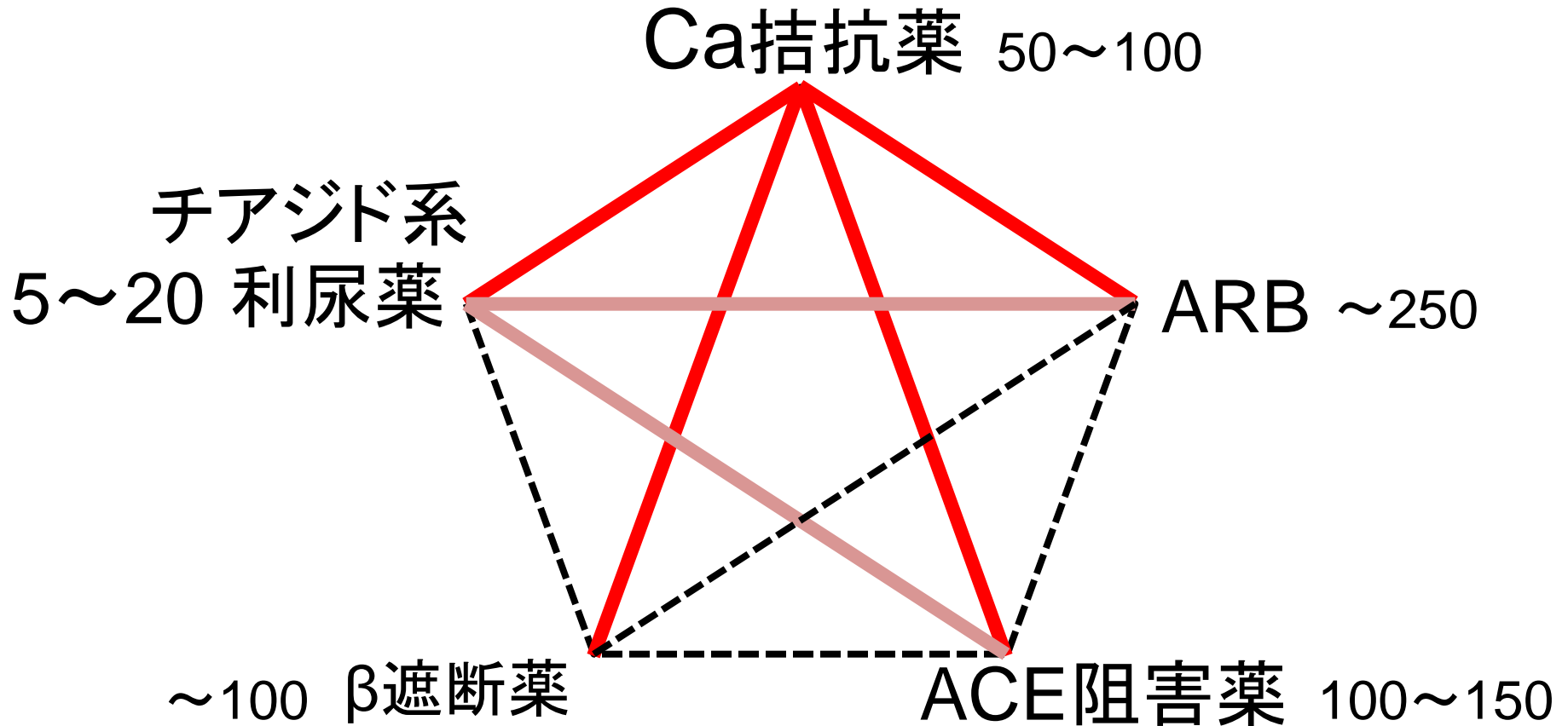
A I
NH₂-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-[-His-Leu-COOH

2剤の併用

日本高血圧学会2009年

実線：推奨される併用

数値：薬価(円/日)



3剤十分量投与しても効果不十分: 治療抵抗性高血圧

第3回：薬を飲むとは、薬はなぜ効くのか

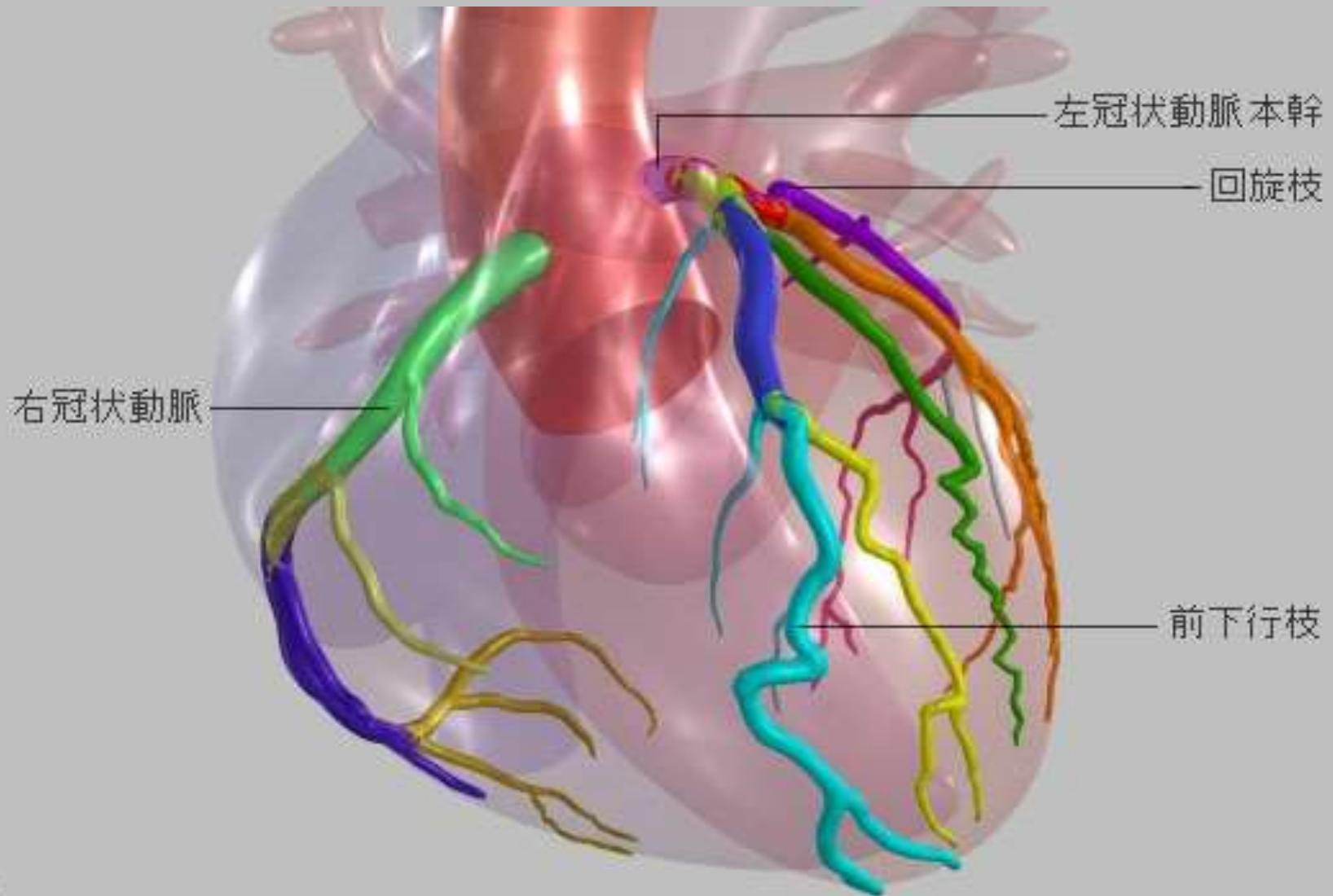
- 薬理学とその考え方
- 高血圧症治療薬
- 狭心症治療薬

狭心症の病因

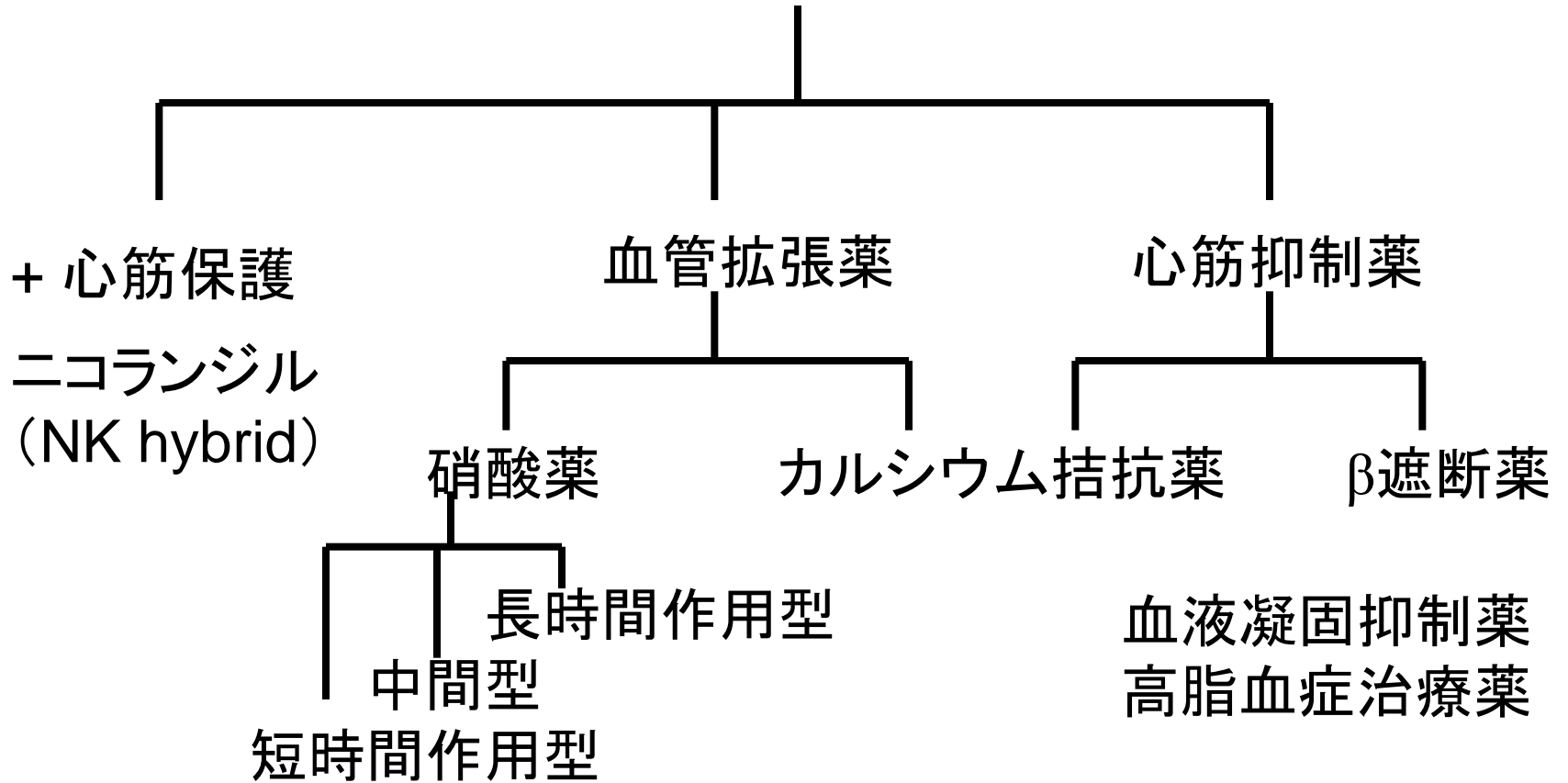
治療薬の概観、発作、典型的、予防的



冠動脈の働き 心臓も働くためには酸素や栄養素が必要。それらを心臓の筋肉へ運ぶ血管が冠状動脈。冠状動脈には、太い3本の枝があり、心臓の回りを王冠のようにめぐっている。血液を貯めて、拡張期に心内膜側に灌流する。



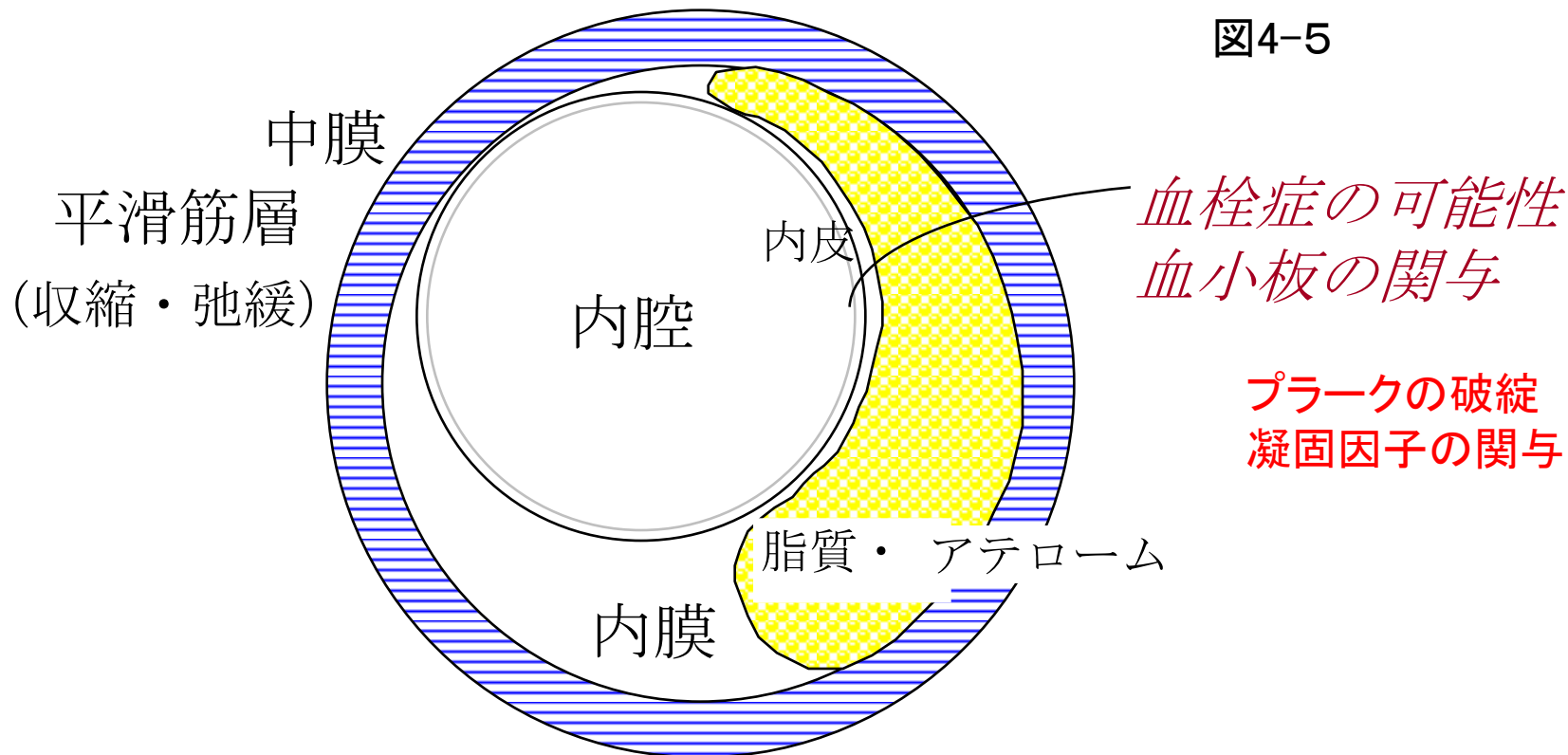
狭心症治療薬



K_{ATP} channel opener + Nitrates
カリウムチャンネル開口薬 硝酸薬 ハイブリッド

冠動脈硬化およびスパズムと狭心症治療薬の位置付け

図4-5



冠拡張薬

Ca拮抗薬

K⁺チャンネル開口薬

など

冠動脈スパズム (攣縮)

動脈硬化 (器質的狭窄)

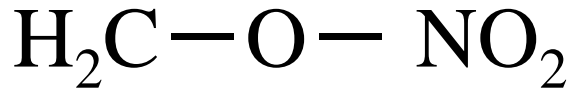
β遮断薬

高脂血症
治療薬

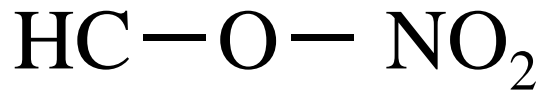
ニコランジル

硝酸化合物、抗血小板薬

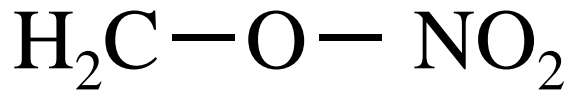
硝酸薬の代表ニトログリセリン nitroglycerin



|



|



グリセリンと硝酸のエステル

(軽い揮発性及び脂溶性)

経口投与→肝臓で脱ニトロ化を受け無効になる

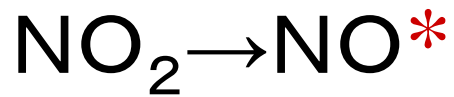
↓ $t_{1/2}=2-8$ min

主に舌下で投与される (first pass effectを避けるため)

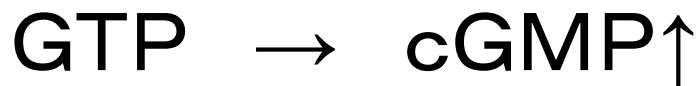
ほかに、点滴静注、テープ剤、スプレー剤

二硝酸イソソルビド isosorbide dinitrate

作用機序 mechanism of action



可溶性グアニル酸シクラーゼ↑



(1) 細胞膜CaポンプによるCaくみ出し↑

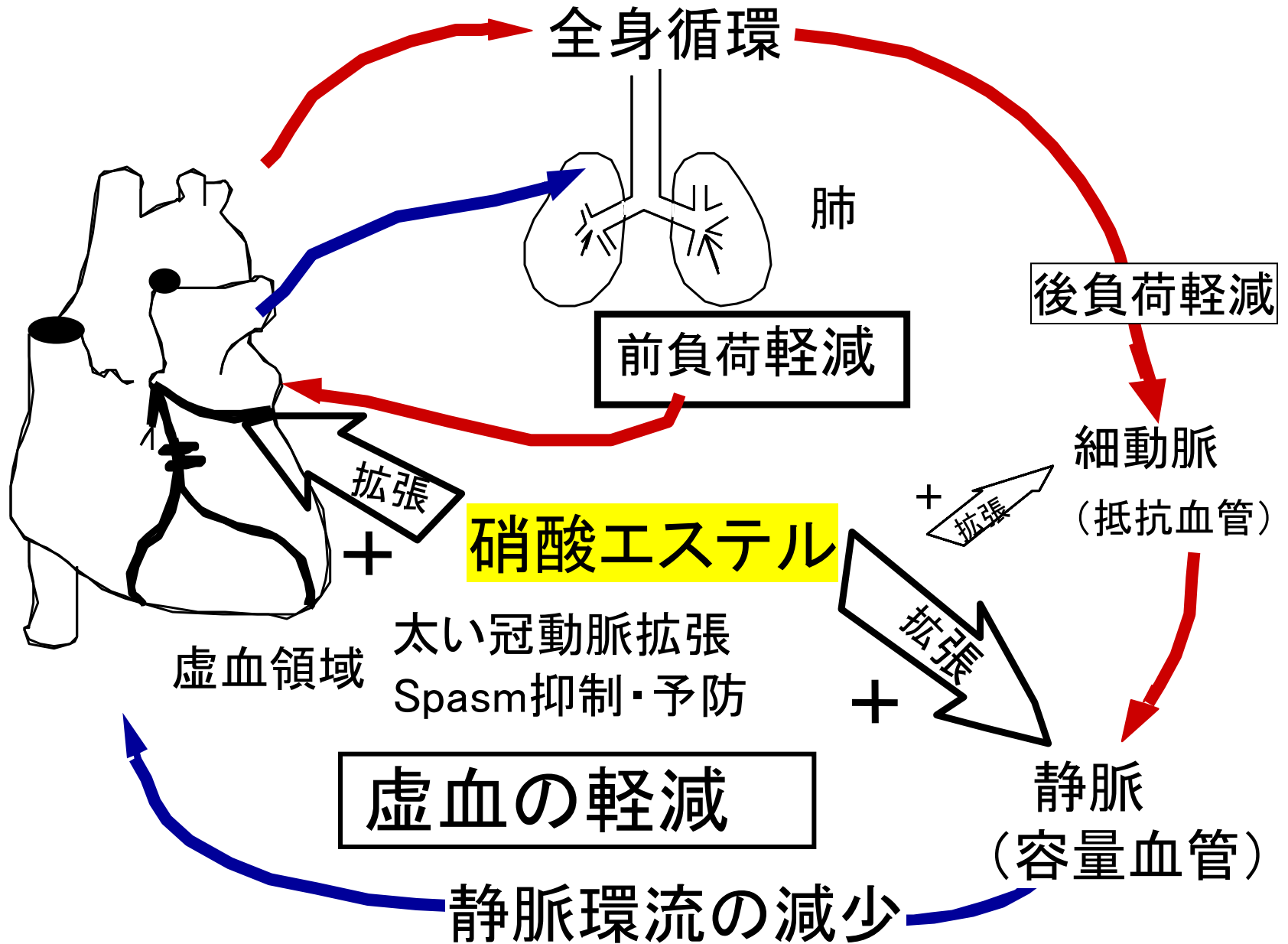
(2) $\text{K}_{\text{Ca}}\uparrow$ (過分極); Ca^{2+} 流入抑制

(3) $\text{MLC-P} \rightarrow \text{MLC}$ (Ca感受性低下)



血管平滑筋弛緩 (* 静脈、太い冠動脈)

硝酸エステルの狭心症の治療メカニズム(奏効機序)



心臓では

O₂需要↓↓

静脈還流↓
心拍出量↓

O₂供給↑

冠血流量の再分布
Spasm抑制・予防

耐性 SH基の枯渇などによる

副作用

頭痛、顔面紅潮、
起立性低血圧、めまい、
反射性頻拍、動悸

シルデナフィルとの併用禁忌

Ca拮抗薬

Ca antagonists (German-Japan, '60s-70s)

Ca²⁺ channel blockers (USA-UK, '80s-90s)

フェニルアルキルアミン(PAA)系 ベラパミルなど

ジヒドロピリジン(DHP)系 ニフェジピン、
ニカルジピン、ニトレンジピン、シルニジピン、
アムロジピン、アゼルニジピン など

ベンゾチアゼピン(BTZ)系 ジルチアゼム

その他 フルナリジン、ベプリジル

(作用機序) L型Ca²⁺チャネルの遮断

→ Ca²⁺流入の抑制 → [Ca²⁺]_i細胞

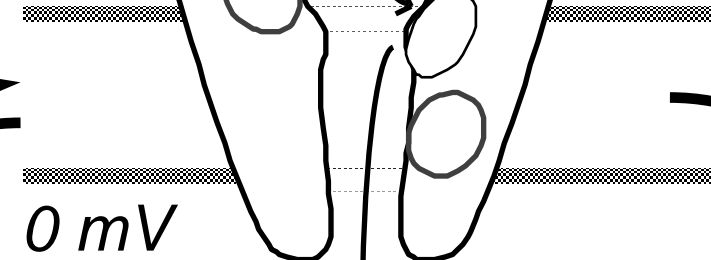
内Ca²⁺濃度↓ → 血管平滑筋弛緩

L型 Ca^{2+} チャネルの3状態

活性化（開）状態

Ca^{2+}

Ca 結合部位 (ポア)



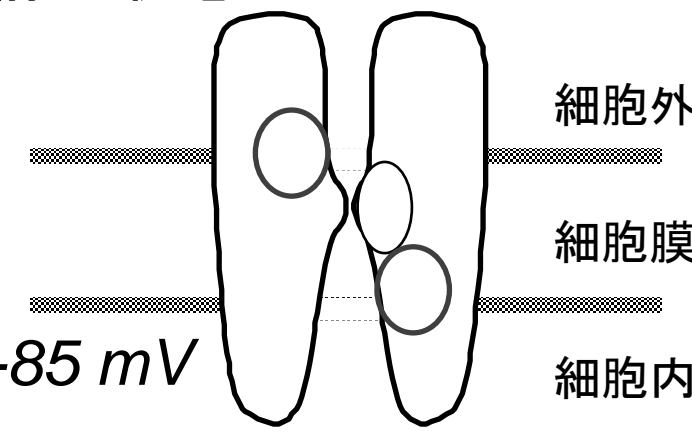
0 mV

Ca^{2+}

Ca^{2+} 電流

不活性化状態

静止状態



$V_m = -85 mV$

細胞外

細胞膜

細胞内

DHP 結合部位

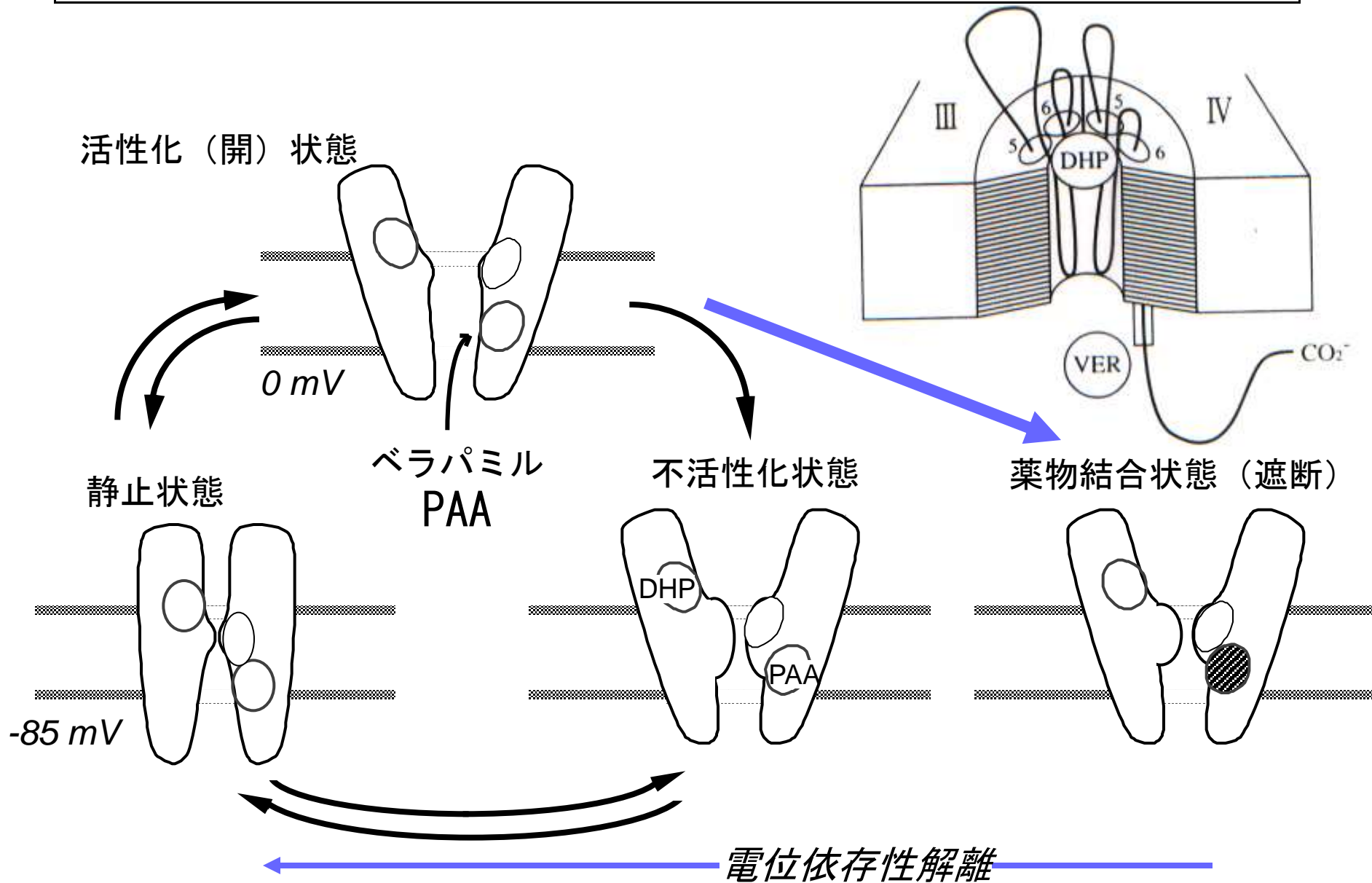
DHP

PAA

PAA 結合部位

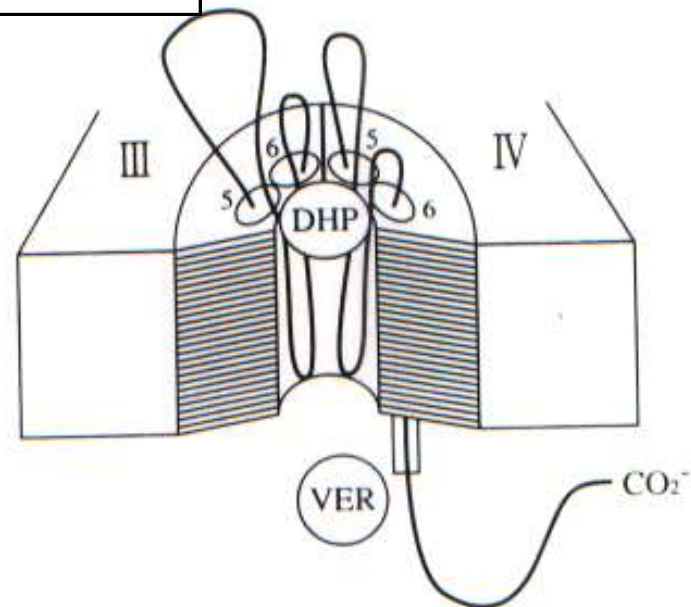
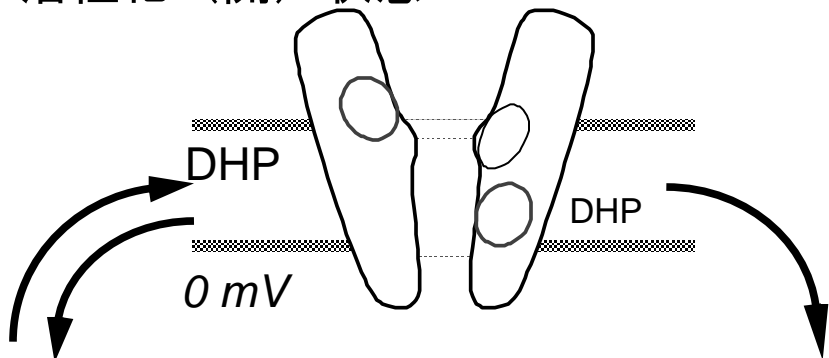


フェニルアルキルアミン（ベラパミル）による遮断様式

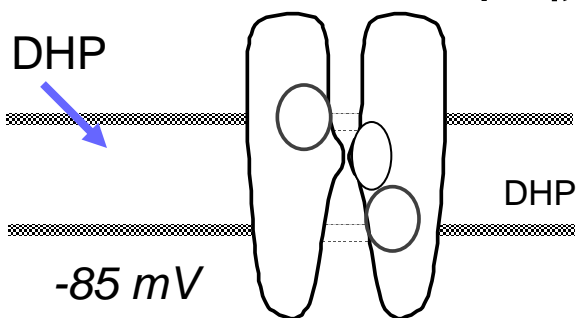


DHP系Ca拮抗薬による遮断様式

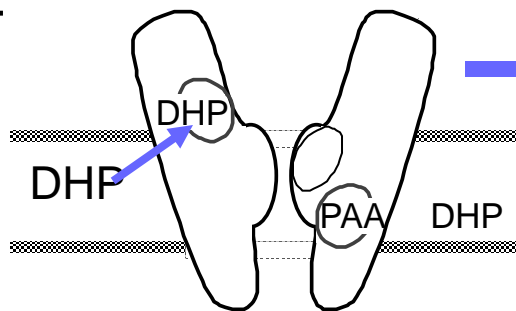
活性化（開）状態



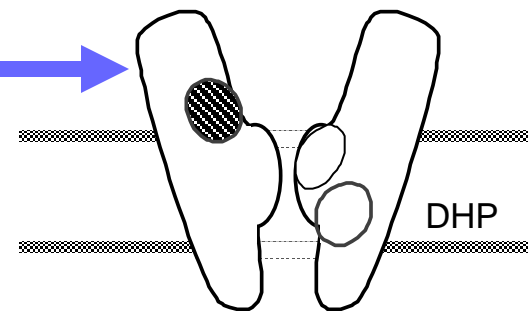
静止状態 DHP低親和性



不活性化状態



薬物結合状態（遮断）



DHP高親和性



Ca拮抗薬はL型Caチャンネル に結合して遮断する

ベラパミル チャンネルが開いた時に細胞の内側から結合
(open channel block)

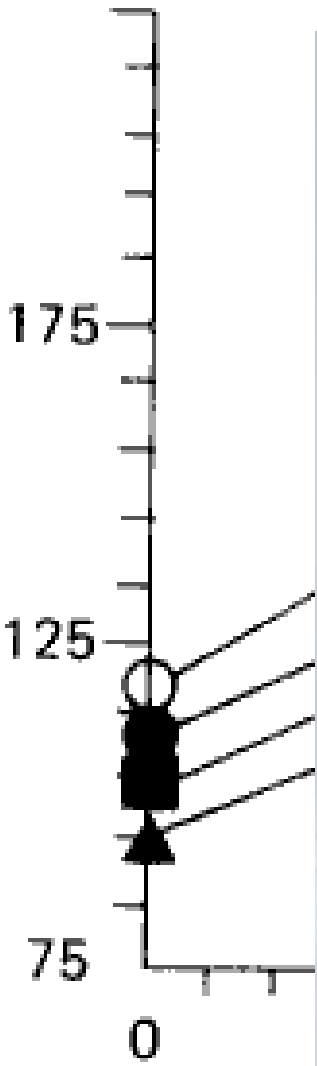
ニフェジピン 不活性化状態のチャンネルに細胞の外側から
結合して不活性化状態を保つ

ジルチアゼム ベラパミルとほぼ同じ結合部位(ニフェジピン
とベラパミルの中間型)

ニフェジピン(DHP) 血管選択性強い
ニフェジピンが血管平滑筋のCaチャンネルによく結合・遮断する

トレッドミル運動負荷検査 運動量心筋酸素消費量 狭心症患者に対するジルチアゼムの効果

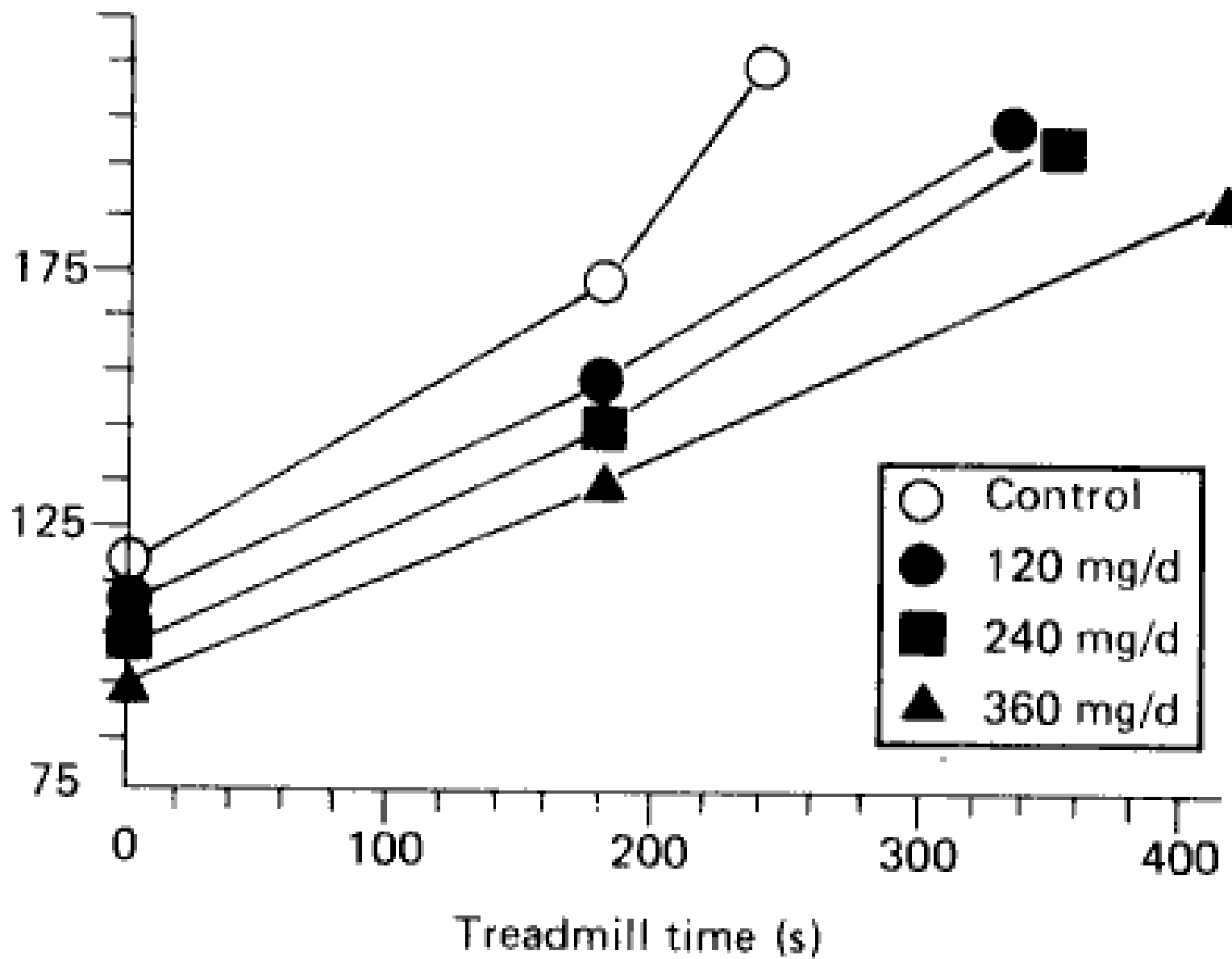
心筋酸素消費量(ダブルプロダクト)
心拍数 × 収縮期血圧 ÷ 100



treadmill time (s)

トレッドミル運動負荷検査 運動量心筋酸素消費量 狭心症患者に対するジルチアゼムの効果

心筋酸素消費量(ダブルプロダクト)
心拍数 × 収縮期血圧 ÷ 100



β 遮断薬 ～オロール

1. 非選択性 プロプラノロールなど
2. β_1 選択性 メトプロロール、アテノロール、ビソプロロール
3. α 遮断作用を併せ持つ ラベタロール、カルベジロール

O_2 需要↓↓

心拍数↓

心筋収縮力↓

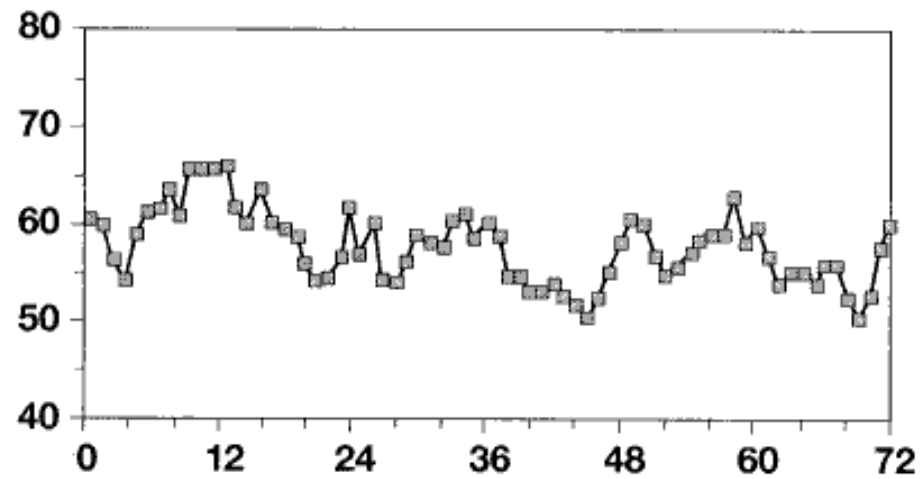
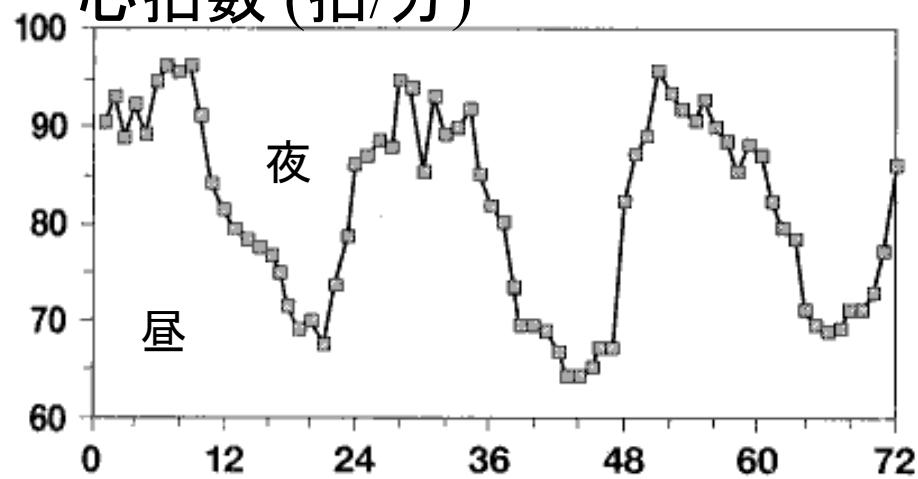
心拍出量↓

プラセボ

メトプロロール

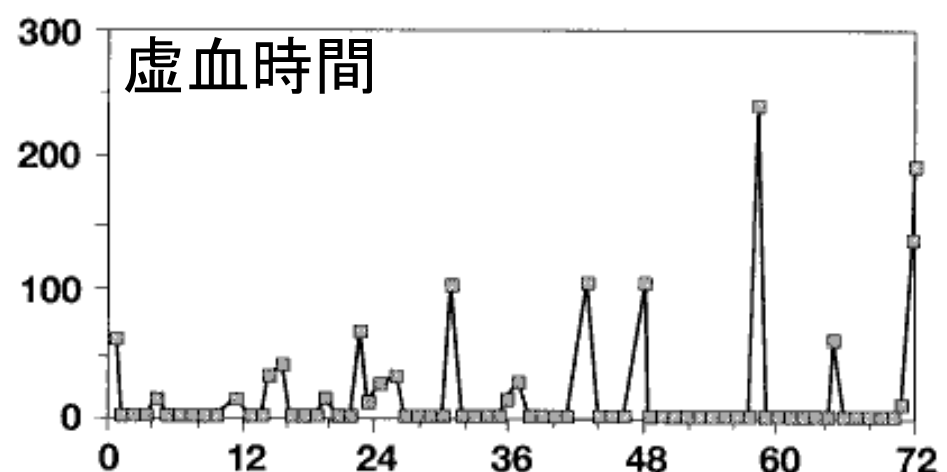
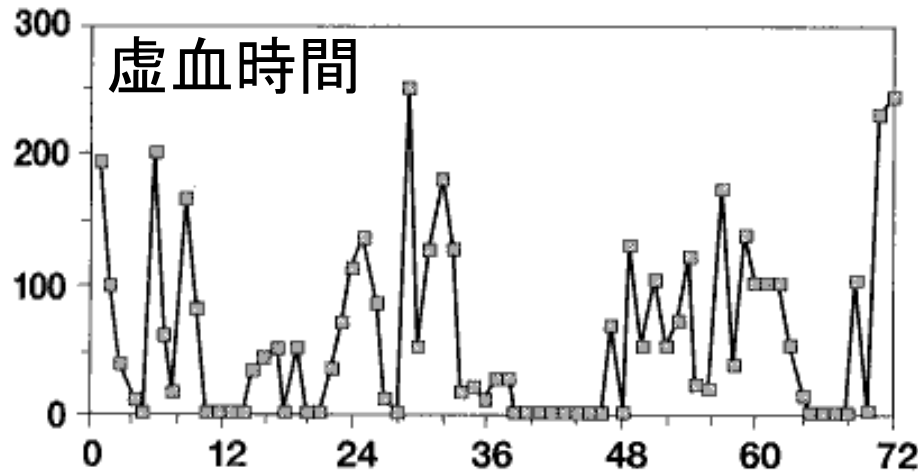
心拍数 (拍/分)

心拍数 (拍/分)



虚血時間

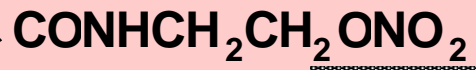
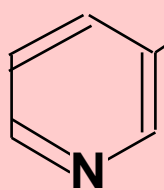
虚血時間



時間 (hours of monitoring)

K⁺ チャネル開口薬の化学構造式

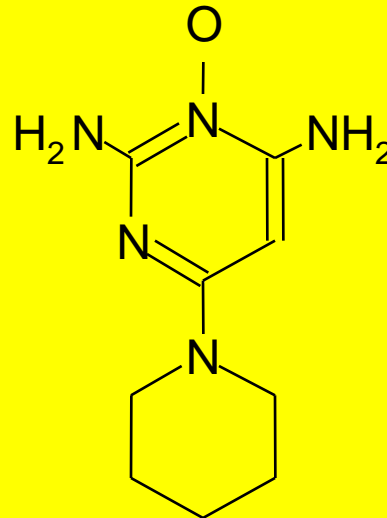
Pyridine: ニコランジル,
KRN2391



NO, cGMF ↑

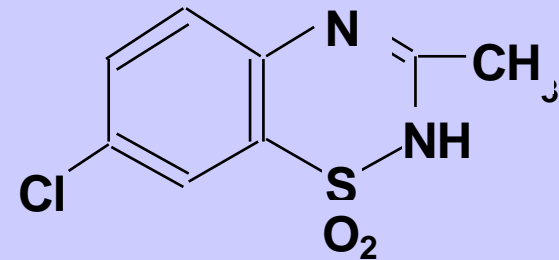
"N-K hybrid"

Pyrimidine:
minoxidil, LP 805



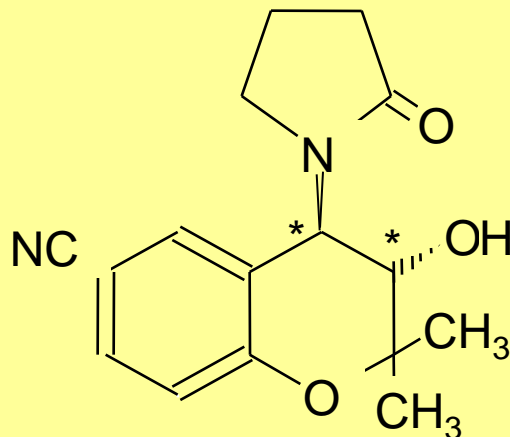
発毛剤

Benzothiadiazine:
ジアゾキサイド



"Nonspecific KCO"

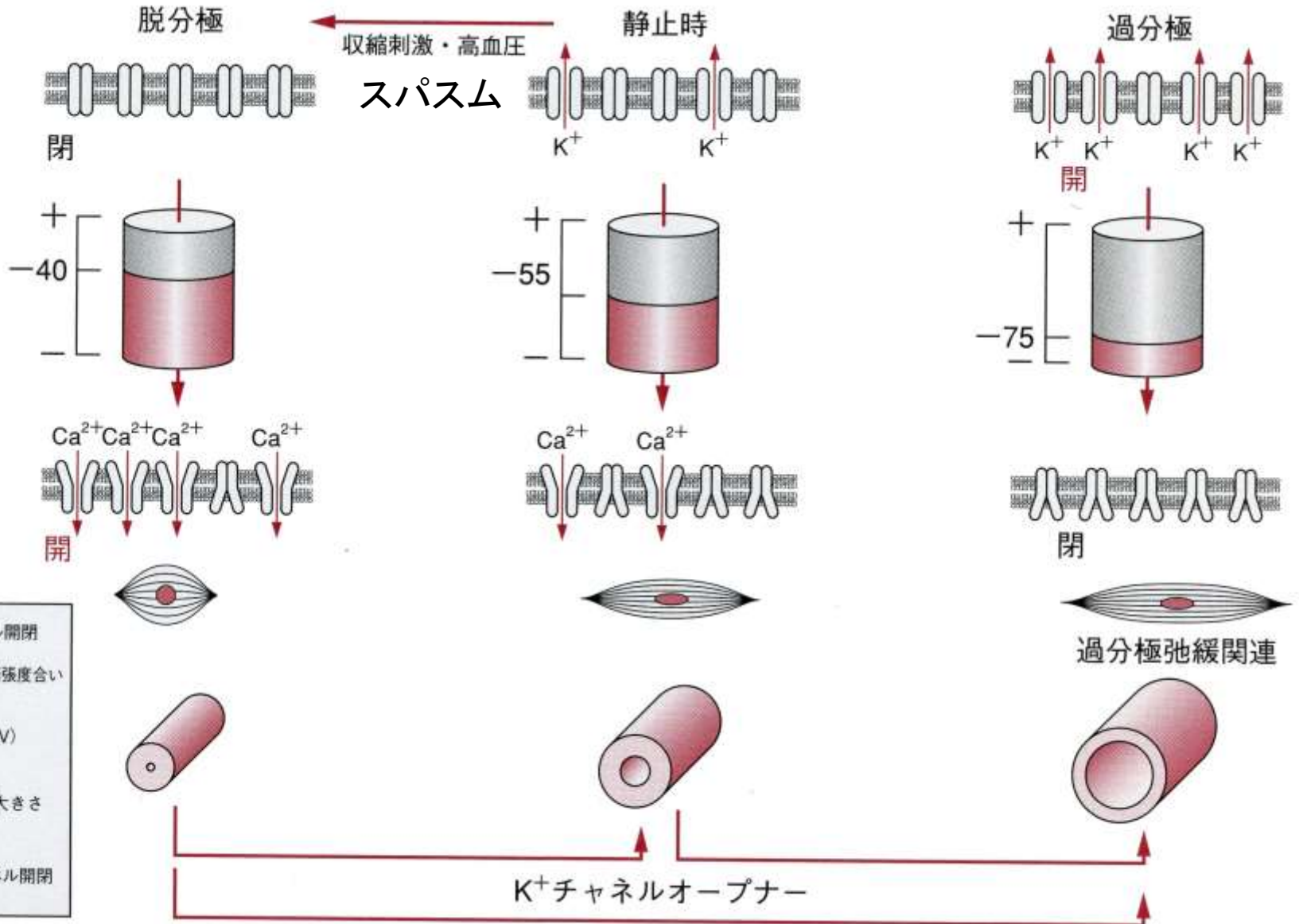
Benzopyran:
レブクロマカリム



K⁺ channel opener:

心筋/平滑筋K_{ATP}開口

図4-9 K⁺チャンネル開口薬の作用

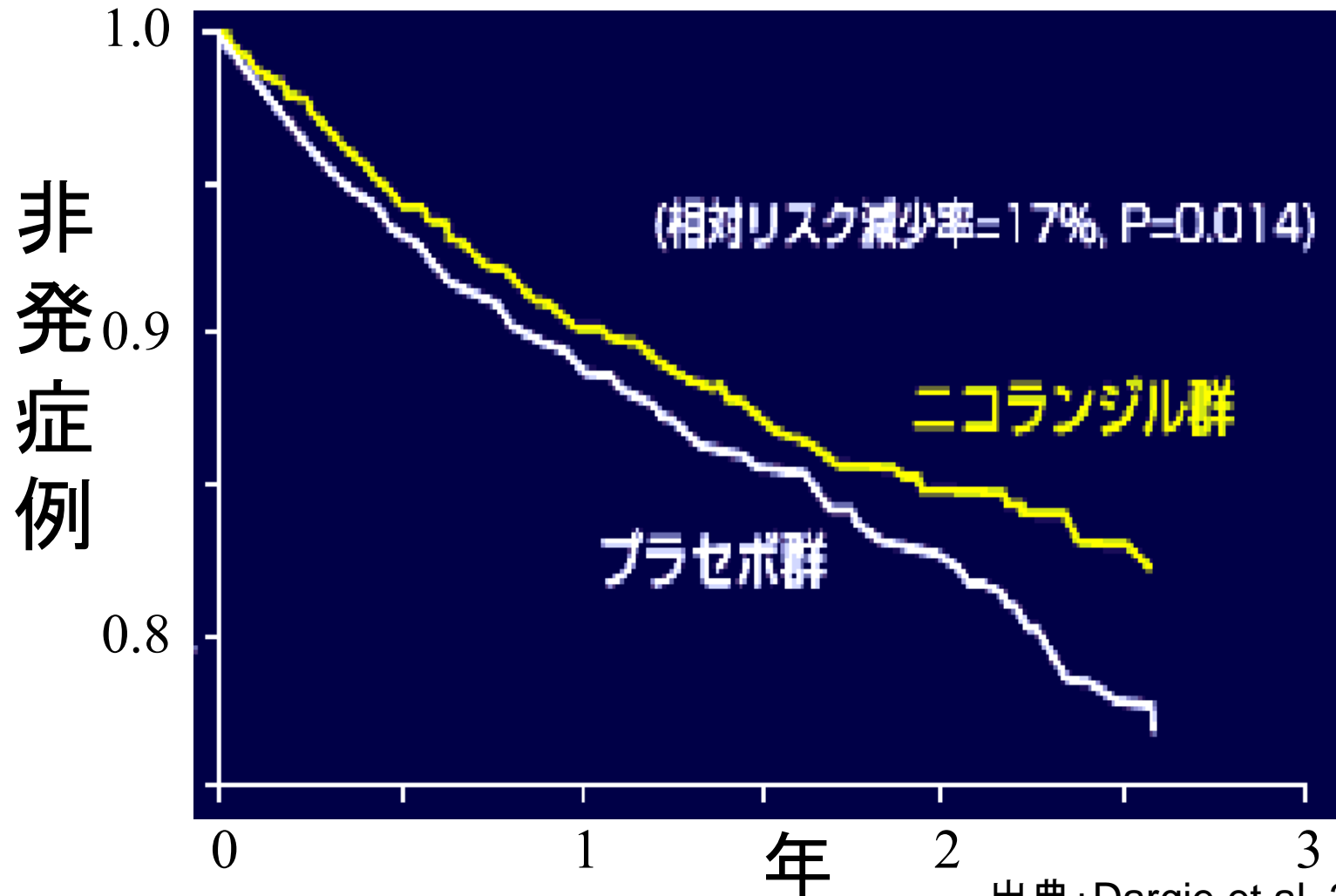


Why nicorandil?

K_{ATP} ; プレコンディショニング

- ニコランジルは硝酸薬様作用に加え、ATP感受性カリウム (K_{ATP}) チャン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} チャンネル開口により、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} チャンネル開口が考えられている。 K_{ATP} チャン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)。

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

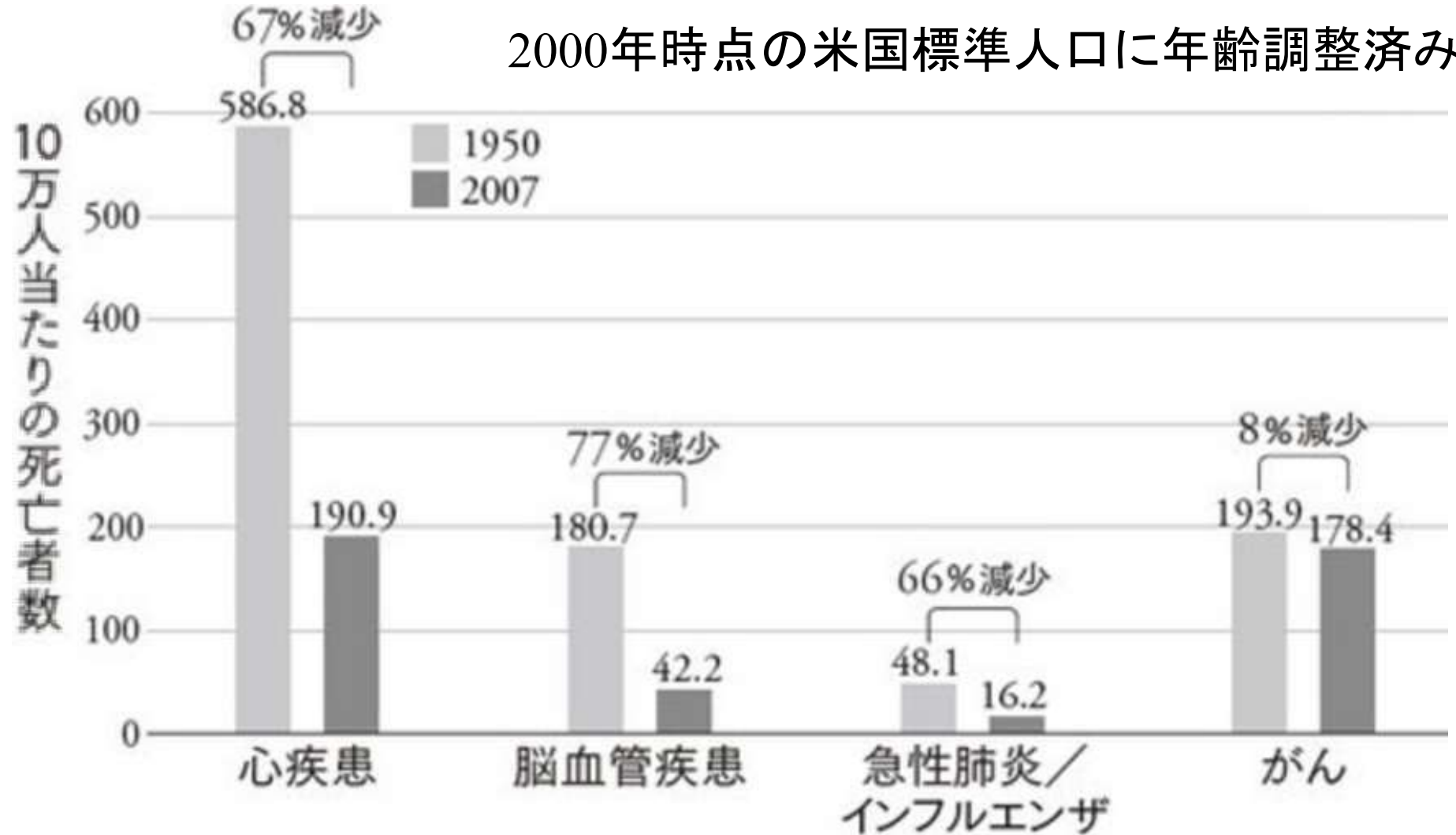
スタチンHMG-CoA還元酵素阻害薬

ACE阻害薬、ARB

ニコランジル

循環器疾患の治療成績の素晴らしさ

2000年時点の米国標準人口に年齢調整済み



米国における死因の比率の変化

『ジエンド・オブ・イルネス』より



東北大学

平成27年度学都仙台コンソーシアム サテライトキャンパス公開講座の案内

あなたの血管は何歳？

～地球の上での日本人の血管～

講師：加齢医学研究所 教授 山家智之

仙台市市民活動サポートセンター6階（青葉区一番町4-1-3）

6月20日（土）13:00～14:30

東北大学 教育・学生支援部 教務課教育支援係

電話：022-795-3925





東北大学

平成27年度学都仙台コンソーシアム サテライトキャンパス公開講座の案内 薬理学者から市民への伝言 **パート4**

和漢薬(漢方薬)とサプリメントが基礎からわかる

仙台市市民活動サポートセンター6階(青葉区一番町4-1-3)

9月26日(土)13:00~18:30(6コマ連続)

10月3日(土)13:00~18:30

これまでのテーマ、東北大学機関リポジトリTOUR

1. 薬理学と薬物治療学の入門
2. 「薬はリスク」の分子薬理学から放射線障害を見る
3. 5大疾病の薬物治療を中心に



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

ミニットペーパー

20150616

学籍番号と氏名を書いて

狭心症発作を起こしている人の絵から、
狭心症の病因を述べなさい。ついで、
その発作治療薬と典型的・予防的治療薬
とを簡潔に整理して述べなさい。