公益社団法人 日本薬理学会

薬理学へのいざない

～くすりのしくみを知ろう～

目次

はじめに：くすりと薬理学 1
01 くすりが作用するターゲット 2
02 多様化するくすりー モダリティ ー 3
03 脳に働くくすり 5
04 痛みを和らげるくすり 7
05 血を濃くするくすり 8
06 心臓の働きを助けるくすり 8
07 血液の脂質を下げるくすり 9
08 血糖値を下げるくすり 10
09 呼吸を楽にするくすり 10
10 胃に働くくすり 11
11 感染を抑えるくすり 12
12 免疫機能を改善するくすり 12
13 がんを抑えるくすり 14
14 新たなくすりの開発に向けて 17
おわりに：薬理学は医療に必須な総合ライフサイエンス 17

はじめに：
くすりと薬理学

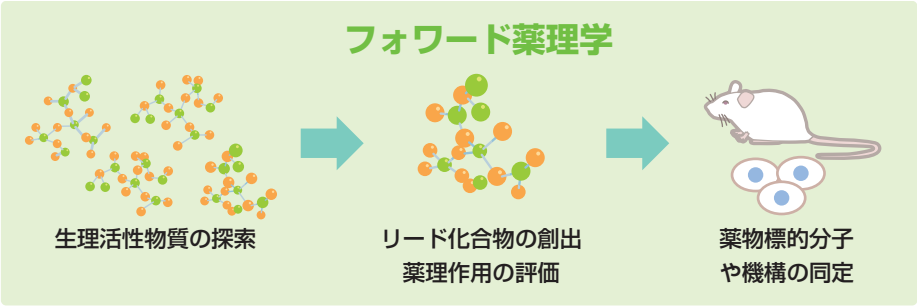
人類の歴史は病気との闘いでもあり、その発展にくすりは欠かせない存在です。18 世紀から 19 世紀にかけて、病気の原因が科学的に明らかになるにつれ、くすりがなぜ病気に効くのかを探求し、その作用機序を明らかにする学問、薬理学が誕生しました。その後、20 世紀の生化学や分子生物学の発展により、神経伝達物質、ホルモン、オータコイド、サイトカインなどの生理活性物質の分子実体が明らかとなり、個体、器官、細胞、分子、遺伝子のレベルを貫いて、生体内外の化学物質と生体との選択的相互作用を総合的に解き明かす、今の薬理学が確立されました。

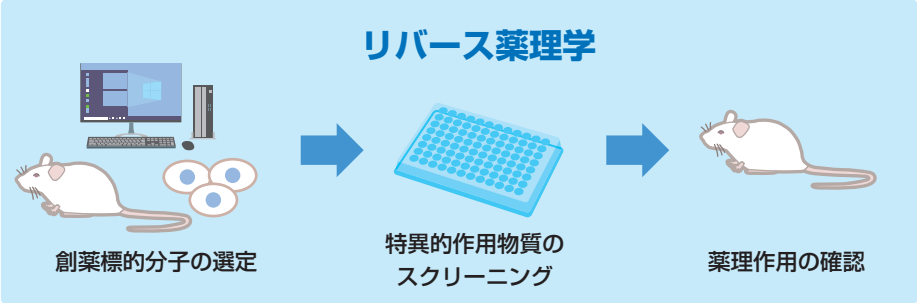
くすりが生体に及ぼす有効な作用を薬理作用と呼びます。薬物治療が医療の中心である現代では、薬理学は医療の基盤となる学問として、医療に携わる者全てが関わります。くすりの作用機序を解き明かす薬理学研究では、新たな作用を持つくすりの開発を目指した研究はもちろん、同じ作用を持つくすりでも、より効果があり副作用が少ないくすりの開発を目指した研究や、既存のくすりの中で他の疾患にも効果があるものを探索する研究も盛んに行われています。

くすりを創る場においても、生理活性を示す化合物の中から、疾患の表現型に対する効果を指標として、くすりの候補を探索してリード化合物を創出し、くすりの標的分子や機構を同定していく薬理学の手法（フォワード薬理学）が用いられています。さらに、ゲノムサイエンスの発展も相まって、疾患への関与が推察される標的分子が見出されることで、その標的分子の活性を修飾する物質の探索を行うスクリーニングから新しいくすりを創出する、リバース薬理学と呼ばれる手法も創薬に用いられています。つまり、薬理学は基礎学問でありながら、臨床に直結する特異な立ち位置を取っており、治療だけでなく病気の解明にも貢献しています。薬理学の歴史は近代医学の発展の歴史とも重なり、現代の急速な医療の進歩は薬理学の貢献なくしてはありえなかったでしょう。

臨床の現場では、科学的根拠に基づいた合理的な薬物治療法を探求することも重要です。ヒトにおけるくすりの体内動態、特に血中濃度に基づいてくすりの投与計画をたて、適切な薬物治療方針に反映させなければなりません。こうした役割を担っているのが臨床薬理学です。新しいくすり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使命です。また、高齢化が進み健康志向が強くなるにつれ、健康食品やサプリメントの使用が増加しており、その適正かつ安全な使用のため、それらの作用について科学的根拠を提示することに加え、くすりとの相互作用についてのエビデンスを構築することも急務となっています。薬理学の新たな使命といえるでしょう。

今も次々と新しいくすりが開発され、新たな薬物治療が展開されています。このパンフレットでは、これから医療に携わっていく若い皆さんに、薬理学に興味を持っていただけるよう、具体的なくすりを交えながら分かり易く解説することを心掛けました。読み終えたときに、一人でも多くの方々の薬理学に対する興味がより深くなってもらえることを願っています。



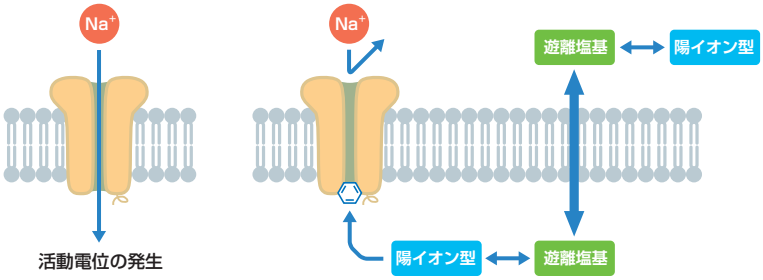


01 くすりが作用するターゲット

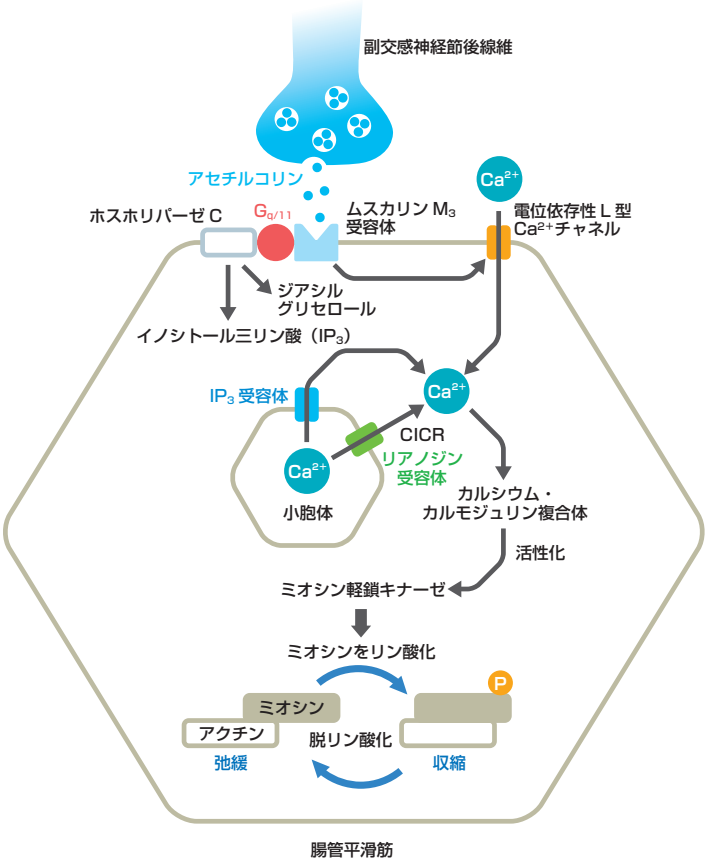
くすりが作用するターゲットになるものには、様々な細胞や細胞外に存在する酵素と呼ばれるタンパク質などがあります。一口に細胞に作用すると言っても、細かく見ていくと、細胞膜上に存在するタンパク質であったり、細胞の核内に存在する遺伝子であったりと、多種多様です。ここでは、いくつか例を挙げてくすりの不思議な作用を見ていきましょう。

身体に損傷を受けて治療する際に生じる痛みは、多くの人々を悩ませてきました。古くから南米では、コカの葉を噛むと口の中がしびれる作用があることが知られており、19 世紀の終わり頃にコカの葉から精製されたコカインが局所麻酔作用をもつことが分かった結果、手術時の除痛に使われるようになりました。残念ながらコカインは精神作用を持つため、薬物乱用が社会問題となり、それに代わるクスリが合成されるようになりました。今では、歯科治療を受けたり皮膚を縫合したりする際に使う局所麻酔薬の代表的なものとして、リドカインが用いられています。活動電位は、細胞外液中にある Na^+が電位依存性 Na^+チャネルの小孔を通って細胞内へ流入することによって発生するため、電位依存性 Na^+チャネルを阻害すれば、効果的に末梢神経の軸索を伝導する活動電位を抑制することができます。リドカインもその例に漏れず、電位依存性 Na^+チャネルを遮断しますが、そのメカニズムは少し複雑です。本来、細胞外へ注入されたくすりなら、イオンチャネルの細胞外の領域に作用して阻害しそうなものです。実際、フグ毒の成分として知られるテトロドトキシンは、細胞外から電位依存性 Na^+チャネルを選択的に阻害します。ところが、神経線維の外側に注入されたリドカインは、陽イオン型と遊離塩基型の平衡状態になり、後者が細胞膜を透過して、細胞内側から電位依存性 Na^+チャネルの小孔へはまり込むことによって、Na^+の透過を阻害します。このようなリドカインの作用機序を知っていると、炎症が生じた組織にはリドカインが奏功しにくいことも合点がいきます。炎症組織では pH が低下し、遊離塩基型リドカインの割合が減少するため、細胞内へ透過するリドカインが減少してしまうのです。

G タンパク質共役型受容体は、細胞膜上に発現する受容体を分類する上で欠かせません。800 種以上にわたる非常に多くの種類が存在していますが、興味深いことに、細胞内のシグナル伝達系は共通しているものが大半です。例えば、副交感神経の節後線維から放出されるアセチルコリンは、腸管などの平滑筋細胞上に存在するムスカリン M_3 受容体の活性化により平滑筋を収縮させます。M_3 受容体は $G_{q/11}$ タンパクと共役しており、活性化されるとホスホリパーゼ C の働きによって、細胞内でイノシトール三リン酸を産生します。イノシトール三リン酸は、細胞内小器官の一つである小胞体の膜上に存在する IP_3 受容体に結合し、小胞に貯蔵されている Ca^{2+}を細胞質へ放出させて細胞内 Ca^{2+}濃度を上昇させます。Ca^{2+}はさらにリアノジン受容体に作用し、Ca^{2+}による Ca^{2+}放出機構（Ca^{2+}-induced Ca^{2+} release）を経て、細胞内 Ca^{2+}濃度はさらに増加します。また、M_3 受容体の活性化は、電位依存性 L 型 Ca^{2+}チャネルを介した細胞外からの Ca^{2+}流入も促進します。このようにして増加した細胞内 Ca^{2+}は、カルシウム－カルモジュリン複合体を形成することで、ミオシン軽鎖キナーゼを活性化して平滑筋を収縮させます。一方、交感神経が興奮すると殆どの平滑筋は弛緩しますが、血管平滑筋では逆に収縮が起こります。交感神経節後線維から放出されるノルアドレナリンは、血管平滑筋では細胞膜上にある α_1 受容体に結合します。α_1 受容体は M_3 受容体と同様 $G_{q/11}$ タンパクと共役しており、一部共通する細胞内シグナル伝達系を経て血管平滑筋を収縮させるのです。このように入り口は異なっても細胞内で生じるシグナルは同様な機構が G タンパク質共役型受容体には備わっています。



このほかにも、くすりが作用する受容体には、受容体自体が細胞質に存在するものや細胞内に酵素をもっているものなどが知られています。

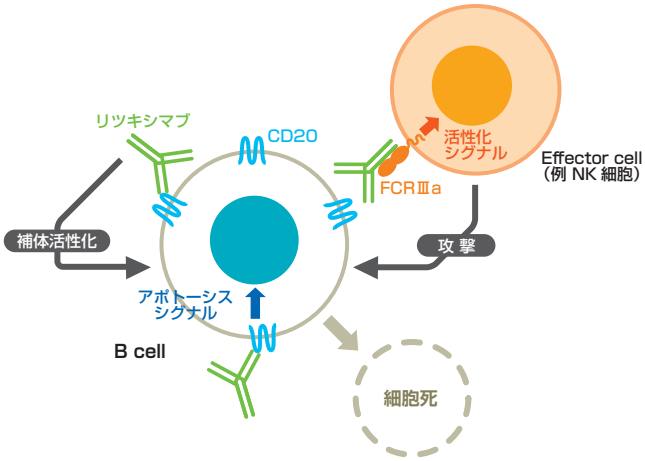


02 多様化するくすりー モダリティー

医薬品はその薬理作用により生体の機能を制御し、恒常性を維持し、あるいは機能不全や障害を改善します。医薬品の様態は様々であり、その種類を「モダリティ」と呼んでいます。現在、活発に研究開発が行われているモダリティは、1)低分子化合物、2)抗体医薬品、3)核酸医薬、4)遺伝子治療、5)細胞医薬/再生医療などで、承認薬では低分子化合物および抗体医薬品が主になります。モダリティは対象となる標的分子や作用機序に応じて最適化され、より顕著な薬効を示し、一方で副作用を減らす標的特異的な作用、あるいは複数の効果を追求し進化してきました。また、2003年にヒトゲノム解析が完了し、生理学の飛躍的な進展とタンパク質工学、遺伝子工学の発展がもたらされたことで、多様なモダリティの実用化が可能になりました。

1）低分子化合物

分子量約 500 以下の化合物が主に酵素や細胞表面に発現する受容体・チャネルに結合し、それらの働きを阻害または亢進することで細胞機能を変化させます。また、細胞内へ取り込まれることで、転写因子や核内タンパク質の機能を制御することも可能です。作用機序が明瞭かつ比較的安価に製造、供給が可能なことから医薬品の主流となり、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病をはじめとする多くの治療薬が創製されています。

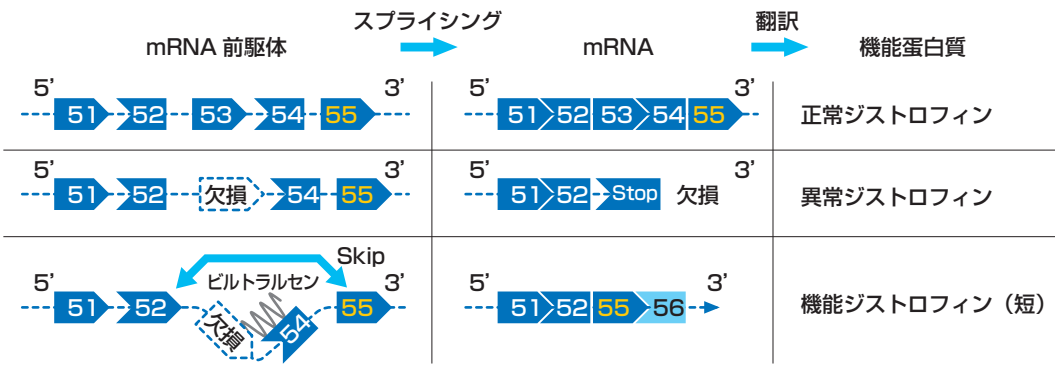


2）抗体医薬品

バイオ技術を用いて人工的に生成される抗体医薬品は、人体に元々備わっている、異物（抗原）を排除する免疫機能、抗原-抗体反応の優れた選択性を利用しているため、高い安全性と強い効果が長所となります。例として、ヒト型抗ヒトTNFαモノクローナル抗体アダリムマブは関節リウマチ治療薬として使用されています。また、ヒト・マウスキメラ型抗ヒト CD20 モノクローナル抗体リツキシマブは、リンパ球の B 細胞上にある CD20 タンパク質に結合し細胞融解を引き起こすことで、B 細胞性リンパ腫、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病などの治療に用いられています。

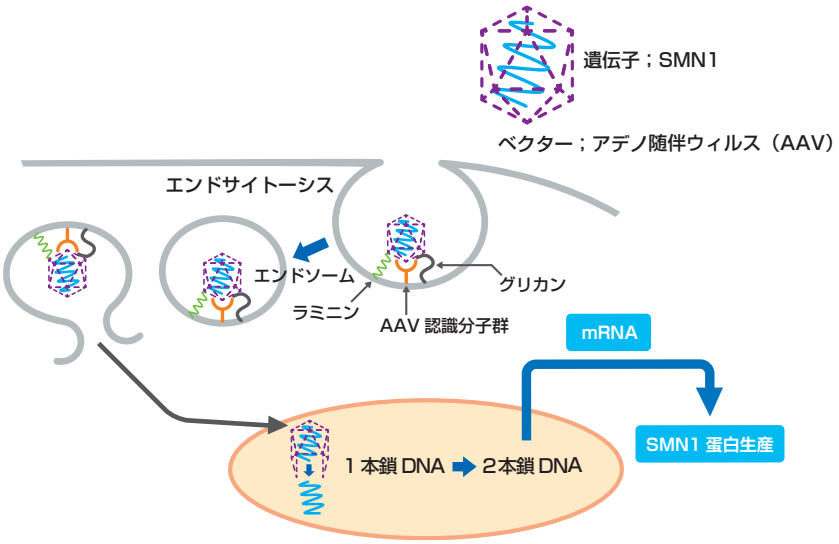
3）核酸医薬

生物の遺伝情報を司る、DNA や RNA の構成成分であるヌクレオチドおよびその誘導体を基本骨格とする医薬品の総称であり、細胞内で病気の原因になるタンパク質の産生制御や機能阻害をもたらします。ただし、遺伝子治療とは異なり遺伝子発現を伴いません。代表例として、mRNA の分解や成熟化を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドがあります。デュシェンヌ型筋ジストロフィーの核酸医薬ビルトラルセンは、このアンチセンスオリゴヌクレオチドにより、ジストロフィン mRNA のエクソン 53 をマスクし読み飛ばすことで症状の軽減を図る薬です。



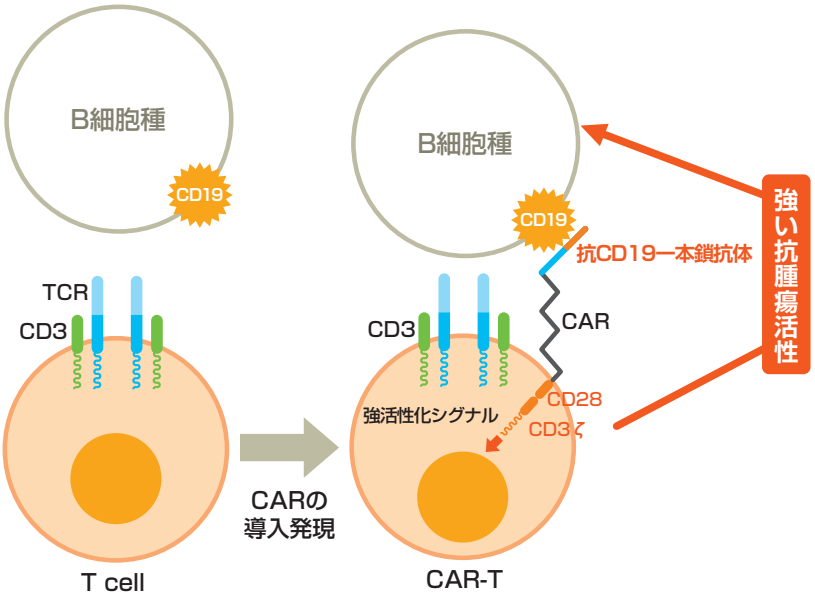
4）遺伝子治療

遺伝子に欠損や変異があるなどの異常が原因で起こる病気を正常化させることによって病気を治療します。具体的には目的の遺伝子をウイルス等の入れ物（ベクター）に組み込んで細胞に導入する医薬品です。近年、SMN1 遺伝子の機能欠損が原因で起こる遺伝性の難病、脊髄性筋萎縮症に対する遺伝子治療薬としてオナセムノゲン アベパルボベクが承認されました。これはアデノ随伴ウイルスベクターに SMN1 遺伝子を組み込んだ遺伝子治療薬で、1 回の投与で長期に正常な遺伝子を補うことで生命予後と運動機能を改善します。



5）細胞医薬/再生医療

細胞医薬は体外で培養した生細胞（幹細胞等）を患部へ適用することにより、生理活性物質やタンパク質の分泌、物質交換などの多様な作用や組織の再生などが期待されます。実用化の例として、患者さんから採取したリンパ球の T 細胞を遺伝子改変し、CD19 タンパク質を認識するキメラ抗原受容体（CAR）を発現させ、再び患者さんの体内に戻す CAR-T 療法が知られています。投与された CAR-T 細胞は B 細胞腫表面に存在する CD19 に結合し、このがん細胞を攻撃します。



このようなモダリティの進化と多様化により、これまで治療困難な疾患で苦しんでいた患者さんに、新たな医薬品が届けられるようになってきました。モダリティは、より効果が明確で安全な医薬品を創製するため、創薬化学、タンパク質工学、遺伝子工学技術の発展とともに、今後も進化を続けていくことでしょう。

03 脳に働くくすり

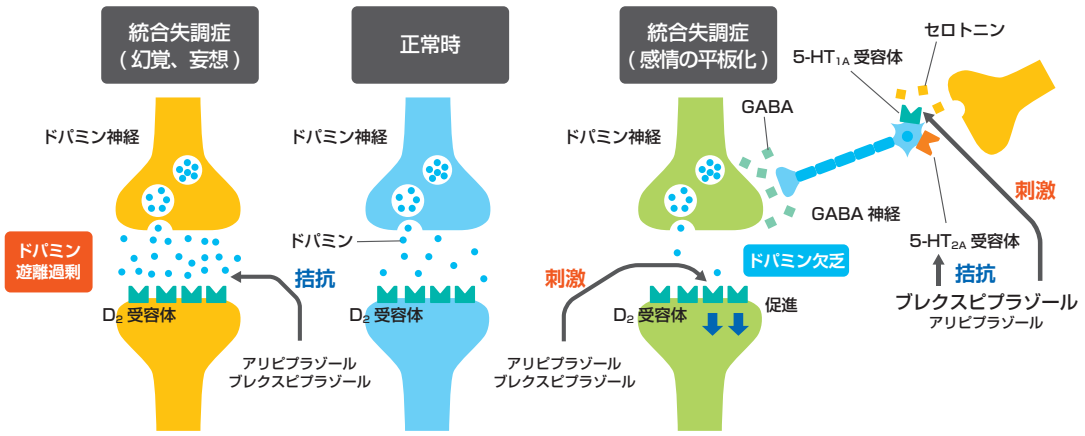
脳は、情報伝達を行う神経細胞と、神経細胞の機能を支持するグリア細胞から構成され、全身の機能を司っています。しかし、脳の神経が障害されてしまうと、身体の機能を保つことができなくなったり、感情をうまくコントロールできなくなったり、記憶する力が弱くなってしまうことがあります。これらの症状を改善するために、神経から遊離される物質を調節するくすりを使って治療を行います。

1．パーキンソン病治療薬

パーキンソン病は、中脳の黒質という領域に存在するドパミン神経細胞の障害により、脳内のドパミンが不足し、手足のふるえや筋硬直など、体の動作がうまくできなくなる病気です。パーキンソン病治療の基本は、不足したドパミンを補うことであり、ドパミン補充薬であるレボドパを中心に、ドパミン受容体を直接刺激するドパミンアゴニスト、ドパミンの代謝を抑制するモノアミン酸化酵素阻害薬などが用いられてきました。一方、レボドパを長期間服用していると、薬の効果が短くなり、次の服用前に筋硬直などの症状が現れてしまうウェアリングオフ現象が問題視されています。こうしたウェアリングオフ現象の改善を目的に、新たな作用機序をもつパーキンソン病治療薬として日本で開発されたのがイストラデフィリンです。通常、運動機能の低下をもたらす神経である GABA 神経の活動は、神経伝達物質であるアデノシンとドパミンによりバランスが保たれていますが、パーキンソン病では、ドパミンの不足によりアデノシンが優位となることで、GABA 神経が過剰に興奮し、運動障害がもたらされると考えられています。イストラデフィリンは、アデノシン A_{2A} 受容体を阻害することにより GABA 神経の過剰興奮を抑制し、アンバランスとなった神経シグナル伝達を正常化することで、ウェアリングオフ現象を改善します。

2．統合失調症治療薬

統合失調症は、脳内の神経伝達物質であるドパミンやセロトニンの調節異常により、幻覚や妄想などの陽性症状と感情の平板化などの陰性症状が認められる病気です。現実を正しく認識できなかったり、思考や感情のコントロールが上手くできなかったりします。こうした症状に対して、従来用いられていたハロペリドールをはじめとする定型抗精神病薬は、陽性症状に対しては顕著な効果を示す反面、陰性症状に対して効果が弱いことが問題となっていました。日本発のアリピ

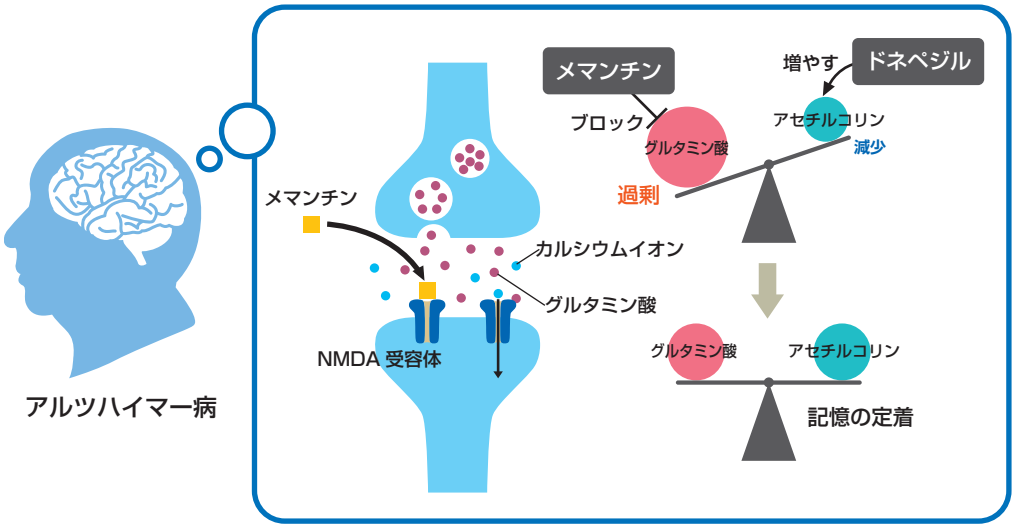


最終的にドパミン受容体の下流シグナル伝達を正常な状態に回復させる

プラゾールは、陽性症状と陰性症状の両者に効果を示し、他の抗精神病薬で多く見られる体重増加や代謝異常などの副作用の軽減も同時に可能とした次世代型の抗精神病薬です。長期に渡って服用可能な新たな薬として注目されています。この薬は、ドパミン・システムスタビライザーともよばれ、脳内のドパミンが過剰に放出されているときには阻害薬として抑制的に働き、逆にドパミンが不足しているときにはドパミン作動薬として活性化する方向に作用する、部分作動薬と呼ばれる性質をもっています。ドパミンの機能を弱めすぎず強めすぎず、バランス良く調節する画期的な薬です。さらに、アリピプラゾールに続く新規抗精神病薬として、ブレクスピプラゾールが登場しました。この薬は、セロトニン 5-HT_{1A} およびドパミン D_2 受容体に対しては部分作動薬として、セロトニン 5-HT_{2A} 受容体に対しては拮抗薬として作用し、セロトニンとドパミンによる神経伝達を調節します。アリピプラゾールと同様に、陽性症状と陰性症状の両方に効果を示し、高プロラクチン血症や体重増加などの副作用が少ない薬です。さらに、アリピプラゾールで問題となっていた、じっとしていられないといったアカシジアの症状や不眠などの発現頻度も低いことから、優れた有効性と安全性を示す薬として統合失調症治療への貢献が期待されています。

3．アルツハイマー治療薬

高齢化が進行する我が国では、アルツハイマー病をはじめとする認知症患者さんが年々増加しており、深刻な社会問題となっています。また、既存の医薬品では満たされていないとして患者さんの医療ニーズが高い疾病であり、一日も早い革新的な新薬の開発が望まれている領域です。アルツハイマー病患者さんの脳内では、アミロイドβタンパク質(Aβ)やリン酸化タウタンパク質の異常な蓄積により、病理学的に老人斑や神経原線維変化がみられるほか、記憶や学習に関係する神経伝達物質であるアセチルコリンが減少し、グルタミン酸が過剰となることにより、記憶に関係する神経が障害されてしまうと考えられています。アルツハイマー病に対する治療薬は、長い間、アセチルコリンの分解を抑えて伝達量を増やすことにより情報伝達をスムーズにする薬であるドネペジル (日本発) が主役でしたが、2011 年に、グルタミン酸が作用する NMDA 受容体をブロックし、神経細胞を守るという新たな作用機序を持つメマンチンが開発されました。メマンチンは、NMDA 受容体を選択的に拮抗し、過剰なグルタミン酸による刺激から神経を守るとともに、記憶の形成を邪魔する不要な電気シグナルの持続を抑え、記憶の定着を助けます。作用機序が異なることから、ドネペジルとの併用も可能であり、メマンチンの登場によりアルツハイマー病治療の幅の広がりが期待されています。さらに、2021 年には、蓄積されたAβを減少させる薬剤として、抗Aβ抗体であるアデュカヌマブが米国で迅速承認を取得しました。アルツハイマー病の病理に直接作用する薬剤として注目を集めています。



04 痛みを和らげるくすり

痛みや発熱、炎症などの症状は、危害を察知する生体の防御システムです。しかしながら、この防御システムが必要以上に働いてしまうことがあります。このような時には、この症状を取り除く必要があります。

1．非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID): 痛み、発熱、炎症を抑えるくすり

痛みや発熱、炎症に関与する原因分子として、プロスタグランジン（PGs）という生理活性物質とその産生に関わるシクロオキシゲナーゼ（COX）という酵素が知られており、NSAID は、この COX のはたらきを抑制する薬です。COX には、COX-1 と COX-2 の 2 種類があり、COX-1 は胃腸粘膜、腎臓、血小板などの細胞に恒常的に存在して身体を調節する作用を有しているのに対し、COX-2 は様々な刺激により誘導され、痛み、熱、炎症を引き起こします。ジクロフェナクなどの NSAID は、COX-2 を阻害して痛み、発熱、炎症を抑えますが、その一方で、COX-1 も阻害して胃腸障害などの副作用を伴う場合がしばしばあります。このような背景から、選択的に COX-2 を阻害するセレコキシブが開発されました。セレコキシブは、痛み、発熱、炎症に関わる COX-2 のみを阻害するため、胃腸障害などの副作用を伴わない解熱・鎮痛・抗炎症薬です。一方で、COX-2 を阻害すると、炎症時に血栓の形成を防いだり血管を拡張させるように働く生理活性物質の産生を抑制してしまうため、心筋梗塞や不安定狭心症などの心血管系リスクが上昇することが問題になっています。

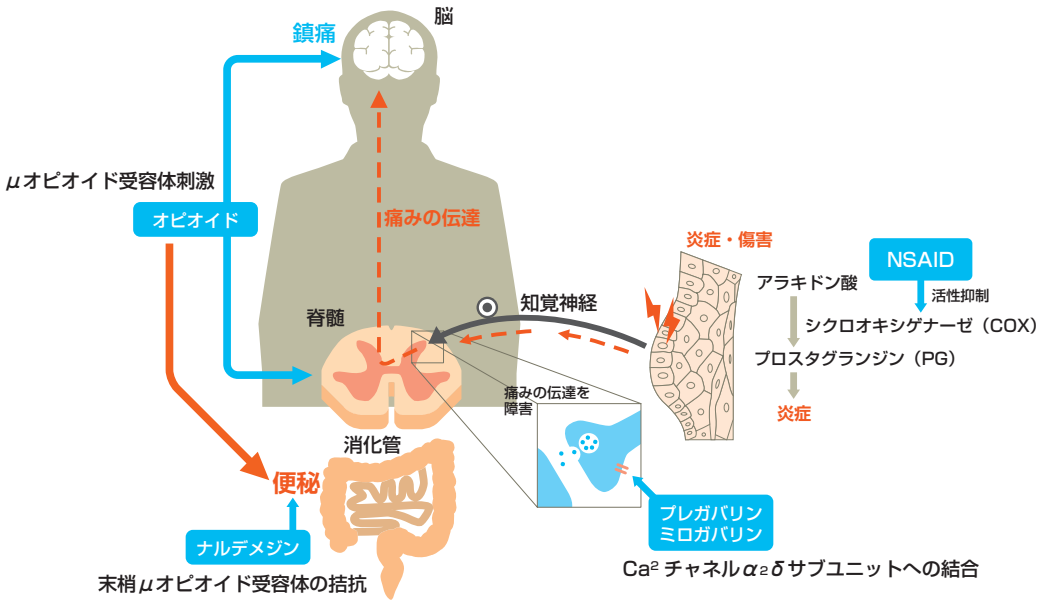
2．オピオイド： 激しい痛みを抑える最強の痛み止め

がんなどの激しい痛みには、中枢（脳や脊髄）で痛みの伝達をブロックするモルヒネなどの医療用麻薬 （オピオイド）が用いられます。一般にオピオイドは、μオピオイド受容体に作用して、強力な鎮痛効果を発揮します。一方、タペンタドールは、オピオイド受容体の活性化のみならず、脳や脊髄でノルアドレナリンの遊離を増やす作用を併せ持っています。そのため、モルヒネなどの通常のオピオイドが効きにくいような神経障害性疼痛などの痛みにも効果があると期待されています。

μオピオイド受容体は、中枢（脳や脊髄）のみならず、末梢（胃腸など）にも分布しています。そのため、中枢で作用して強力な鎮痛作用を示す一方で、胃腸などの末梢で作用して便秘などの副作用が出現します。このような背景から、末梢性オピオイド受容体拮抗薬であるナルデメジンが日本で開発されました。ナルデメジンは、中枢にほとんど移行しないため、オピオイドの鎮痛作用を妨害せずに、末梢性の副作用である便秘の予防・改善効果を示します。

3．神経障害性疼痛治療薬：神経のダメージによる難治性の痛みを抑えるくすり

がんや糖尿病、帯状疱疹などで感覚神経にダメージが加わると、神経障害性疼痛と呼ばれる慢性的な痛みを発症する場合があります。モルヒネが効かないこともあり、治療に難渋する厄介な痛みです。この神経障害性疼痛の治療に使用されている治療薬がプレガバリンです。このくすりは、皮膚などの末梢組織からの痛み信号を脊髄へ伝える神経の終末にある電位依存性 Ca^{2+}チャネルの$\alpha_2\delta$サブユニットに作用して、その信号の伝わりを遮断します。そして、本邦で独自に開発された新規$\alpha_2\delta$リガンドのミロガバリンも神経障害性疼痛治療薬として承認されました。

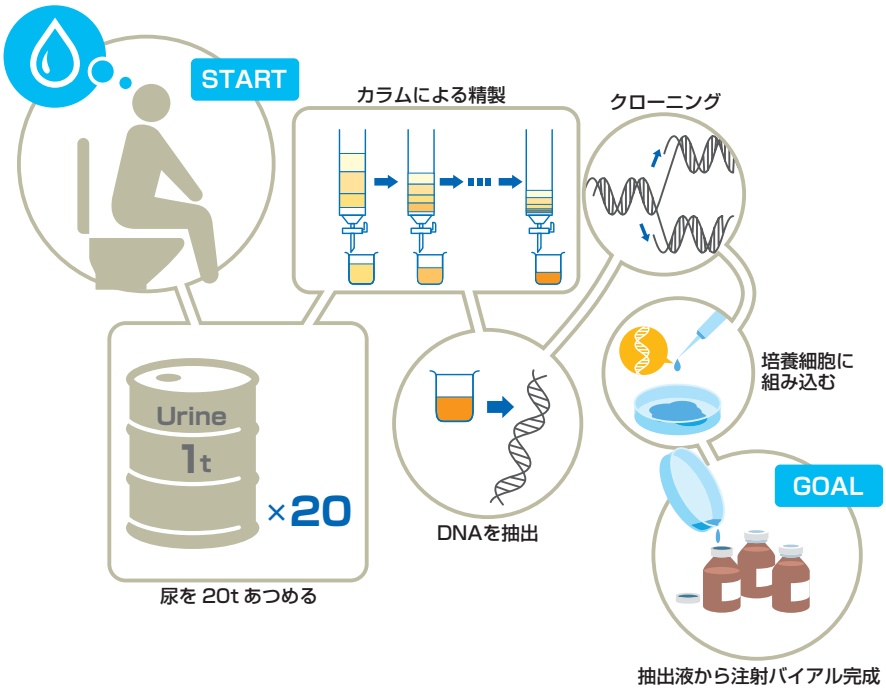


05 血を濃くするくすり

血が薄くなることを「貧血」と呼びます。酸素を運搬する赤血球の中のヘモグロビンが減り、低酸素状態になることで、倦怠感や蒼白、その他のいろいろな症状が現れます。貧血の原因はたくさんありますが、その一つに腎臓病があげられます。腎臓が悪くなるとエリスロポエチンという赤血球を作るホルモンが腎臓で産生されず、ひどい貧血を生じるようになるのです。そのため、透析されているような腎臓の悪い患者さんは、みんな貧血になるため、頻回に輸血を行う必要がありました。頻回の輸血は多くの問題を生じるため、エリスロポエチン製剤を合成する試みが熊本大学の宮家隆次博士を中心に進められました。

再生不良貧血という、血液が作られないために重度の貧血を生じる難病があります。この患者さんでは、貧血を少しでも改善しようと腎臓でのエリスロポエチン産生が異常に亢進するため、エリスロポエチンが尿中に少しだけ分泌されることがわかっていました。そこで、宮家博士は 1964 年より再生不良貧血患者さんの尿を 20 トン以上集め、13 年もの歳月をかけて微量のエリスロポエチンを精製することに世界で初めて成功しました。この精製の工程では、低温でエリスロポエチンを抽出する作業が必要であったのですが、当時は大学に低温室がなかったため、真冬に窓をすべて開けっ放しにして作業を行なったというエピソードが残っています。また、抽出したエリスロポエチンの活性を調べるため、年間 3,000 匹近いラットを使用して実験したそうです。

1977 年になってようやく論文が発表され、1985 年に精製品を使用してヒトエリスロポエチンの遺伝子のクローニングに成功し、ついには組み換え型エリスロポエチン製剤の開発につなげました。エリスロポエチン製剤は、今や腎臓が悪くなることで貧血になる患者さんのほぼ全員に投与され、世界で数兆円市場の薬剤となっています。このエリスロポエチン製剤の開発は、日本人の粘り強い研究によってもたらされたものであることが、世界中で語り継がれています。



一方、最近になって腎臓でエリスロポエチンの産生を刺激するくすりが開発されました。これは、2019 年にノーベル生理学・医学賞が授与された研究による発見がきっかけとなっています。貧血になると腎臓への酸素運搬能が低下しますが、低酸素に応じて HIF (Hypoxia-inducible factor) という細胞内の因子が誘導され、これがエリスロポエチンを産生させることが明らかとなりました。そこで、HIF を分解するプロリン水酸化酵素(prolyl hydroxylase domain enzyme: PHD)を阻害することによって、HIF を安定化させてエリスロポエチン産生を刺激する HIF-PHD 阻害薬が開発されました。注射薬であるエリスロポエチン製剤とは違って、HIF-PHD 阻害薬は飲み薬なので、患者さんが自宅で服用できるようになりました。

06 心臓の働きを助けるくすり

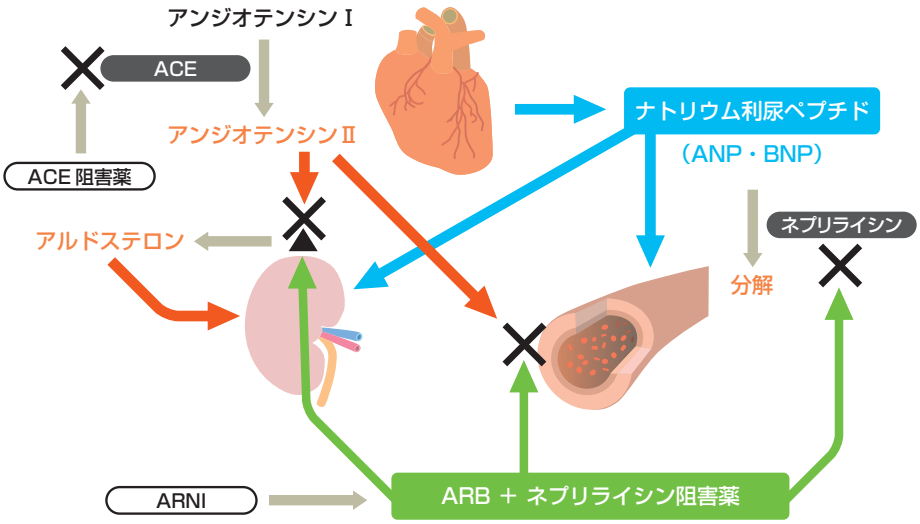
心臓は、動脈を通して全身に血液を送り出す大切な働きをしています。しかし、全身から心臓へ戻ってくる血液の量が多い状態が続いたり、血管が狭くなって心臓から全身へ血液を送り出す圧力が大きくなる状態（高血圧）が続いたりすると、心臓に負担がかかり、心臓の働きは弱まってしまいます。そして、心臓の働きが弱まると、動悸や息切れを起こしやすくなったり、足がむくんだりします。

心臓の働きが弱まると、全身へ送られる血液量が減るため、それを補おうとアンジオテンシンⅡという物質が生体内で産生されます。このアンジオテンシンⅡは、血管や副腎のアンジオテンシンⅡ受容体に結合し、血管を収縮させて血圧を高めたり、副腎からアルドステロンという物質を出して腎臓で作られる尿量を減少させることで血液量を増やしたりします。しかし、この働きはさらに心臓に負担をかけて、心臓の働きを弱めてしまいます。

一方、心臓に負担がかかると、心臓からナトリウム利尿ペプチドという物質（ANP や BNP など）が分泌されます。このナトリウム利尿ペプチドは、腎臓で作られる尿量を増やす

ことで血液量を下げ、血管を拡張させる作用もあるので、心臓の負担を減らしてくれます。

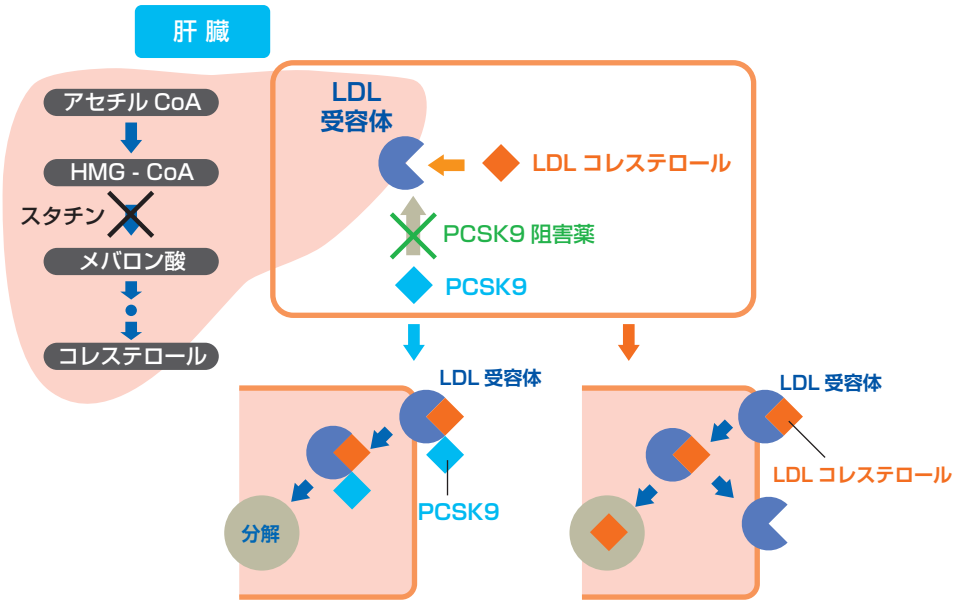
働きが弱まった心臓には、アンジオテンシンⅡの作用を弱める薬やナトリウム利尿ペプチドの働きを強める薬が有用です。アンジオテンシンⅡは、アンジオテンシンⅠからアンジオテンシン変換酵素（ACE）により産生されます。そのため、アンジオテンシンⅡの作用を抑制する薬として、ACE 阻害薬とアンジオテンシンⅡの受容体を遮断する薬（ARB）が心臓の働きが弱まった場合に使用されます。一方、ナトリウム利尿ペプチドはネプリライシンという酵素により分解されるので、その酵素を阻害すればナトリウム利尿ペプチドの分解が抑えられ、効果が増強されます。そこで、ARB にネプリライシン阻害薬を組み合わせた薬 ARNI が開発されました。この薬は生体内で速やかに ARB とネプリライシン阻害薬に分かれ、それぞれがアンジオテンシンⅡによる作用を弱める効果とナトリウム利尿ペプチドの作用を強める効果を発揮し、弱った心臓の働きを助けてくれるのです。



07 血液の脂質を下げるくすり

血液中の脂質にはコレステロールや中性脂肪などがあり、コレステロールは細胞膜やステロイドホルモンの材料といった大切な役割をもっています。コレステロールには大きく分けて、肝臓から全身の組織へコレステロールを届ける LDL コレステロールと、組織から余分なコレステロールを回収して肝臓に戻す HDL コレステロールがあります。しかし、LDL コレステロールが血液中で過剰な状態が続くと、血管の壁の中に LDL コレステロールが取り込まれて蓄積し、動脈硬化が起こります。動脈硬化は命にも関わる心筋梗塞や脳梗塞を起こしやすくするので、過剰な血液中の LDL コレステロールを下げることが重要なのです。

コレステロールは、食事からも摂取されますが、生体内でも主に肝臓で合成されており、食事の摂取からよりも肝臓で合成されるコレステロールの方が多いのです。肝臓でのコレステロールの合成を下げるには、コレステロールの合成過程で重要な役割をしている酵素（HMG-CoA 還元酵素）を阻害するスタチンという薬が使われます。スタチンにより肝臓でのコレステロール合成が下がると、肝臓の表面にある LDL 受容体が増加します。LDL 受容体は LDL コレステロールを肝臓へ取り込む働きをしますが、その後、肝臓の表面にリサイクルされます。しかし、PCSK9 というタンパク質が存在すると、PCSK9 が結合した LDL 受容体は肝臓内で分解されてしまうため、リサイクルされる LDL 受容体が減ります。この PCSK9 の LDL 受容体への結合を阻害するのが PCSK9 阻害薬で、LDL 受容体の減少を抑えます。このようにして LDL 受容体が増加すれば、肝臓への LDL コレステロールの回収が増え、血液中のコレステロールが下がるわけです。



08 血糖値を下げるくすり

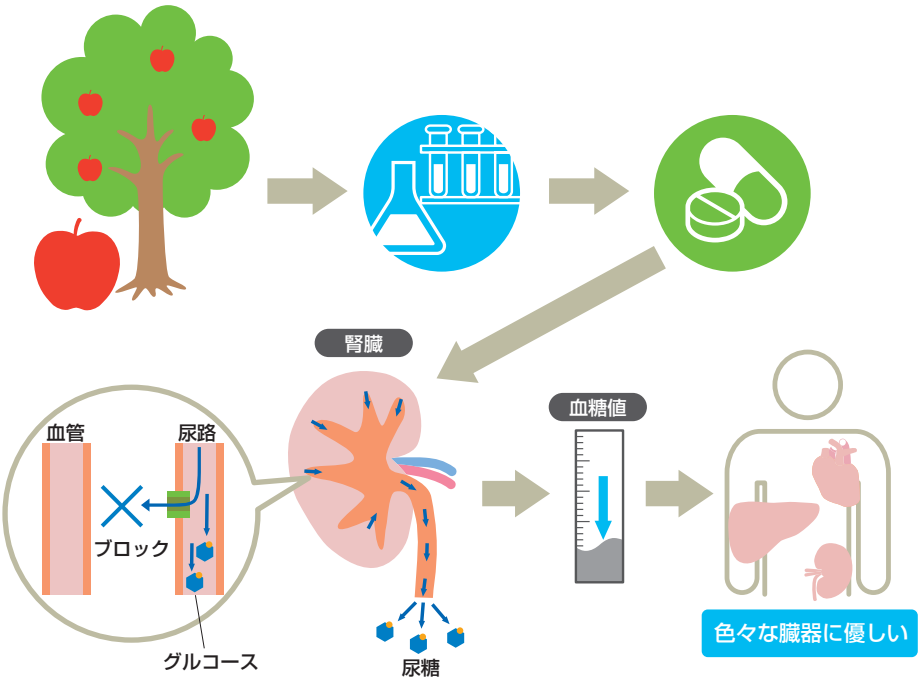
食べ物に含まれるグルコースはからだのエネルギーとして利用されます。たとえ血中のグルコース濃度（血糖値）が高くなっても、膵臓からインスリンというペプチドホルモンが分泌され、グルコースが筋肉や脂肪に取り込まれることによって、血糖値は一定の値にコントロールされています。しかし、食物を過剰に摂取し続けたり、上手くインスリンが利用できなかったりすると、血糖値が高くなって糖尿病を発症します。糖尿病はその名の通り、尿からグルコースが検出される病気ですが、様々な合併症を発症することから、食事制限や運動などで改善されない場合には、薬物治療が必要となります。血糖を下げる薬としてはインスリン製剤が最初に開発されました。それ以外にも様々な作用をもつくすりが血糖を下げる目的で使用されていますが、ここでは最近開発された SGLT2 阻害薬について紹介します。

グルコースは重要な栄養源であり、通常は尿から漏れ出ることはありません。腎臓において、一旦グルコースは血液から尿に流れ出ますが、再び尿細管というところで血液の中に戻ってきます。この尿細管におけるグルコースの再吸収を行っているのが SGLT2 という糖を輸送する分子であり、これは大阪大学医学部の薬理学研究者である金井好克博士によって発見されました。

一方、200 年程前にフランスの化学者がリンゴの樹皮からフロリジンという物質を分離しました。近年、このフロリジンが SGLT2 を阻害することがわかり、そこからくすりの開発が進みました。そして、2012 年より、糖尿病患者さんの血糖を下げるくすりとして SGLT2 阻害薬が使用されるようになりました。

SGLT2 阻害薬はグルコースが腎尿細管で尿から血液に戻ることをブロックするので、その結果、尿にたくさんのグルコースが出て行き、血糖値が下がります。尿糖を増やして血糖を下げるわけです。

このように、SGLT2 阻害薬は無駄なグルコースを尿糖として尿に捨てることによって血糖を下げるくすりなのですが、驚くべきことに、心臓や腎臓、肝臓の悪い患者さんに対しても治療効果があるのではという臨床結果が次々と報告されています。なぜ、尿糖を出す SGLT2 阻害薬がこのような作用を示すのかについて、世界中の研究者がそのメカニズムの解明に向けて研究を進めています。

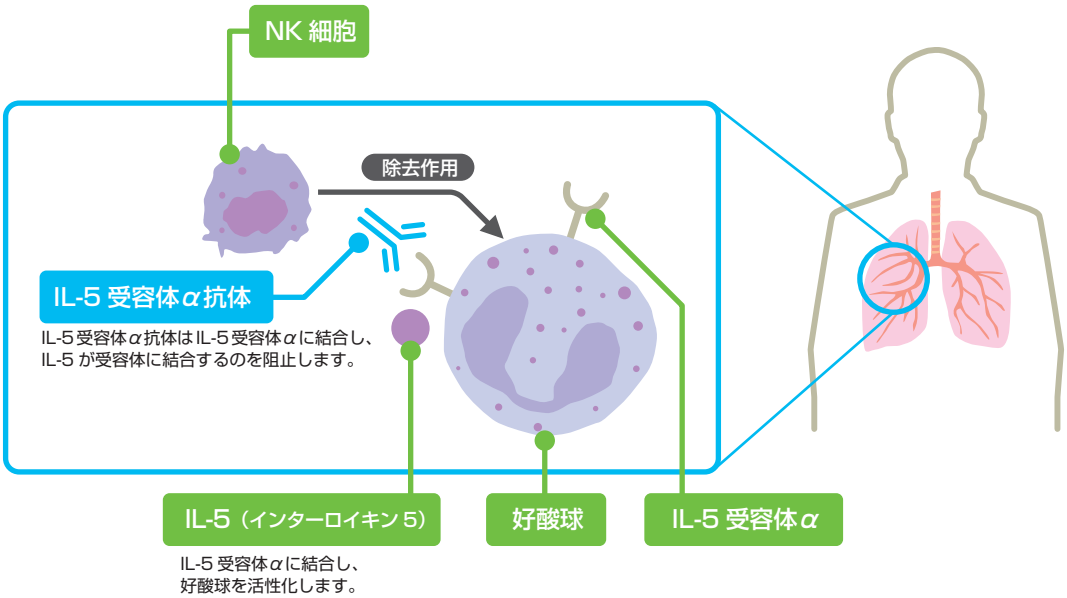


09 呼吸を楽にするくすり

気管支喘息は、気道の慢性的な炎症、可逆的な気道閉塞、気道過敏症を特徴とする慢性の呼吸器疾患で、発作性の呼吸困難、喘鳴（ヒューヒュー、ゼーゼー）、胸苦しさ、咳などの症状がでます。その治療には、発作治療薬と長期管理薬が用いられます。発作治療薬は喘息発作を抑える目的で、作用時間が短い気管支拡張薬（短時間作用型 β_2 受容体作動薬など）などが使用されます。近年、気道の慢性炎症が喘息の基本的病態であることが明らかになり、治療法も気管支拡張から長期管理薬による気道炎症の予防と抑制にシフトしてきました。長期管理薬には吸入ステロイド薬や抗アレルギー薬などがあり、気管支喘息治療に関する国内外のガイドラインでは吸入ステロイド薬が第一選択薬となっています。

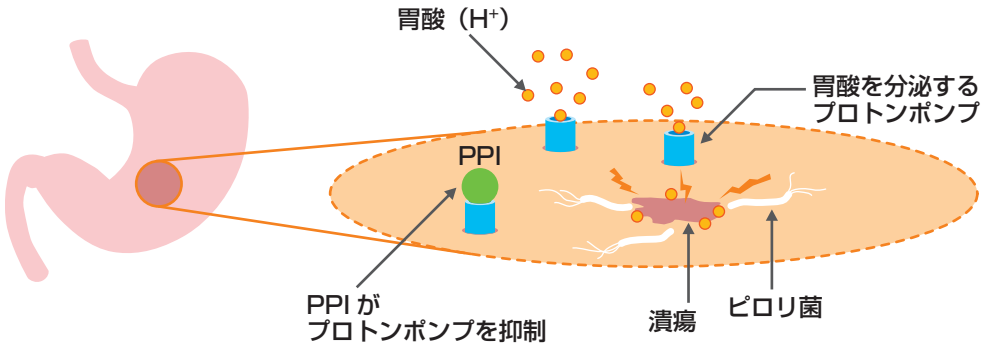
これらの治療でも症状をコントロールできない重症喘息に対して、抗インターロイキン 5（IL-5）抗体が開発・承認されました。IL-5 は免疫細胞である T 細胞などから分泌されるサイトカインです。好酸球の増殖や活性化、生存を促進する主要因子であり、肺への好酸球の遊走にも深く関わります。好酸球は肺の炎症を引き起こし、気道に影響を与え、喘息発作の頻度を増加させます。抗 IL-5 抗体は、IL-5 の作用を阻害して炎症を引き起こす好酸球を減らし、気道に集まる好酸球を減少させて喘息症状を改善し発作を減らします。一方、好酸球の活性化に IL-5 以外の因子も関わることから、好酸球をより強く除去する薬として、最近、IL-5 受容体 α サブユニットに特異的かつ高親和性で結合する抗体が開発・承認され

ました。抗 IL-5 受容体α抗体は、好酸球の IL-5 受容体に対する IL-5 の結合を阻害し、さらにナチュラルキラー（NK）細胞を介する抗体依存性細胞傷害作用で直接好酸球を除去する作用も有します。これらの作用により好酸球が除去され、気道の炎症が軽減し、呼吸機能の改善につながります。



10 胃に働くくすり

胃は様々な食物を消化する器官であり、胃酸（塩酸）やペプシンなどの消化酵素を分泌します。その一方で、自分自身の胃粘膜が損傷しないように、粘液や重炭酸イオンなども分泌して、胃酸から胃粘膜を守っています。しかし、何らかの原因により、胃酸などの攻撃因子と粘液などの防御因子のバランスが崩れて、攻撃因子が過剰になると胃炎や胃潰瘍を発症すると考えられています。ストレス、アルコール、喫煙、非ステロイド性抗炎症薬などが原因になることがありますが、胃潰瘍の約 70%は、ヘリコバクター・ピロリ菌が原因です。強酸条件下の胃内には細菌が存在しないと考えられていましたが、偶然にも Marshall らがピロリ菌を発見し、自らこのピロリ菌を摂取して胃潰瘍を発症することを証明しました（2005 年ノーベル生理学・医学賞受賞）。ピロリ菌はアンモニアを産生することで、周囲を局所的に中和するため、胃の中でも生息できるのです。さらに、胃炎や胃潰瘍の原因になるだけでなく、胃がんの 99%がピロリ菌の感染がベースにあることが分かり、ピロリ菌の除菌はますます重要になっています。ピロリ菌には日本人の約半数が感染しているとも言われていますが、その大半は高齢者であり、衛生環境の改善とともに日本人の胃がん発症者も減少しつつあります。通常、ピロリ菌の除菌には、アモキシシリンやクラリスロマイシンなどの抗菌薬 2 剤とボノプラザンなどのプロトンポンプ阻害薬（PPI）を併用します。プロトンポンプは ATP のエネルギーを使って、胃酸（H^+）を胃壁細胞から胃腔内に放出するとともに K^+を取り込みますが、ボノプラザンは K^+と競合的に拮抗して、プロトンポンプの機能を長時間強く抑制し、胃酸分泌を減らします。オメプラゾールはプロトンポンプに結合してそのポンプ機能を不可逆的に抑制します。PPI は、胃潰瘍の第一選択薬としても使われています。



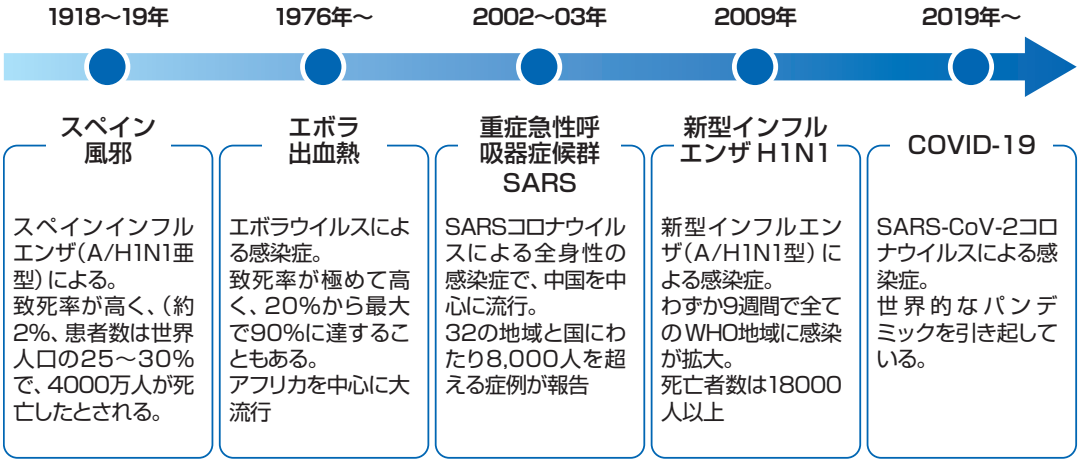
11 感染を抑えるくすり

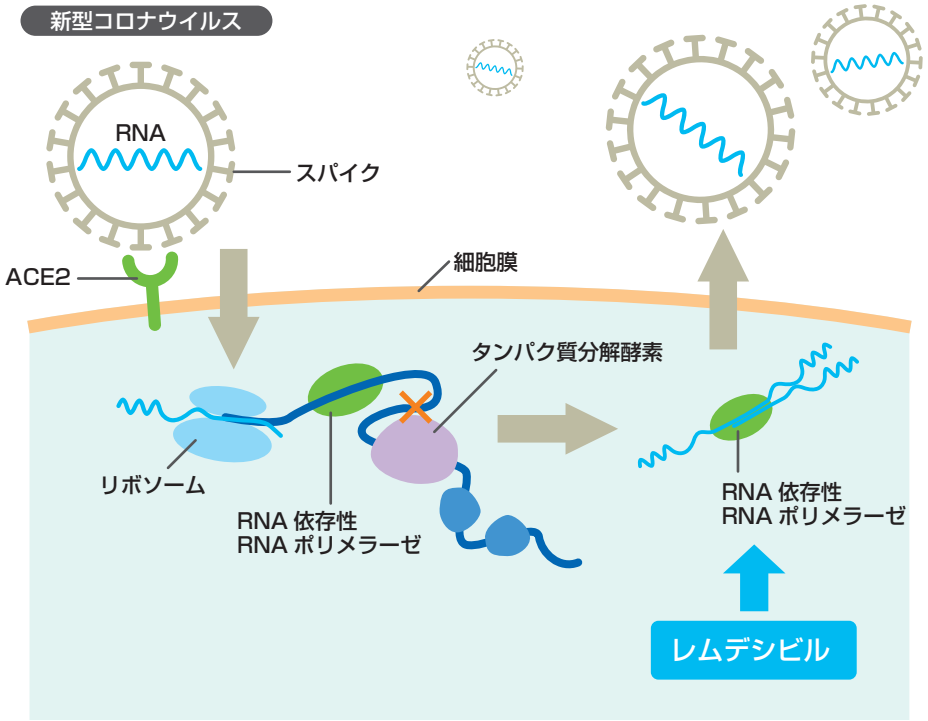
細菌やウイルスなどの病原体が、空気や水などの身の回りの環境、または動物や人との接触を介して、人体に入って増えて起こる病気のことを「感染症」と言います。世界全体で死亡原因をみると、感染症で死亡する人の割合は 4 分の 1 を占めており、適切な対策が重要です。歴史的に、人類は様々な感染症と戦って克服してきました。

エイズの原因であるヒト免疫不全ウイルス（HIV）は、免疫の中心的な役割を担うリンパ球やマクロファージに感染し、免疫系を徐々に破壊することで HIV 感染症を引き起こします。発見当初、不治の病と考えられてきましたが、HIV の複製を抑制する逆転写酵素阻害薬、HIV の成熟過程を阻害するプロテアーゼ阻害薬、HIV が CD4 受容体およびケモカイン補助受容体に結合するのを妨げるウイルス侵入阻止薬など様々な作用機序を有する治療薬が開発されて、臨床で使用されています。現在では、作用の異なる薬剤を併用する多剤併用療法により生命予後は飛躍的に改善し、長期的なコントロールも可能な疾患となってきました。

毎冬流行するインフルエンザは、インフルエンザウイルスの感染によって発症します。インフルエンザウイルス感染症には、ワクチンによる予防や、ウイルス粒子が感染細胞から放出される際に必要な酵素であるノイラミニダーゼを阻害するオセルタミビル、ザナミビルなどの治療薬が使用されています。オセルタミビルの服用と異常行動の因果関係は明確ではありませんが、特に小児・未成年者については異常行動が発現する可能性を考えて治療しています。

肝炎は、何らかの原因により肝臓に炎症が生じる疾患ですが、その原因として最も多いのはウイルスの感染によって起こるウイルス性肝炎です。ウイルスの感染によって徐々に慢性肝炎が進行し、最終的には肝硬変や肝がんの発生率も上昇すると考えられています。中でも C 型肝炎ウイルスによる感染症は慢性化しやすく肝硬変や肝がんへの移行が問題になっていましたが、最近になって、ヌクレオチドアナログでウイルス複製に必要な RNA ポリメラーゼを阻害するソホスブビルという経口薬が登場し、C 型肝炎が内服により治療可能





になってきました。

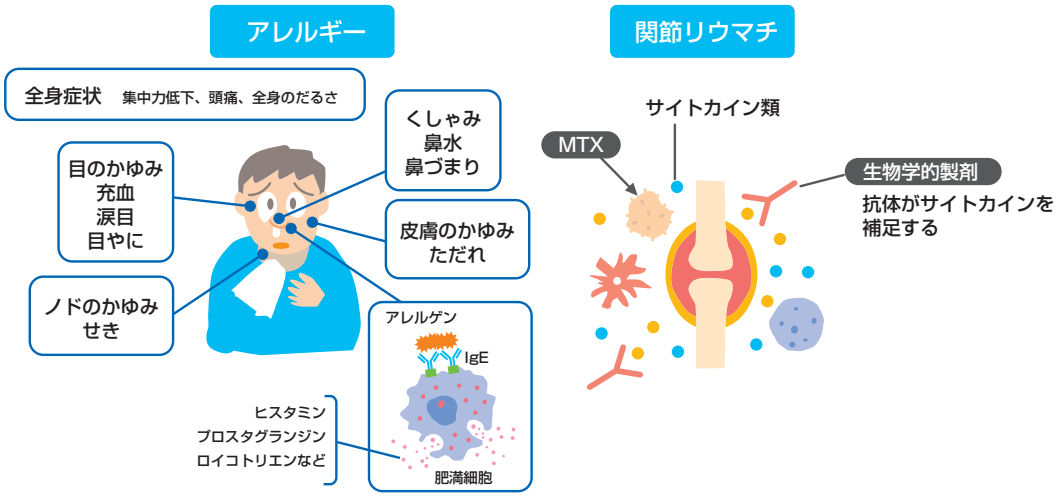
2019 年の末から SARS-CoV-2 による新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が世界的な流行となり、我々の生活も一変しました。もともとエボラ出血熱の治療薬である RNA ポリメラーゼ阻害薬レムデシビル、抗炎症薬であるデキサメタゾン、関節リウマチ治療薬である JAK 阻害薬バリシチニブなど既存の承認薬に加えて、新たな治療薬の開発が精力的に取り組まれています。また、病原体のスパイクタンパク質をコードした mRNA を脂質キャリアに入れて細胞へ導入する革新的な mRNA ワクチンも開発され、重篤化や感染予防に対する効果が期待されています。mRNA ワクチンは、ウイルスの同定からわずか 1 年以内という驚異的なスピードで実用化されました。このように、技術の進歩や治療薬の発見により、新たな感染症のパンデミックを克服することが期待されます。

12 免疫機能を改善するくすり

ヒトには免疫細胞があり、細菌やウイルスあるいは様々な異物から、身を守っています。もともと体内にある自己由来物質と外来の異物をしっかりと区別できる仕組みがありますが、免疫細胞が外来の異物などに過敏に反応したり、判断を誤って自己物質を攻撃したりすると、アレルギーや自己免疫疾患を発症することがあります。

アレルギー反応が起こると、涙目、鼻水、蕁麻疹、くしゃみなどが起こります。その原因物質（アレルゲン）としては、花粉、特定の食物や薬物、ハウスダストなどがよく知られていますが、ときには激しいアレルギー反応（気道狭窄による呼吸困難や急激な血圧低下を伴うアナフィラキシー反応）が起こり、生命を脅かします。スズメバチ毒などが有名です。ほとんどのアレルギーの場合、一度アレルゲンに曝露された後にアレルゲンと反応する免疫グロブリン（IgE）が産生され、再度アレルゲンにさらされると、この IgE を介して肥満細胞からヒスタミン、プロスタグランジン、ロイコトリエンなどのアレルギー関連物質が放出されます。IgE の発見とこの発症機序は、石坂公成博士（山形大学客員・特別招聘教授）が世界に先駆けて発見しました。花粉症やアトピー性皮膚炎などのアレルギー反応に対しての対策は、アレルゲンにさらされないのが一番ですが、つらいときは、抗ヒスタミン薬、ステロイド薬などを使用します。アナフィラキシーショックの場合は、アドレナリンの注射により、速やかに血圧を上昇させると同時に気管支を拡張して呼吸を楽にさせます。

一方、体内の自己物質に対して免疫細胞が攻撃するようになると、様々な自己免疫疾患が起こります。例えば、関節の痛みや腫れを引き起こす関節リウマチでは、免疫細胞の異常によって自分の関節などが攻撃されるようになり、痛みや炎症が引き起こされます。好発部位の手首や手指の関節で炎症が長期に渡ると、骨破壊が起こり、関節の変形などを引き起こします。関節リウマチに対する薬物療法は劇的に進化しており、メトトレキサート（MTX）という葉酸の代謝を抑制する従来からのくすりに加えて、免疫反応を媒介するサイトカイン類（TNF αなど）を抑制する生物学的製剤（抗 TNF α モノクローナル抗体など）やサイトカイン類の作用に関係する細胞内のリン酸化酵素（JAK）を阻害する経口の分子標的薬などが使用され、症状が改善する例が増えています。しかし、免疫系が抑制されるために、結核などの感染症や悪性腫瘍（因果関係は不明ですが）などに注意しなくてはいけません。薬剤の価格が高価なことも大きな負担になります。また、肝、腎移植などの場合、生体はドナー由来の臓器を異物として認識するので、免疫拒絶反応を防ぐためにやはり免疫抑制薬が使用されます。通常は、シクロスポリンや筑波山の土壌から発見されたタクロリムスなどが使われ、すぐれた効果を発揮します。これらのくすりは、関節リウマチ、乾癬、アトピー性皮膚炎などにも適用されています。



13 がんを抑えるくすり

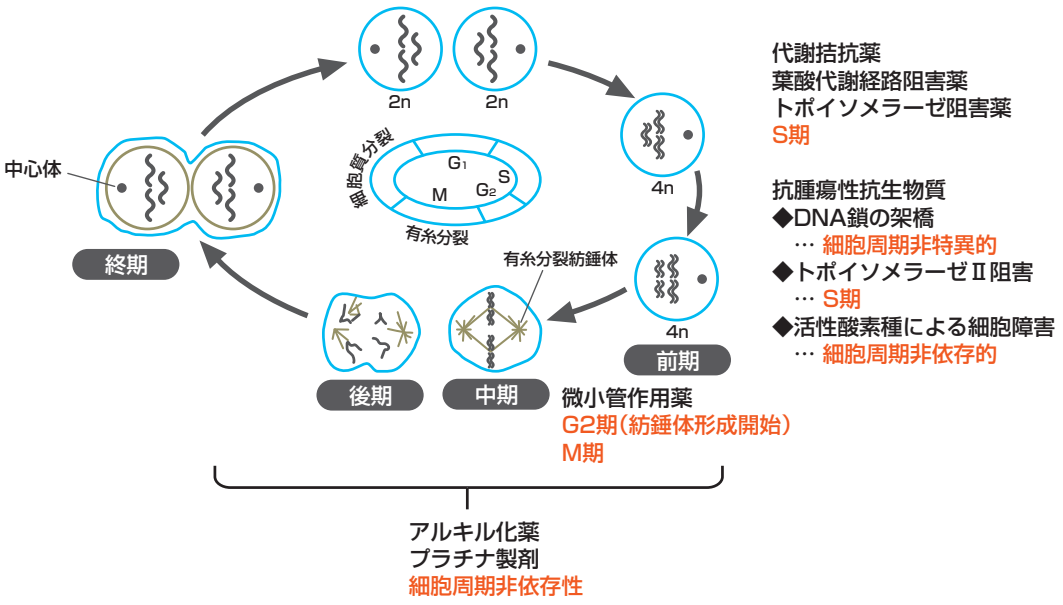
がん細胞は、正常な細胞に遺伝子の変異が起こり、無制限に増殖する能力を獲得することにより生じます。そして細胞増殖を繰り返すうちに、遺伝子突然変異と淘汰を繰り返して「高い生存能力と増殖能力」を獲得することで悪性度を増していきます。がん治療の第１選択肢は外科手術による切除で、放射線療法が併用されることもあります。これらの治療が適用できない場合や完全にがんを取り除けない場合に、くすりによる化学療法が究極の選択肢となります。また、がん細胞が遺伝子変異を起こし、くすりが効かなくなることがあります。そこで、がん細胞に対抗するには、複数のくすりが必要になります。

1．殺細胞性抗がん薬

殺細胞性抗がん薬は、がん細胞の DNA 合成、DNA 複製、または細胞分裂を阻害することにより、細胞死を誘導して殺細胞作用を発揮します。「毒をもってがんを制す」戦略です。がん化学療法に用いられているくすりには、下図のように様々な作用をもつものがあります。

■アルキル化薬：薬物中のアルキル基が DNA に結合することで、DNA 複製を阻害して抗悪性腫瘍効果を発揮します。第一次世界大戦で毒ガスとして使用されたマスタードガスが造血器障害を引き起こすことから抗がん剤への応用が試みられ、1946 年にナイトロジェンマスタードの悪性リンパ腫に対する有効性が示されました。それまでの外科手術と放射線療法によるがん治療に、初めて抗がん薬が加わりました。石館守三博士（東京大学）と吉田富三博士（東北大学）は、副作用を軽減する目的でナイトロジェンマスタードが細胞内に入ってから活性型になるように改変し、1949 年にナイトロジェンマスタード N-オキシド（ナイトロミン）を合成しました。これは最初の日本発の抗悪性腫瘍薬です。その後、登場したシクロホスファミドは広く治療に使用されています。

■微小管阻害薬： がん細胞の微小管に作用して、細胞分裂に不可欠な紡錘体の形成を阻害します。その結果、がん細胞の細胞分裂が停止し、細胞死が誘導されます。イチイ科の植物の抽出物は、古代ローマ時代から毒薬として用いられていました。イチイの有毒成分タキシン（taxine）は英語で毒素を意味する toxin の語源といわれています。1960 年代にその抽出物が腫瘍細胞に対して細胞障害作用を示すことが見出され、活性物質としてパクリタキセルが 1971 年に同定されました。1990 年代に抗がん剤として使用されるようになり、その後、多くの臓器のがん種に対する有効性が示されました。現在、副作用を軽減するために、パクリタキセル誘導体や薬物送達システム製剤の開発が進められています。また、植物以外に海洋生物や微生物からも有効成分が見つかっており、新たな微小管阻害薬が開発されています。



2．分子標的薬

分子標的薬は、がん細胞の増殖、がん細胞のエピジェネティック制御（塩基配列によらない遺伝子発現の制御）、がん組織に栄養を運ぶ血管の新生、がん細胞に対する免疫監視機構などに関わるタンパク質を標的としてがんを攻撃するくすりです。分子標的薬には、小分子化合物と抗体薬があります。

上皮成長因子受容体（EGFR）に上皮成長因子（EGF）などの増殖因子が結合すると、受容体のチロシンキナーゼ（チロシン残基をリン酸化する酵素）が活性化されます。これでスイッチが入り、細胞内へ増殖や生存の指令を発します。がん細胞ではこの受容体の形や数が変化して、強力な細胞増殖シグナルを発します。これらの受容体やチロシンキナーゼを標的として狙い撃ちする分子標的薬が登場し、抗がん薬と組み合わせて用いることで治癒率が向上しました。

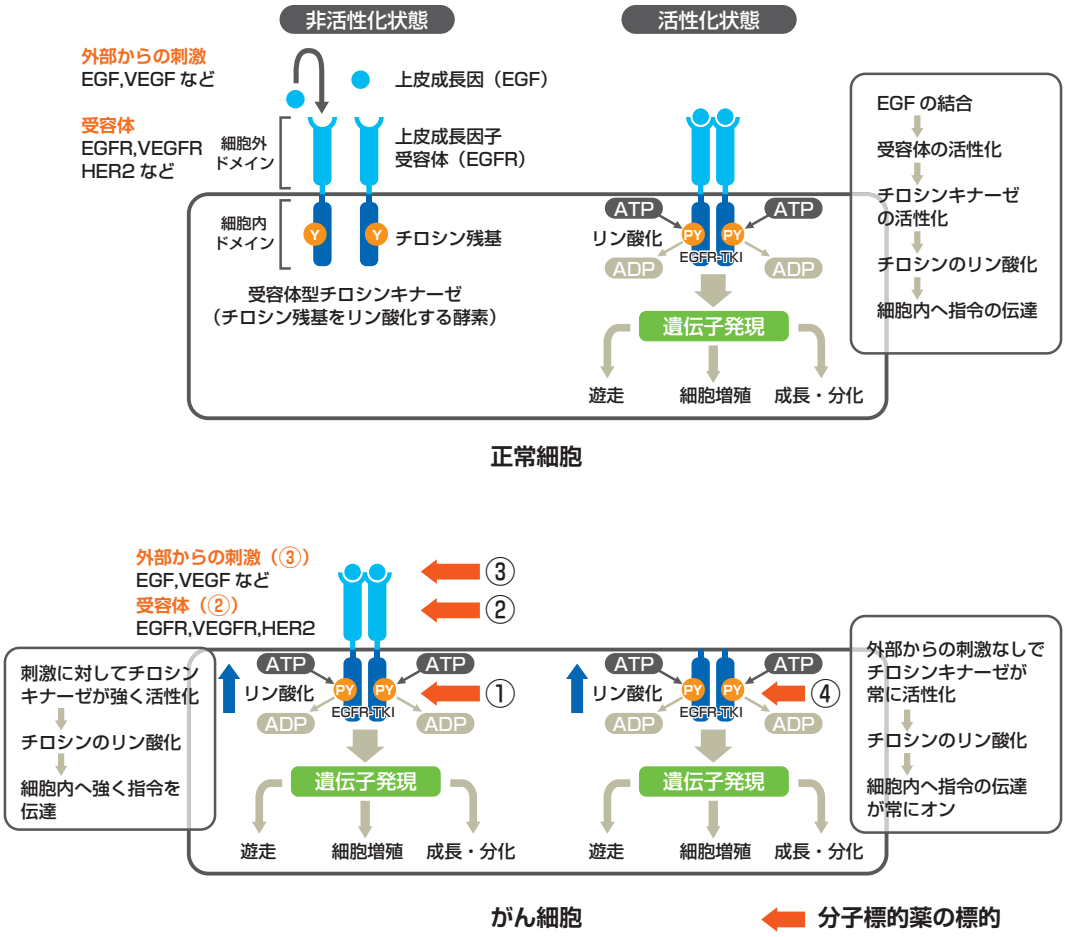
1）チロシンキナーゼ阻害薬

■ゲフィチニブ： EGFR チロシンキナーゼ阻害薬は、がん細胞の中に入ってチロシンキナーゼを阻害する小分子化合物です（図①）。ゲフィチニブは、がん細胞由来細胞株を用いて約 1500 種類の化合物をスクリーニングして得られた、第 1 号の EGFR チロシンキナーゼ阻害薬です。世界に先駆けて日本で承認されたのですが、一部の患者さんには効かないことが判明しました。その後の研究で、非小細胞肺がんの中に、EGFR チロシンキナーゼが遺伝子変異を起こして恒常的に強力な細胞増殖シグナルを発するタイプが見出されました。さらに、ゲフィチニブはこの変異型 EGFR チロシンキナーゼを選択的に阻害することが明らかになりました。現在は、この変異型をもつ非小細胞肺がんの治療に使われています。

がん細胞の中に、染色体の組み換えによって受容体部分を持たずに恒常的に非常に強く活性化している非受容体型チロシンキナーゼをもつものが見つかっています（図④）。これは正常細胞には存在しないので、分子標的薬の格好の標的です。そこで非受容体型チロシンキナーゼを標的とした小分子化合物が次々と開発されています。

2）ヒト上皮成長因子受容体 2 型（HER2）抗体

■トラスツズマブ： 1980～1990 年代にかけて細胞増殖因子受容体が同定され、ヒト上皮成長因子受容体 2 型（HER2）が一部のがん細胞で高発現しており、がん細胞の異常な増殖に関わっていることが明らかにされました。そこ



で、HER2 に対する抗体が分子標的薬として開発されました（図②）。がん細胞表面の HER2 に抗体が結合することで受容体への刺激をブロックして増殖シグナルを抑制し、また抗体依存性細胞傷害活性（免疫細胞を呼び寄せてがん細胞を殺す）によりがん細胞を攻撃します。トラスツズマブは HER2 に対するモノクローナル抗体で、世界初のがんに対する抗体医薬です。HER2 を過剰発現する乳がんや胃がんの治療に使用されています。さらに、トラスツズマブと微小管阻害薬の複合体（トラスツズマブ エムタンシン）が開発されました。この薬は、トラスツズマブが HER2 を高発現するがん細胞をめがけて作用することに加え、HER2 に結合してがん細胞に取り込まれた後に細胞内で微小管阻害薬が遊離して抗がん薬としての効果を発揮するため、がん細胞に対する高い特異性と有効性を示します。

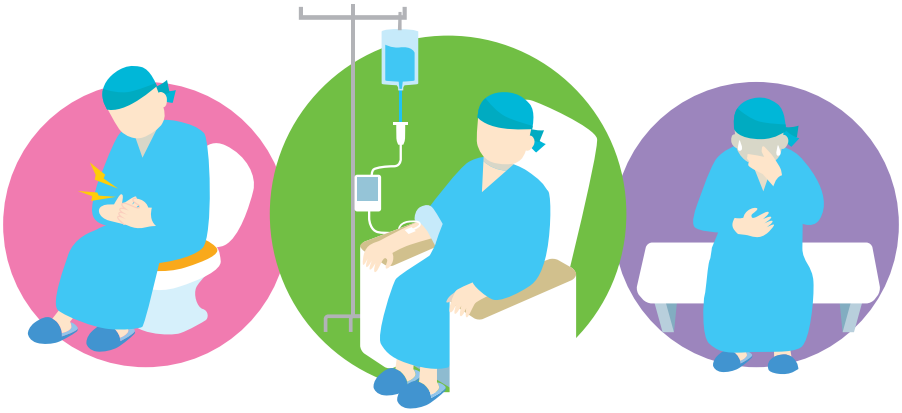
3) 免疫チェックポイント阻害薬

■ニボルマブ： 免疫系は、生体内の監視機構として、がん細胞などの遺伝子変異を起こした異常な細胞を検知し排除することで発がんを抑制しています。1992 年、本庶佑教授（京都大学、2018 年ノーベル生理学・医学賞受賞）らは、活性化した T 細胞の表面に発現する免疫チェックポイント分子 PD-1 を発見しました。その後、PD-1 欠損マウスを用いた研究から、PD-1 を介して T 細胞の働きにブレーキをかけることで過剰な免疫反応を防ぐしくみを明らかにし、PD-1 にスイッチを入れるリガンド分子（PD-L1、PD-L2）を見出しました。PD-1/PD-L1 は、過剰に活性化した免疫細胞の攻撃から自己の細胞を守る役割を果たしています。一方、同グループは、悪性度の高いがん細胞に PD-L1 が発現していること、また PD-1 欠損マウスが非常に高い腫瘍免疫能を示すことに注目して、がん免疫における PD-1/PD-L1 の研究を進めました。その結果、がん細胞が細胞表面にリガンド分子（PD-L1、PD-L2）を出し、これが PD-1 に結合することで T 細胞にブレーキをかけて免疫監視機構を回避することを明らかにし、さらに PD-1 に対する抗体がん免疫を増強することを見出しました。ニボルマブは PD-1 に対するモノクローナル抗体で、免疫チェックポイント阻害薬とも呼ばれています。2014 年に世界に先駆けて日本で承認され、悪性黒色腫に続いて消化器系がんをはじめ多くのがんの治療に使用されています。これを機に、種々の免疫チェックポイント阻害薬や採取した T 細胞にがん細胞を認識・攻撃するように改変して患者さんに戻す遺伝子改変キメラ抗原受容体 T 細胞（CAR-T 細胞）療法など、新たながん免疫治療が展開されています。

3. 化学療法の副作用

抗がん薬は、一部の正常細胞にも影響を与えてしまうため、骨髄抑制、粘膜障害、脱毛、悪心･嘔吐、手足のしびれ等の副作用を起こします。これらの副作用は、治療終了後、体内から薬剤が消失するに従い回復しますが、一部の患者さんでは、心臓や腎臓などに致命的な副作用をきたしてしまう場合があります。また、分子標的薬も、抗がん薬とは異なる副作用が出現する場合があります。

副作用が重篤になると治療を中止せねばならなくなり、がんの進行を許すことにつながります。そのため、副作用を抑えて治療効果を高めることが、がんを制圧するために重要です。そこで、新しい化学療法薬の研究とともに、多剤併用療法の研究、がん細胞に選択的に薬を効かせる方法や副作用を防ぐくすりの研究、さらに重篤な副作用が起こり易い患者さんのリスク因子を解明して治療計画に活かそうとする研究が精力的に進められています。

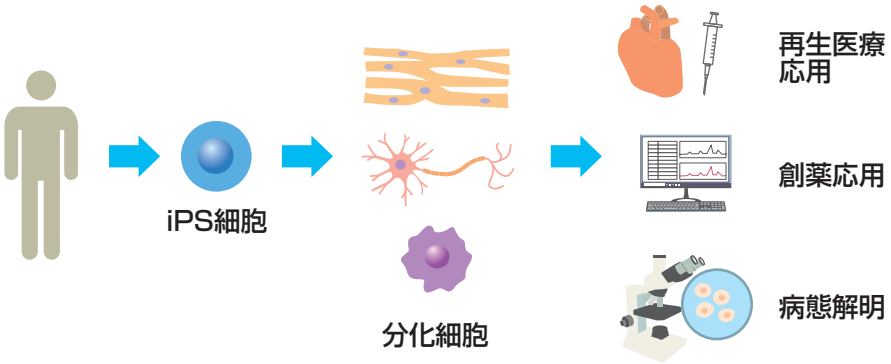


14 新たなくすりの開発に向けて

医薬品は、候補となる化合物を探索し、有効性と安全性を検証して、実際にヒトにおいて有効性や安全性を確認する臨床試験を経て、承認されます。医療が発展した現在においても、いまだ有効な治療方法がない疾患も数多く残されており、そのようなアンメット・メディカル・ニーズにチャレンジを続けています。しかし、医薬品の研究開発期間が長期化して、開発費用も高騰し、成功する確率も低下する傾向にあります。また、動物やヒトにおいて厳密なチェックを経て承認された医薬品も、上市後に重篤な心毒性や肝毒性などの副作用が報告されて市場から撤退を余儀なくされるケースも少なくありません。従って、医薬品の安全性・有効性評価も新たな技術やアプローチを導入することによって改良し、ヒトに対する有効性や安全性の予測性を向上する必要があります。

医薬品開発の成功確率を向上できるアプローチの一つに、ヒト iPS 細胞技術の活用があげられます。2012 年に京都大学の山中伸弥教授は、iPS 細胞の作製に必要な成熟細胞の初期化（リプログラミング）によりノーベル医学・生理学賞を受賞されました。ヒト iPS 細胞は理論上どの組織の細胞にも分化誘導できることから、ヒト iPS 細胞から病態を再現するような分化した臓器細胞を作製して、進行性骨化性線維異形成症（FOP）や筋萎縮性側索硬化症（ALS）など、難病に対する治療薬の開発や病態の解明に役立てることもできるようになってきました。また、ヒト iPS 細胞から作製した心筋細胞を用いて、薬剤性不整脈のような重篤な副作用を臨床試験の前に事前チェックできることが検証され、医薬品ガイドラインの議論が進められています。さらには、ヒト iPS 細胞から作製した細胞を直接患者さんに移植する再生医療も進んでおり、網膜色素変性症などに対する治療が進められています。

さらに、ゲノム解析が普及し、患者さんの遺伝情報が臨床の現場に活用されてきています。遺伝子塩基配列の個人差や遺伝子異常などを検査し、患者さんや病気の特徴に応じて治療薬を選択する個別化医療が期待されています。これにより、治療効果が高く期待できる医薬品を投与することや、副作用の発生リスクを軽減することができると考えられます。



おわりに：薬理学は医療に必須な総合ライフサイエンス

本パンフレットにてご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、化学物質をはじめとする様々な分子と生体の相互反応を遺伝子レベル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と分子の反応を中心として、またその巧妙な連鎖の結果として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。一方で、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。ライフサイエンスの基礎研究成果と深い病気への理解を統合した新薬のアイデアを結晶化させ、世に送り出し、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。日本は、継続的に新薬を研究開発し、製品として販売している数少ない国の一つです。それゆえ、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国の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。

利益相反（COI）

西山　　成

共同研究　：第一三共株式会社、大正製薬株式会社、Boehringer-Ingelheim、バイエル薬品株式会社
講演料など：第一三共株式会社、大正製薬株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、アストラゼネカ株式会社

戸村　裕一

アステラス製薬株式会社所属

執筆者（日本薬理学会研究推進委員会）

赤羽　悟美　　石川　智久　　小原祐太郎　　諫田　泰成　　小林　真之
高井　真司　　津田　　誠　　戸村　裕一　　成田　　年　　西山　　成

©2022　日本薬理学会