医学と医療における日本の薬理学の貢献

日本薬理学会へのいざない

日本薬理学会

医学と医療における日本の薬理学の貢献

日本薬理学会へのいざない

「薬理学ってどんな学問？薬学とどうちがうの？」、そして「日本薬理学会ってどんな団体？」と皆様はお思いのことでしょう。「薬理学」は医学・歯学・薬学・獣医学そして看護学などを志す人が必ず学ばなければならない基礎医学の一つです。
そこで本小冊子では「薬理学」がどのような学問であるかについて、最近30年間の「日本薬理学会」の活動を通して紹介いたします。

社団法人　日本薬理学会

はじめに：くすりと薬理学

人類の誕生とともに病気との闘いが始まりました。文明の歴史はすなわち薬の歴史でもあります（図1）。しかし、薬がなぜ効くのかを人類が理解できるようになるには、19世紀後半における生理学の発展に伴い薬理学が誕生するまでの長い時間を必要としました。例えば南米の人々は古くから獲物を麻痺させる矢毒を狩りに用いていました（図2）。この矢毒の成分（クラーレ）の作用点が理解されたのはフランスの生理学者クロード・ベルナールの有名な実験によります（図3）。

その後20世紀の生化学の発展により神経伝達物質、ホルモン、ニューロペプチド、オータコイド、サイトカイン、細胞接着因子などの生理活性物質の本体が明らかとなり、さらに生物物理学、分子生物学及びゲノム科学の発展に伴い近代薬理学が成立しました。この薬理学の歴史はまた近代医学の発展の歴史でもあり、薬理学の貢献なくしては現在のような急速な医療の進歩はありえなかったといえます（図4）。

薬理学は「生体内外の化学物質と生体の相互作用を、種々の研究方法により個体、臓器、組織、細胞、分子のレベルを貫いて総合的に研究し、さらに創薬・育薬などの薬物の疾病治療への応用を視野に入れ、薬物治療の基盤を確立する科学」と定義されます。さらにこの基本概念に加え「創薬やヒトゲノム情報に基づく個人最適化医療」が21世紀の薬理学の新しい研究領域となってきました。

そこで、最近30年間の日本薬理学会の研究成果を中心に薬理学が医学及び医療にどのように貢献してきたかを紹介します。

図1　人類の誕生とともに病気との闘いが始まり、草根木皮を用いての治療の試行錯誤が始まりました。

図2 矢がよほどの急所に当たらない限り、獲物は逃げてしまいます。南米の人たちは古くから獲物を麻痺させる矢毒（クラーレ）を狩りに用いていました。このように人類は太古の昔から自然界に存在する生理活性物質を生活に利用してきました。

図3 運動神経が興奮する（活動電位が発生する）とその神経終末から神経伝達物質アセチルコリン（ACh; acetylcholine）が放出され、AChは骨格筋の受容体を介して筋細胞の活動電位を引き起こし、筋は収縮します。この過程には自然界に存在する多様な生物の毒素が多様な効果を示します。例えばフグ、サソリ、イソギンチャクの毒は運動神経の活動電位の発生を完全に抑制、カイやヘビの毒は運動神経終末からのAChの放出を抑制し筋麻痺を引き起こします。また南米の人々が用いた矢毒のクラーレはAch受容体を阻害し筋を麻痺させます。

図4 ヒトの体は多様な分子の協調的機能により支えられています。この協調的機能の異常が病気の原因となります。医薬品は時には不足分を補い、時には過剰な機能を抑制し、時には異常を引き起こす原因を除去することによって協調的機能を回復させることを目的に使用されます。

01

くすりが作用する場所

薬物受容体

現在、世界で使用されている薬の約7割は受容体関連物質です。この30年間の薬理学研究の最も重要な成果の一つは、沼　正作（1929-1992）らによるニコチン様アセチルコリン受容体（ACh受容体）の解明です。ヘビ毒の一成分がACh受容体に結合して離れない性質を利用してACh受容体が単離され（図5）、その部分構造が決定されました。これに引き続きACh受容体の遺伝子が釣りあげられ（クローニングされ）、ACh受容体の全構造が明らかにされました。この研究の過程でヒト重症筋無力症がACh受容体に対する自己抗体を産生する病気であることも明らかとなりました（図6）.

同様の研究方法を用いた世界中の多くの研究者により、重要な薬物の受容体のほとんど全ての分子構造が解明され、さらに受容体刺激に引き続く細胞内情報伝達の分子機序が明らかにされました。すなわち(a) G蛋白質共役型受容体、(b)イオンチャネル内蔵型受容体、(c)チロシンキナーゼ関連受容体、を介した情報伝達の解明です（図7）。

このように我々の体を構成する60兆とも100兆ともいわれる細胞がどのようにして時々刻々変化する外部環境に対応し、細胞下及び細胞、臓器そして個体レベルで情報を受容・伝達し、個々の細胞がそれぞれの機能を果たし、生命を維持（生体恒常性）しているのかについて分子レベルで議論できることになりました。これらの新しい機序のそれぞれについて新しい薬が開発されてきていることは言をまちません。

図5　ヘビ毒の一種、αブンガロトキシンはACh受容体と不可逆的に結合します。この性質を利用してACh受容体が多くの膜タンパクの中から釣りあげられ、そのアミノ酸配列の一部（部分構造）が明らかになりました。このアミノ酸配列を利用してACh受容体をコードする遺伝子がさらに釣りあげられ（クローニングされ）、ACh受容体の全アミノ酸配列（一次構造）が決定されました。

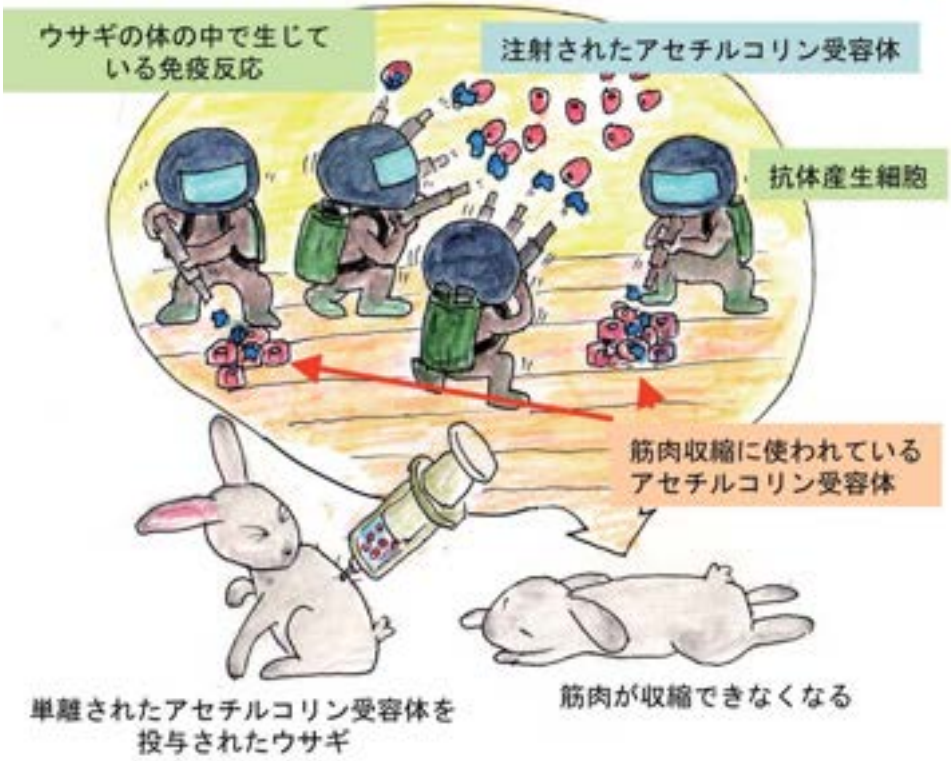

図6 ACh受容体が豊富に存在する魚（電気ウナギやシビレエイ）の電気器官からACh受容体を釣り上げ精製し、これをウサギに注入するとウサギの体では抗体（抗-ACh受容体-抗体）が産生されます。この抗-ACh受容体-抗体はウサギの骨格筋に存在するACh受容体の機能を阻害します。その結果ウサギは四肢の筋麻痺による運動障害、さらに症状が進むと呼吸困難を示し重症の場合は死に至ります。このような実験結果からヒト重症筋無力症にはACh受容体の抗体が関与することが証明されました。さらに、ヒト重症筋無力症の場合、自己のACh受容体に対して抗体がつくられる自己免疫疾患であることも明らかになりました。

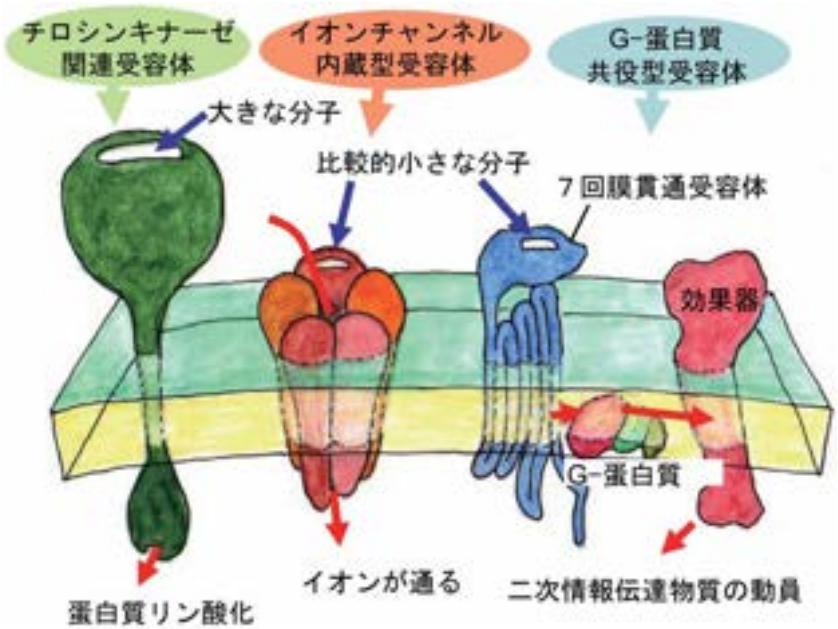

図7 細胞膜には種々の受容体が存在し、これら受容体はチロシンキナーゼ関連受容体、イオンチャンネル内蔵型受容体、G-蛋白質共役型（7回膜貫通型）受容体に分類され、それぞれの受容体に対するアゴニストで刺激され、細胞外からもたらされた情報を細胞内に伝え、細胞はこれに応答します。

02

くすりが作用する場所

生体内情報伝達システム

1 イオンが生体信号として使われる

イオンシグナルの重要性とその詳細が明らかにされました（図8）。例えばCa^{2+}シグナルにより筋細胞が収縮を引き起すことが江橋節郎（1922-2006）らにより世界に先駆けて明らかにされました。その後、Ca^{2+}を介した細胞内情報伝達機構とそれに関わる種々の細胞機能やその破綻による病態が明らかとなり、Ca^{2+}拮抗薬が開発され、臨床応用に至っています（後述）。また電位依存性K^+チャネル遮断薬は難治性不整脈に対して有効な治療薬（III群抗不整脈薬）として使用されています。イオントランスポーターの分子実体も次々と明らかになりました。例えば胃粘膜壁細胞のプロトンポンプ（H^+, K^+-ATPase）の阻害薬は、強力に胃酸分泌を抑え、胸やけなどの症状を改善し、胃潰瘍、十二指腸潰瘍および逆流性食道炎（吻合部潰瘍、ゾーリンジャーエリソン症候群）などに臨床応用されています。

図8 細胞膜には種々のイオンチャネル、イオンポンプ、イオンエクスチェンジャー（イオン交換輸送体）が存在し、情報伝達、分泌、浸透圧の調節等に関与しています。例えばナトリウムイオン（Na^+）は神経や筋細胞の活動電位の発生、上皮細胞の水輸送や腺分泌そして細胞外液や浸透圧の調節にかかわります。また薬物とその受容体の相互作用は細胞内カルシウムイオン（Ca^{2+}）の濃度変化を介して種々の細胞機能を制御することが知られています。

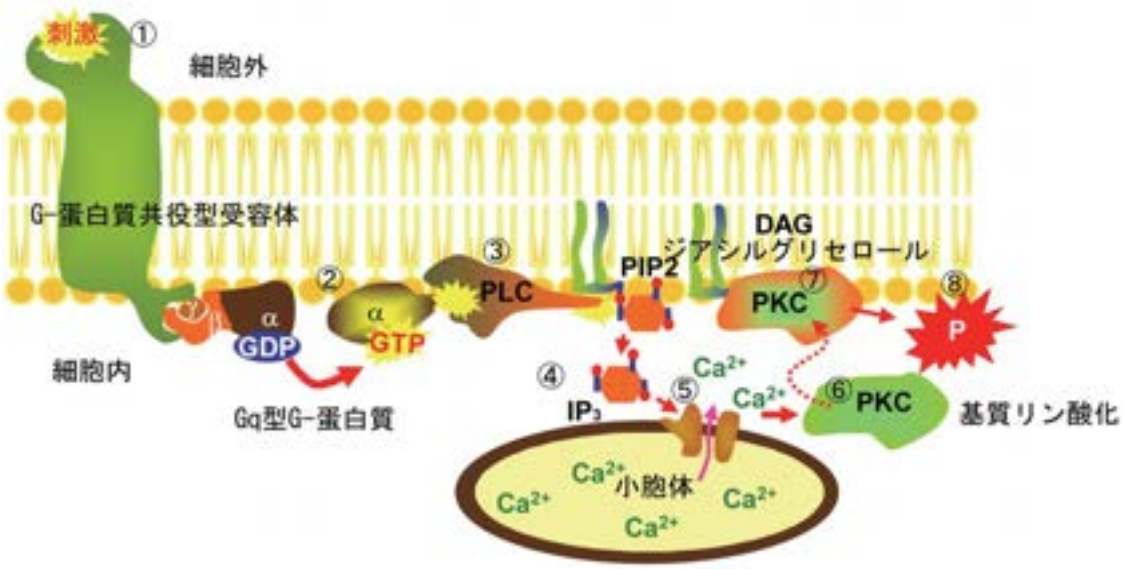

図9 プロティンキナーゼC（PKC）の活性化機構：
G-蛋白質共役型の受容体が刺激され（①②）、効果器であるホスホリパーゼC(PLC)が活性化された結果（③）、イノシトール三リン酸（IP_3）とジアシルグリセロール(DAG)が産生されます(④)。IP_3によって細胞内Ca^{2+}貯蔵部位から遊離されたCa^{2+}により、PKCは膜へ移行し（⑥⑦）、DAGによる活性化を受けて基質のリン酸化反応を引き起こします(⑧)。

2 細胞の外から細胞の中への情報伝達のしくみ

薬がその特異的受容体と結合すると、細胞内にその情報が伝達され細胞が応答します。ここでは、我が国で発見または同定された細胞内情報伝達因子、特に蛋白質リン酸化酵素（プロテインキナーゼ）を中心に紹介します。

A プロテインキナーゼC（Cキナーゼ）

1977年、西塚泰美（1932 －2004）らによって発見されたCキナーゼは、多くの蛋白質をリン酸化して、細胞に伝えられた情報を種々の機能として発現させます（図9）

B Ca^{2+}/カルモデュリン依存性プロテインキナーゼ（CaMキナーゼII）

1982年、宮本英七らのグループによって発見・精製されたCa^{2+}とカルモデュリンに依存するプロテインキナーゼです。CaMキナーゼIIは広範囲な基質特異性を示し、多くの細胞内蛋白質をリン酸化することにより、細胞内の情報伝達経路において重要な役割を担っています。中枢神経系、ことに海馬には多量に分布し、長期増強にも関与していることから神経の可塑性や記憶に重要であると考えられています（図10）。

C Rhoキナーゼ

1996年、成宮　周、貝淵弘三らは独立に細胞内分子スイッチである低分子GTP結合蛋白質Rhoの標的蛋白質として、ROCK/Rhoキナーゼを発見しました。さらにこのRhoキナーゼは、ミオシン等の細胞骨格調節蛋白質のリン酸化を介して平滑筋収縮、細胞運動、神経突起の形態形成などを制御していることが明らかになりました。またRhoキナーゼが、血管平滑筋の異常収縮に起因する様々な病態（冠動脈攣縮、脳血管攣縮、動脈硬化等）に関与していることから、Rhoキナーゼ阻害薬は高血圧症や肺高血圧症、狭心症および動脈硬化症等の改善に有効であることが注目されています（図11）。

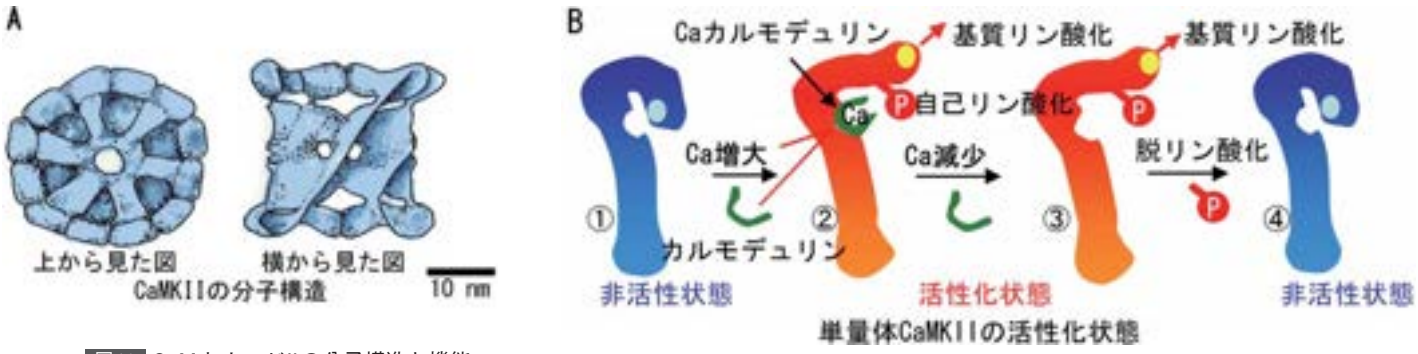

図10 CaMキナーゼIIの分子構造と機能：
A：電子顕微鏡で観察した像から再構成したCaMキナーゼII（12個のサブユニットが集合した巨大な分子）。
B：CaMキナーゼ（①）はCa^{2+}と結合して活性型となったCa-カルモデュリン複合体の結合により活性化され基質をリン酸化し、同時に自分自身もリン酸化します（②）。リン酸化活性は自己リン酸化部位が脱リン酸化されるまで続きます（③→④）

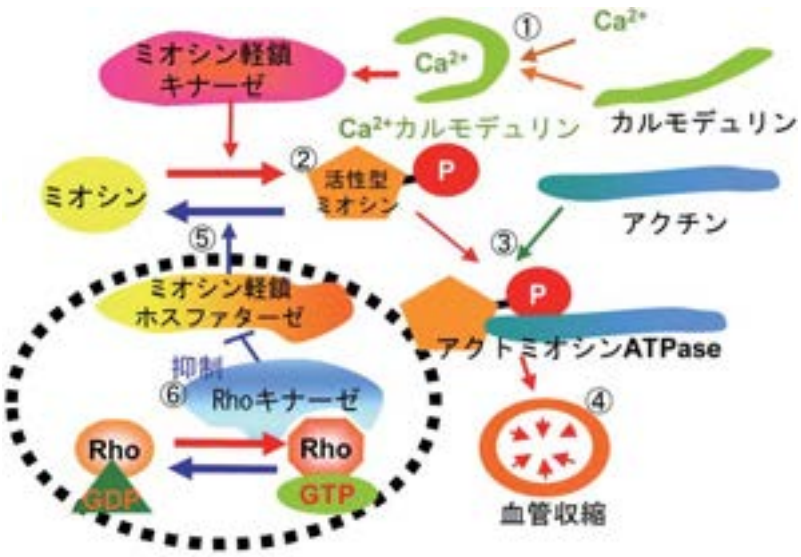

図11 血管平滑筋におけるRhoキナーゼの機能：
血管平滑筋細胞では細胞内Ca^{2+}が上昇するとCa-カルモデュリン複合体を介して、活性化型ミオシンが形成されます(①②)。活性化型ミオシンはアクチンを結合してアクトミオシンを形成し(③)、そのATPアーゼ活性により血管平滑筋は収縮します(④)。活性化型ミオシンがミオシン軽鎖ホスファターゼにより脱リン酸化されると血管平滑筋は弛緩します(⑤)。しかし、このときG-蛋白質Rhoによって活性化されたRho-キナーゼがリン酸化によりミオシン軽鎖ホスファターゼを阻害する(⑥)と、血管は異常収縮をおこし、冠動脈攣縮や脳血管攣縮などの病態の原因となります。

03 脳に働くくすり

1 グルタミン酸受容体とこれに働くくすり

ヒトの脳の働きは1000億ともいわれる神経細胞が形成する膨大な数の回路網によって支えられています。脳の情報処理機能はシナプスによって連絡している多数の神経細胞の総体的な活動によるとも言えます。そして脳への情報貯蔵の過程においてもシナプス伝達が鍵を握っています。この脳内の神経シナプス伝達において、グルタミン酸受容体チャネルは、シナプスの可塑性と学習・記憶に重要な働きをしています(図12)。このグルタミン酸受容体チャネルの遺伝子クローニングに多大な貢献をしたのが三品昌美らのグループです。2007年にトピラマートが部分てんかん治療薬として臨床現場に登場し、現在種々のグルタミン酸受容体拮抗薬が開発されています。

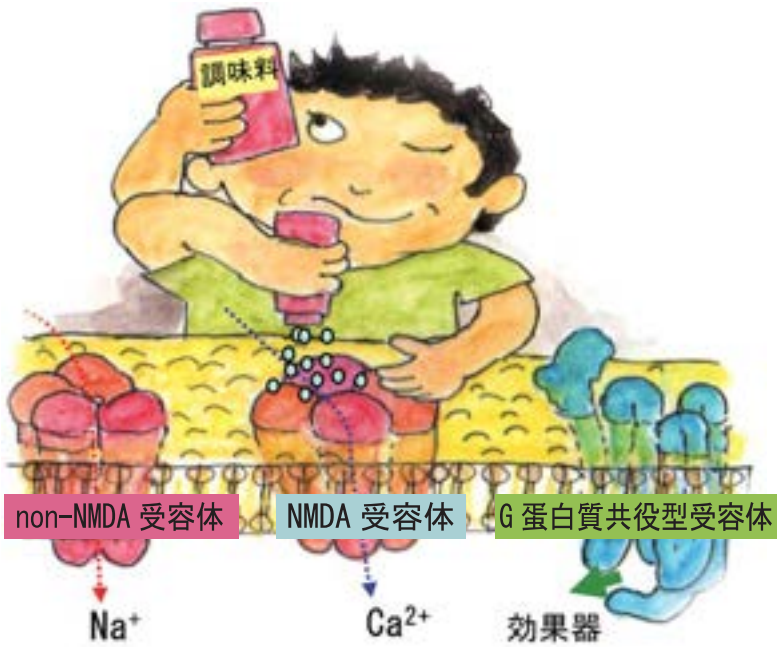

図12 「うま味」成分のグルタミン酸は中枢神経における主要な興奮性神経伝達物質であり、脳における情報伝達、可塑性および種々の病態の神経細胞死に関与していると考えられています。グルタミン酸受容体はイオンチャネル型および代謝型に大別され、前者にはNMDA受容体とnon-NMDA受容体とがあり、さらにnon-NMDA型受容体にはAMPA型およびカイニン酸型受容体とがあります。

2 知的機能の低下を防ぐくすり ― 認知症改善薬

認知症とは、一度正常に発達した知的機能が、後天的な脳の器質障害によって持続的に低下し、日常生活、社会生活が営めなくなった状態のことで、アルツハイマー型認知症と脳血管障害による認知症に分類されます。アルツハイマー型認知症は、脳の神経細胞が変性脱落し、脳全体が萎縮していきます。一方、脳血管障害による認知症は脳血管の障害によって、脳の働きが悪くなって生じます(図13)。いずれも中心となる症状は記憶障害と判断力の低下です。現在、塩酸ドネペジル（アリセプト）が治療薬として用いられています。これは、本邦のエーザイ（株）が開発した薬物で、その作用機序はアセチルコリンエステラーゼ（AChE）の阻害作用です。海外では塩酸ドネペジル以外に、塩酸タクリン、塩酸メマンチン、臭化水素酸ガランタミンおよびリバスチグミン酒石酸塩の4種が臨床応用されています。

また本邦では塩酸メマンチンが認知症の治療薬として臨床開発段階、そしてさらに統合失調症および神経因性疼痛への治療に大いに期待されています。

一方、フリーラジカルの消去薬であるエダラボンは、脳梗塞急性期に伴う神経症候、日常生活動作障害および機能障害の改善を目的として、臨床応用されています。

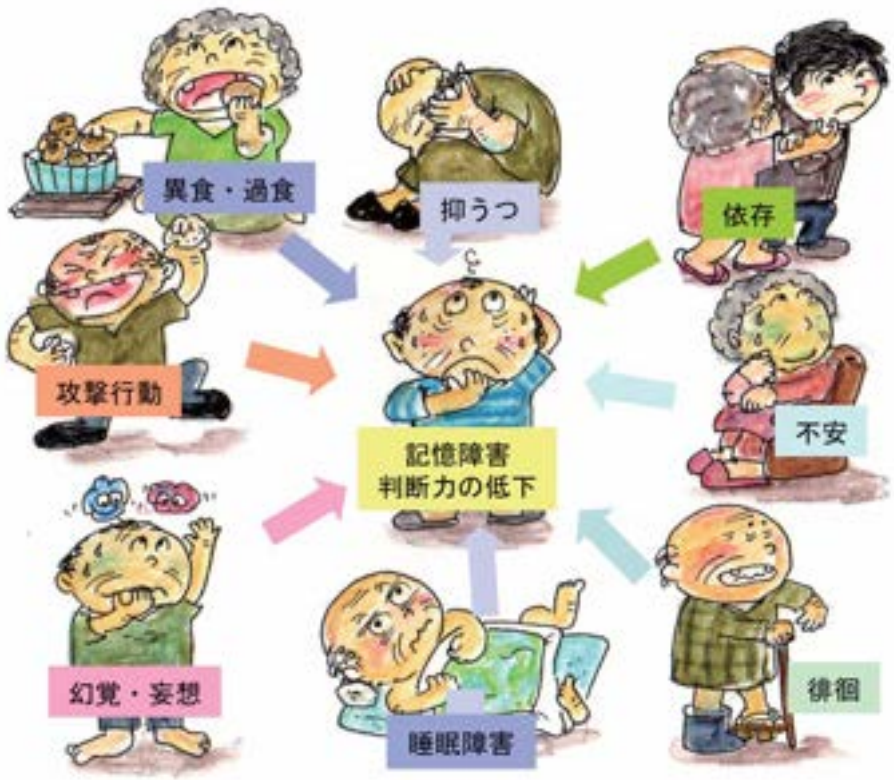

図13 認知症はいわゆる老化によるぼけとは区別されます。その主症状は知的機能の障害、ことに記憶障害であり、食事や入浴したことを忘れてしまいます。日常生活の維持に介護が必要となり、さらに症状が進むと夜間徘徊、幻覚・妄想、失禁、暴力、多動が現れ、日常および社会生活が困難となります。

04

正常機能から病態まで多様な作用を持つ不思議な分子

エイコサノイドと関連分子

プロスタノイドは、プロスタグランジン（PG）とトロンボキサン（TX）からなる生理活性脂質であり、その作用は各々に特異的な受容体を介して発揮されます。現在PGD_2, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$, PGI_2, TXA_2の受容体としてDP, EP, FP, IP, TPが知られており、EPにはEP_1～EP_4の4種類のサブタイプが存在します。成宮周らは、これら8種類のプロスタノイド受容体をクローニングし、その各々を欠損するマウスを作出しました。ついで、これらプロスタノイド受容体欠損マウスを用い、プロスタノイドの生体における役割を解析しました。具体的に解析の対象となった生理現象や疾患には、痛み、発熱、ストレス応答反応、生殖・分娩、免疫調節、血圧調節、止血・血栓、動脈硬化症、気管支喘息、骨粗鬆症、心筋梗塞、炎症性腸疾患、心肥大などが含まれ、多岐にわたっています。これらの解析の結果、プロスタノイドは従来知られていた炎症のメディエーターとしての役割のみではなく、さまざまな臓器の恒常性維持や広汎な疾患の病態形成において重要な役割を果たしていることが明らかとなりました。これらの成果は、各疾患の病態形成機構の解明に貢献するのみならず、プロスタノイド受容体を標的とする薬物が、さまざまな疾患の治療薬としての可能性を持つことを示唆しています。たとえば注射用プロスタグランディンE_1製剤、経口プロスタグランディンE_1誘導体製剤、経口投与可能なPGI_2誘導体は閉塞性動脈硬化症へ適用され、後者は肺高血圧にも使用されています。また抗TX剤（塩酸オザグレルなど）や抗LT（ロイコトリエン）剤（プランルカスト：小野薬品工業（株）など）は抗アレルギー薬、抗喘息薬として臨床応用されています。さらに種々のプロスタノイド受容体アゴニストやアンタゴニストの開発が現在進行しつつあることを併せ、今後さらにプロスタノイド関連薬物の臨床応用が進展することが期待されます。

05

痛み、発熱、炎症を抑制するくすり

非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）

上述したプロスタグランジン（PGs）は、オータコイド（局所ホルモン）として種々の生理機能を発現します。例えば胃酸分泌の調節や胃粘膜の保護、腎血流量の維持などですが、さらに炎症や痛み、発熱を引き起こす因子でもあります。これらの反応は生体の防御反応の1つと考えられますが、過剰な反応は抑制しなければなりません。そこでPGs合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ（COX）阻害薬が抗炎症、鎮痛、解熱剤として使用されます。COXにはCOX-1とCOX-2の二つのアイソザイムがあり、前者はほぼすべての組織に発現しており、後者は種々の刺激（細菌の内毒素、炎症性サイトカインなど）により誘導されます。COX-1により産生されるPGsは局所ホルモンとして生理機能を果たし、COX-2によるPGsは炎症などの病態に関与すると考えられています。そこで選択的COX-2阻害薬（例えばセレコキシブ）が開発され臨床応用されています。 武藤　誠は、がん抑制遺伝子Apcの変異マウスとCOX-2欠損マウスを交配し、COX-2非存在下では腸ポリープが著減することを発見しました。この研究成果をもとにCOX-2阻害薬の大腸癌・大腸ポリープに対する臨床治験が行われることになりました。

1897年ドイツで発売され、抗炎症、解熱、鎮痛薬として100年以上も使用され続けているアスピリンの作用機序が、PGsそしてCOXにより、つい最近理解されたといえます。

06 免疫反応に関与する分子とこれを抑制するくすり

免疫反応におけるサイトカインの役割が明らかとなり、サイトカインやその受容体が分子生物学的方法により修飾合成され、医薬品として応用されるに至りました（EPO, G-CSF, IL-2の組み換え体、インターフェロンα, β, γ）。さらに特異的免疫抑制薬シクロスポリンが開発され臓器移植が可能となりました。すなわち旧藤沢薬品（株）・探索研究所の研究グループにより、筑波山で採取した土壌より分離された放線菌（Streptomyces tsukubaensis）が作り出す免疫抑制物質のタクロリムスが発見されました。このタクロリムスは、肝臓、腎、骨髄移植後の拒絶反応の抑制薬として臓器移植された患者に投与され、優れた効果を発揮しています。さらにリウマチやアトピー性皮膚炎にも適用されています(図14)。

また免疫薬理学的スクリーニング法によりTh2（ヘルパーT細胞2型）阻害剤としてトシル酸スプラタスト（大鵬薬品工業（株））が開発され、抗アレルギー薬として臨床応用されています。

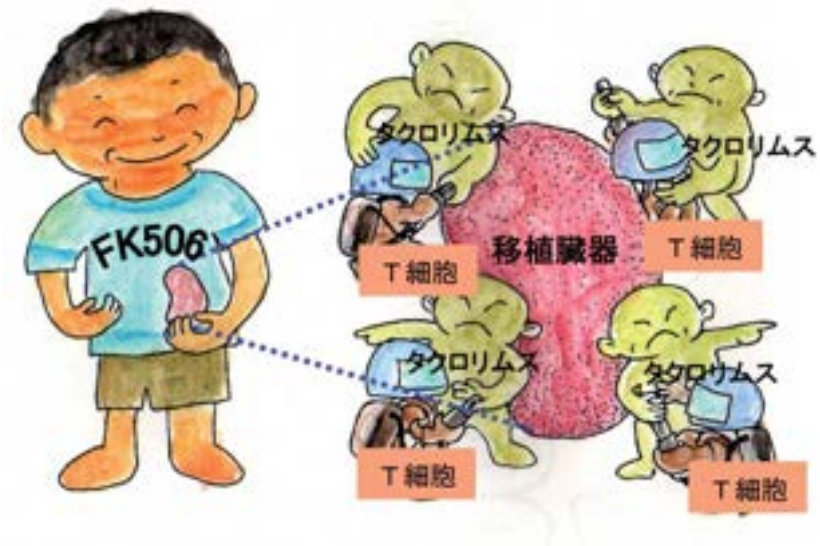

図14 臓器移植には免疫抑制剤が不可欠です。たとえば親から子に移植した肝臓でも、子の体はこれを非自己と認識し排除しようとする拒絶反応を引き起こします。この拒絶反応を抑制するのが免疫抑制剤です。その開発により臓器移植が広く行われるようになりました。

07 強力な鎮痛薬モルヒネと同じ作様をもつ分子（オピオイドペプチド）が身体にある

痛みは生体の警報システムとして機能しますが、過度の痛みは抑制する必要があります。メソポタミアでは紀元前3400年ころからケシが栽培され、エジプトでは紀元前1500年頃すでにその実からアヘンが製造されていたことを記すパピルス文献が発見されています。このように紀元前の昔からアヘンは鎮痛剤、睡眠剤として使われ、人類と痛みとの戦いにも長い歴史があります。

アヘンの一成分であるモルヒネは強力な鎮痛作用を極微量で示すことから脳内に選択的に作用すると考えられていました。1970年代初め、脳にオピオイド（モルヒネ様物質の総称）結合性（受容体の存在）が確認され、モルヒネはこの受容体に結合し作用をあらわすことが明らかとなりました。もともと植物のアルカロイドであるモルヒネに対するオピオイド受容体が脳に存在することは、脳内にモルヒネ様物質が存在し機能していることを強く示唆します。実際1975年、内因性のオピオイドペプチドである、Met-エンケファリンとLeu-エンケファリン、ついでCフラグメント（β-エンドルフィン）、さらにダイノルフィンが発見されました。本邦では松尾寿之らがウシ副腎髄質からBAM-12P,-20P,-22Pさらに PH-SP を取り出し、モルヒネ様の鎮痛作用があることを明らかにしました。また、1979年高木博司らはウシ脳から2個のアミノ酸からなり、鎮痛作用をもつ新ペプチドを発見し、京都に因んでキョウトルフィンと命名しました。さらにキョウトルフィンはMet-エンケファリンを遊離して、鎮痛作用を示すことも明らかになりました(図15)。これら一連の研究により、ハリ麻酔は生体内に存在するモルヒネ様物質を神経から放出させ鎮痛効果をもたらすと現在考えられています。

1986年、世界保健機構（WHO）はガン疼痛治療法を発表し、モルヒネ等の麻薬性鎮痛薬の使用を推奨しています。また、幅広い臨床試験からモルヒネの精神依存が問題にならないことを明記しています。しかし、ガン患者や家族はモルヒネ中毒を心配し、その使用を躊躇することが今でも少なくありません。このことはガン治療にモルヒネを使用しても精神依存にならないことが実証されていないことに起因すると考えられます。1996年、鈴木　勉らは痛みがあるラットにモルヒネを投与しても精神依存が起きないことを実験的に証明しました。その後精神依存の抑制機序も明らかとなり、医療用麻薬の適正使用の推進に貢献しています。

図15 人類は太古よりケシの実からとれる樹脂（アヘン）を鎮痛薬として用いてきました。その主成分はモルヒネですが、なぜモルヒネが鎮痛効果をもたらすのかは全く不明でした。20世紀になり、哺乳動物の脳と腸管にモルヒネと同じ働きをする内因性オピオイドが存在することが発見されました。モルヒネや内因性オピオイドは痛覚の経路を遮断し痛みを抑制します。

08 血圧を下げるくすり

循環器疾患治療薬に関しては世界で最初に降圧薬として使用されたCa²⁺拮抗薬として、本邦旧田辺製薬（株）により開発されたベンゾチアゼピン系のジルチアゼムが挙げられます。その後、降圧薬としてのCa²⁺拮抗薬はジヒドロピリジン系化合物が全盛期を迎え、本邦では1981年、旧山之内製薬（株）により、ニカルジピンが開発されました。いまでは14種類のジヒドロピリジン系化合物が臨床応用されています（図16）。

その後1983年にアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤カプトリル（旧三共（株））が高血圧症の治療薬として開発され、現在16種のACE阻害剤が臨床応用されています。しかし1998年にアンジオテンシンII (AII) 受容体拮抗剤、ロサルタンカリウム、ついでカンデサルタンシレキセチル（武田薬品（株））が開発され、臨床の現場では短期間でACE阻害剤を凌駕してしまいました。

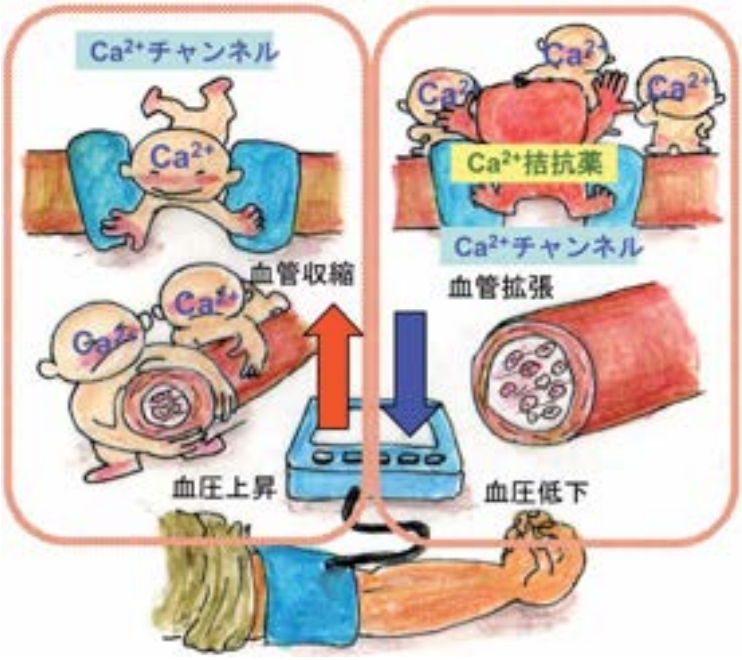

図16 血管壁を構成する血管平滑筋細胞の膜にはCa²⁺チャネルが存在し、その開口により多量のCa²⁺が細胞外から細胞内に流入し、その結果血管平滑筋は収縮します。末梢血管の収縮により血圧は上昇します。このCa²⁺チャネルを介するCa²⁺流入を抑制するのがCa²⁺拮抗薬で、抗高血圧薬として現在広く使用されています。

09 血中の脂質やコレステロールを下げるくすり

欧米をはじめ我が国でも高脂血症や高コレステロールが原因とされる動脈硬化、さらには心筋梗塞や脳梗塞等の死に至る病気が増加しており、3大死亡原因の中に挙げられています。このコレステロール合成の律速酵素HMG-CoA還元酵素を阻害する物質を旧三共（株）・中央研究所の遠藤　章らが、青カビの1種である*Penicillium citrinum*から発見しました（ML-236B）。その後、ML-236B系統の薬剤（スタチンと総称）の開発が引き金となり、多数のスタチン系化合物が作られ、世界中で多くの患者に使用されており、治療への貢献にははかり知れないものがあります（図17）。

図17 青カビの一種（*Penicillium citrinum*）がコレステロールを合成する酵素HMG-CoA還元酵素を阻害する物質（スタチン系化合物）を産生することが発見されました。この化合物は高脂血症治療薬として世界中で広く使用されています。

10

血管内皮から発見された血管収縮物質
エンドセリン

エンドセリン（ET）は眞崎知生らが発見した血管内皮由来のペプチドです。その強力な血管収縮作用から様々な循環器疾患との関連が注目され、ET受容体拮抗薬が数多く開発されてきました。しかし、ETは本態性高血圧とはあまり関わりがないことが判明し、興味が薄らいだかに見えましたが、最近ET受容体拮抗薬が難病の一つである肺高血圧症に著効を発揮することが認められ、臨床応用されるようになりました。スイスで開発された非選択的エンドセリンA/B (ETA/ETB) 受容体拮抗剤ボセンタンが今のところ唯一の薬剤で、我が国においても2005年に難病治療薬として認可され、臨床使用が開始されたところです(図18)。

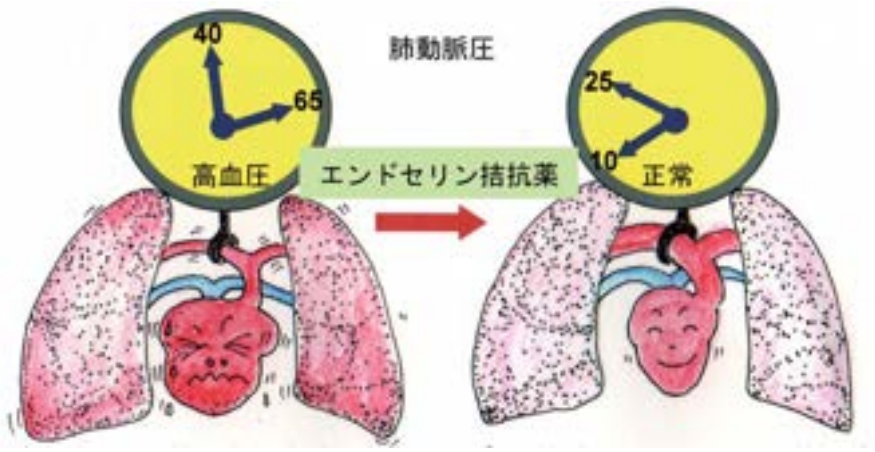

図18 エンドセリンは血管内皮細胞が分泌するペプチド性物質で、強力な血管収縮作用があります。最近エンドセリンの拮抗薬が肺高血圧症に著効を示すことが明らかとなりました。正常なヒト肺動脈圧は10 ～ 25 mmHg (平均15 mmHg)、そして肺高血圧症患者さんでは40 ～ 60 mmHgです。

11

新しいペプチドホルモンの発見とその応用

分子生物学的手法の進歩は、ヒト型ペプチドホルモンとその誘導体を薬物として使用するという新たな選択肢をもたらしました。ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド（hANP）は、松尾壽之や寒川賢治らのグループにより単離に成功、製品化された利尿ペプチドで、いまや急性心不全治療に不可欠の薬物となっています。この発見はまた内分泌器官以外の臓器がホルモンを分泌するという新しい概念をもたらし、その後の血管内皮由来物質や消化管ホルモンなどの研究につながりました。さらに、寒川賢治らは多数の生理活性ペプチドを発見し、最近では胃から分泌されるグレリンという新規の摂食亢進ペプチドを発見し、抗肥満薬（やせ薬）開発への展開が考えられます。また武田薬品（株）の藤野政彦（1931－2004）らは黄体ホルモン放出ホルモン（LH-RH）の高活性化誘導体であるリュープロリンを合成しました。本薬剤は初回投与直後には下垂体―性腺系刺激効果をもたらしますが、連続投与によって性腺に存在するその受容体の不活性化をもたらし、下垂体―性腺機能を抑制します。本薬剤は前立腺ガン治療に広く用いられ、血清テストステロン濃度を去勢レベル以下に低下させ治療効果をもたらします。薬物と受容体との反応機序を応用した、受容体の不活性化機序が治療効果を発現する興味深い薬物です。

一方、ホルモンとその受容体及びその作用機序の薬理学的研究成果は、αグルコシダーゼ阻害薬やチアゾリジン系薬などの新規機序による糖尿病治療薬の開発、さらに女性ホルモン低下による老化現象として積極的治療対象ではなかった骨粗鬆症へのビスホスホネート薬などの有効な治療薬の開発をもたらしています。

12 尿の出をよくするくすり

我が国は超高齢化社会を迎え、加齢にともなう機能障害がQOL(quality of life)の低下をもたらすという深刻な社会問題をかかえています。前立腺肥大による排尿障害もその一つです。排尿には末梢自律神経系が関与し、これを仙髄そしてさらに高位の大脳皮質を含む中枢神経系が反射的に調節しています。排尿時には膀胱が収縮し、尿道が弛緩しなければなりません。ヒト前立腺や尿道の平滑筋にはカテコラミンのα受容体が多く分布し、交感神経の興奮によりこれらの平滑筋は収縮します。そこで前立腺肥大により尿路に閉塞や狭窄がある場合、α受容体を遮断すれば前立腺および尿道平滑筋が弛緩、ついで尿道内圧が低下し排尿困難が改善されると考えられます。本邦、旧山之内製薬で開発されたタムスロシンは血管など他の臓器に存在する平滑筋のα受容体（α1B）に比べ前立腺や尿道の平滑筋のα受容体(α1A)を特異的に抑制するα受容体遮断薬です。現在、前立腺肥大症等にともなう排尿障害の治療薬として世界的にも広く使用されています。

13 くすりの体内での代謝

薬剤の体内動態を解明し、副作用の発現を防ぐ研究が進んでいます。薬が有効にかつ安全に働くようにするためには、体内における薬の動態を明らかにする必要があります。投与された薬の作用部位における濃度は、投与部位からの吸収、体内分布、代謝および排泄の4つの要因により決定されます。薬剤は投与部位から血液中に移行し全身の臓器に分布します。しかし血液から脳への移行には関門が存在し、水溶性の薬物は脳内へはほとんど移行しません(図19)。

薬物治療に際しては、副作用がほとんど発現しない濃度で使用する事が重要です。薬の毒性が発現する要因として、過剰摂取、吸収様式の変化、組織分布容積の増大、代謝酵素が関与する薬物相互作用、代謝及び排泄機能の低下などによる体内への蓄積が考えられます。

薬によっては、それに感作され次に少量でも服用すると、過敏反応（アレルギー反応）が起きる場合もあります。また身体的要因による例として、薬物代謝酵素の変異・欠損のような遺伝的要因が存在する場合や、新生児と老人では薬物代謝酵素活性が低いといった年齢的な要因で発生する場合もあります(図20)。

図19 飲んだ薬は脂溶性の高い順におもに小腸から吸収されます。また生体が必要な物質を吸収する担体（トランスポーター）により吸収される薬もあります。消化管から吸収された薬は血中へ移行し、全身の臓器に分布します。しかし血液から脳への移行には関門が存在し、水溶性薬物は脳内へは殆ど移行しません。脳は種々の薬物に対して保護されていると考えられます。一方吸収された薬は主に肝臓で代謝を受け、尿中などへ排泄されます。

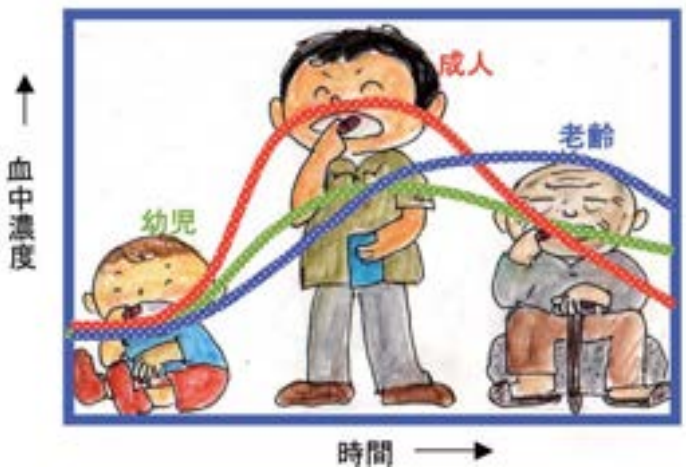

図20 薬に対するヒトの反応は年齢（胎児、乳幼児、成人、老人）により大きく異なります。その原因として、血液―胎盤関門、血液ー脳関門、薬の体内動態の差異、組織の薬物に対する感受性の差異が関与すると考えられています。

14

遺伝子情報をくすりの開発に役立てる
薬理ゲノミクス

2003年ヒトの全遺伝子が明らかにされました。そこで薬剤投与をより効果的にするため、患者さんの遺伝情報プロファイルから、疾患に対する感受性や医薬品の効果・副作用の応答性を予測するPharmacogenomics(薬理ゲノミクス）が注目されています。この分野では、薬物代謝、トランスポーター、薬剤作用点などに関与する遺伝子の変異を効率的に特定するマーカーとして、一塩基変異多型（SNP：Single Nucleotide Polymorphism)が用いられています。SNPsはゲノム全域にわたって平均1000塩基に1個の割合で存在するので、全ゲノム解析に適しています(図21)。

図21 成人でも薬に対する反応性には著しい個人差がみられます。例えばある薬の血漿中濃度には約200倍もの個人差があります。その原因の大部分は遺伝要因によると考えられています。遺伝子の変異を効率的に特定するマーカーとして一塩基変異多型（SNP：Single Nucleotide Polymorphism）が現在用いられています。個人の遺伝情報に基づいた創薬が可能であり、有害作用を軽減することができます。

1 個人の遺伝子情報によるくすりの適用 — 個人最適化医療

投与された薬は代謝を受け体外に排泄されます。薬の代謝にはチトクロムP450（CYP）をはじめとする多くの酵素が関与しますが、CYPのほとんどに遺伝多型が見出され、その活性に個人差があることがよく知られています。同じ薬物を投与しても代謝が遅い人（PM: Poor Metabolizer)、超高代謝の人(UM: Ultrarapid Metabolizer)と正常代謝の人(EM: Extensive Metabolizer)ではそれぞれ反応が異なることは明らかです。すなわち代謝の正常な患者さん（EM）では副作用なしに期待通りに治療効果を得ることができますが、UMでは薬物の血中濃度が低すぎて効果が現れず、またPMでは薬物の血中濃度が高くなりすぎ重篤な副作用を引き起こし、時には死に至ります。このような遺伝情報を個々の患者について把握し利用することにより個人最適化医療（Personalized Medicine）が可能となります。実際、一部の医療現場では、患者のゲノム情報が副作用の回避などに利用され始めています(図22)。

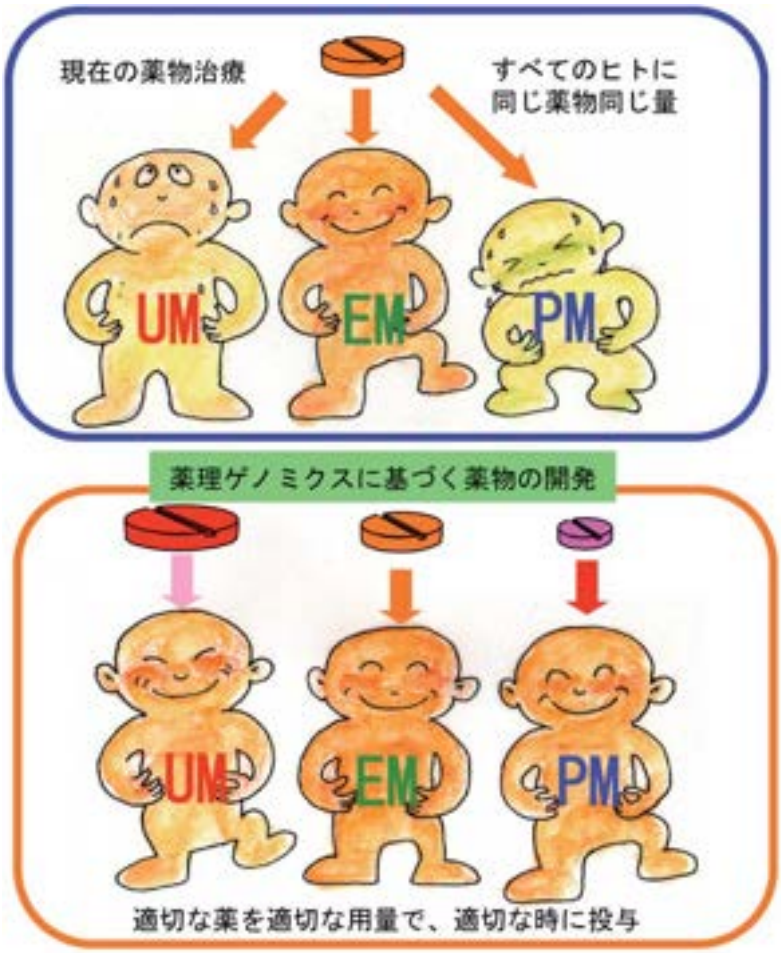

図22 これまでは各個人の遺伝情報とは無関係に一律に薬が投与されてきました。しかし投与された薬に対して、代謝速度の遅いヒト(PM; poor metabolizer)、反対に早いヒト（UM; ultra metabolizer）そして正常なヒト(EM; extensive metabolizer)がいます。PMの場合は代謝速度が遅く、投与された薬の血中濃度が期待値よりはるかに増加し重篤な副作用を引き起こし、ついには死に至ることもあります。反対にUMでは代謝速度が早く、投与された薬が十分な血中濃度に到達できず治療効果が表れません。そこでそれぞれの患者さんの遺伝情報に適合した薬剤の投与法、さらには個人最適化医療（personalized medicine）が近い将来実現されると考えられます。

2 薬理ゲノミクスの医薬品開発への応用

近年、ハイスループット技術の導入により、スクリーニングされる化合物は著しく増加していますが、対照的に新薬の上市は極めて困難となっています。その要因として（1）新たに薬剤開発が期待される対象疾患は、薬剤治療で満足度が得られていないものが多い、(2）これらの疾患は十分な病態解明がなされていない、(3）単一の因子を標的とするだけでは病態を充分に改善できない、あるいは病態時に複数の因子が複雑に絡み合い変化している（4）ハイスループット技術によるスクリーニングで有効と評価された化合物の標的蛋白分子の構造が病態時に変化する、などが考えられます。

一方、薬の安全性確保が重要であることは言うまでもありません。このため医薬品の各開発段階で必要な安全性試験が安全性ガイドラインで定められています。新薬として医薬品製造販許可を申請するには、被検物質およびその製剤の品質及び安定性試験、効力を裏付ける試験、安全性薬理試験、薬物動態（吸収、分布、代謝、排泄）試験、臨床試験（第Ⅰ相、第Ⅱa相、第Ⅱb相, 第Ⅲ相）などについて、試験データの信頼性および検証性が求められ、多額の実施費用が必要です。すなわち1つの化学物質が医薬品として認可を受けるには膨大な費用と期間が必要なのです。このような経過をへて認可を受けた薬剤でも上市後に重篤な副作用が報告され、市場から撤退を余儀なくされるものがあります。このことから、近年では有効性が不十分であることや安全性が問題となって開発を断念するケースが多くなっています。これらの原因による成功確率の低下を改善できる可能性を秘めているのが上述の薬理ゲノミクスの臨床試験への導入です。

臨床試験で有効性を示すレスポンダーの背景遺伝子群（遺伝子マップ）は何であるのか、あるいは副作用を示す患者さんの背景遺伝子群は何であるのかを明確にすることにより、特定遺伝子患者群への薬剤開発が可能となります。薬理ゲノミクスの導入は、成功確率の向上にも確実に貢献すると考えられます。同定されたSNPsマーカーを用いて臨床試験の際にノンレスポンダーを対象から除き、試験を効果的に行ってコストと時間を節約することに成功した事例が欧米で報告されはじめました。これまでなされてきた薬理ゲノミクスはコストがかかる、メリットが見えないという議論に終止符が打たれる時が来たといえます。

15 臨床薬理学の重要性

臨床における薬理学（臨床薬理学）の役割として科学的根拠に基づいた合理的な薬物治療法が研究されています。患者さんにおける薬の体内動態、特に血中濃度に基づいて薬の投与計画をたてることが重要です。また薬の副作用情報を活用し、適切な薬物治療方針に反映させる事も大切です。そして薬物相互作用情報を臨床の場に提供して処方に反映させる必要があります。さらに新薬の臨床試験のプロトコールデザインに適切な指導・助言を行ない、その有効性と安全性について客観的な評価を行なうことも臨床薬理学の重要な役割です。

16 歯科薬理学の重要性

歯科における薬理学の役割は、とくに歯科医療上繁用される薬物について研究し、その治療応用の基盤を確立することです。近年、歯科疾患と全身疾患との関連が次第に明らかにされてきており、歯科臨床における薬物治療が全身疾患に直接的な影響を与えることが多いことも指摘されています。したがって、歯科医療上使用される薬物については、全身疾患に何らかの影響をもつということを前提として、適切な治療が提供されなければなりません。

このような状況のもと、歯科薬理学の分野では、国民に口腔の健康、ひいては全身の健康とQOLの向上・発展に貢献すべく、高度な研究活動を展開しています。なかでも、国民の70％以上が罹患する歯周病については、この疾患が動脈硬化性心疾患、誤嚥性肺炎、骨粗鬆症、糖尿病などの全身疾患や早産・低体重児出産などと直接関連することから、新しい視点と研究に基づいて、歯科医療と全身医療の双方向に役立つ新規医薬品の開発に向けた努力がなされています。

おわりに：薬理学は医療に必須な総合ライフサイエンス

以上、日本薬理学会の最近30年の歩みについて紹介致しました。紹介したのはごく限られた事例だけですが、薬理学は、まさに生命の不思議を可能にしている仕組みを学び、化学物質（分子）と生体の相互反応を分子から個体のレベルで研究する総合的ライフサイエンスであることを御理解いただけたと思います。同時に、生命の仕組みを分子を中心に学ぶ先端的かつ大変おもしろい学問領域であることも実感していただけたと思います。一方薬理学にはもう一つの重要な使命があります。それは多様な研究方法により得られた結果を総合し、新薬を生み出す（創薬する）ことです。すなわちライフサイエンスの研究成果を結晶化し、新薬として世に送り、医療を介して人類の福祉に貢献する実学としての側面です。資源小国の我が国にとって、ライフサイエンスに関する知的資源を最大限に活用する医薬産業は大変重要な基幹産業の一つといえ、薬理学の果たす役割は重要です。

日本薬理学会はこのような重要な使命と役割をもつ薬理学に、日本の将来を担う若い皆さんが一人でも多く参画されることを希望します。

日本薬理学会はさらなる生命現象の解明と創薬を目指し、会員一同研究を重ね、医学と医療に貢献し続けます。

医学と医療における日本の薬理学の貢献

日本薬理学会へのいざない

平成20年5月1日　発行

発行者　日本薬理学会
編集者　平成19年　研究推進委員会
連絡先　社団法人　日本薬理学会
〒113-0032
東京都文京区弥生2-4-16
学会センタービル内
TEL　03-3814-4828
FAX　03-3814-4809
URL　http://www.pharmacol.or.jp/

さしえ・工藤 佳久

日本薬理学会

http://www.pharmacol.or.jp/