

鈴鹿医療科学大学 講義 2015.7.3

化学者が眺めた

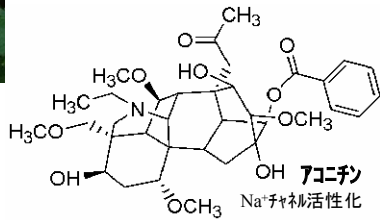
薬の歴史

梶本興亜

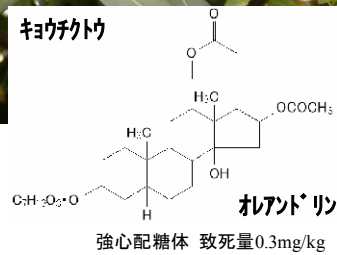
Paul Ehrlich 1854-1915



トリカブト → 附子(強心・鎮痛)



キウチクウ



天然物化学



Salix babylonica

acetylsalicylic acid



■成分(1錠中) アセチルサリチル酸330mg 合成ヒドロタルサイト(ダイハッファ-HT)100mg ※添加物としてトウモロコシデンプン、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酸化チタン、マクロゴール、青色1号を含有する。
※ビリン系の成分は、含まれておりません。

合成医薬品ーアスピリン

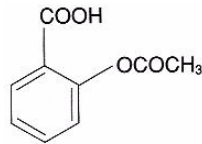
- ・ヒポクラテスはヤナギの樹皮を鎮痛・消炎に用いた。
古代中国では、歯痛を止めるために、柳の小枝で歯をこすった（楊枝）。

1820年 ヤナギの有効成分**サリシン**が解明された。
Salicine ← Salix。苦くて使えない。

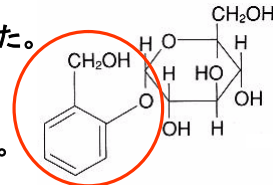
代替品として**サリチル酸**ー胃を荒らす。

1897年 Bayer社のホフマンが
アセチルサリチル酸を合成。

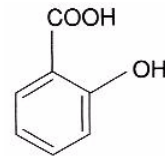
1899年 **Aspirin**として発売



アセチルサリチル酸
(アスピリン)



サリシン



サリチル酸

アスピリンは進歩する

1897年 Bayer社のホフマンが**アセチルサリチル酸**を合成。

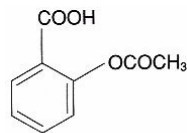
1899年 Aspirinとして発売

1960年 英のBootsグループが**イブプロフェン**を合成。

世界80カ国で販売。WHOの必須薬品にも入る。

1963年 米で**インドメタシン**が開発される。

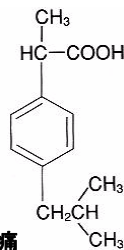
鎮痛消炎貼り薬。



アセチルサリチル酸
(アスピリン)



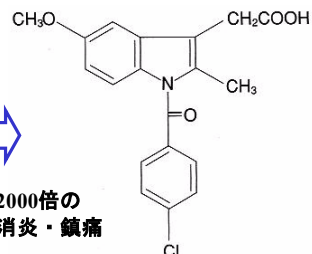
10倍の
消炎・鎮痛



イブプロフェン

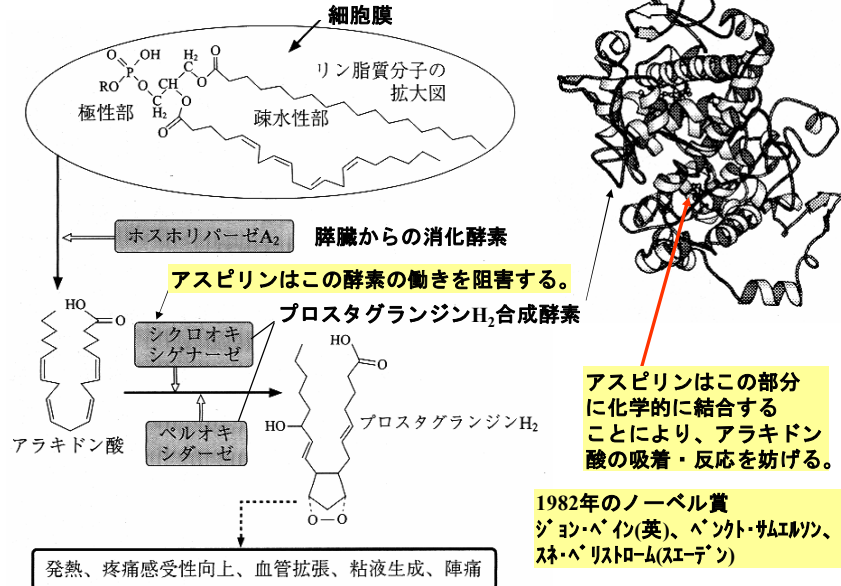


2000倍の
消炎・鎮痛

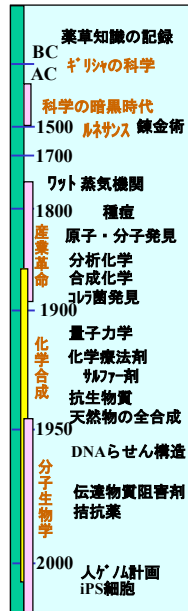


インドメタシン

なぜアスピリンは効くのか

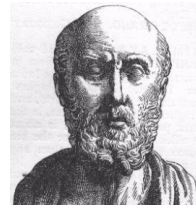


平山令明著「分子レベルで見た薬の働き」(講談社)から引用



草木の知識

薬草 漢方



ヒポクラテス (BC460-BC377)

化学知識の発達

化学合成法の発達 染料合成の研究

天然物薬剤の合成 化学療法剤の発見

分子生物学の発展

iPS細胞の発見

薬草成分の抽出・構造決定 微生物の研究

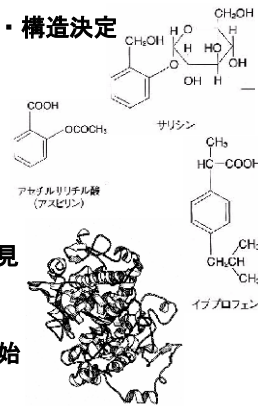
抗生物質の研究

代謝機構の研究

薬理の研究

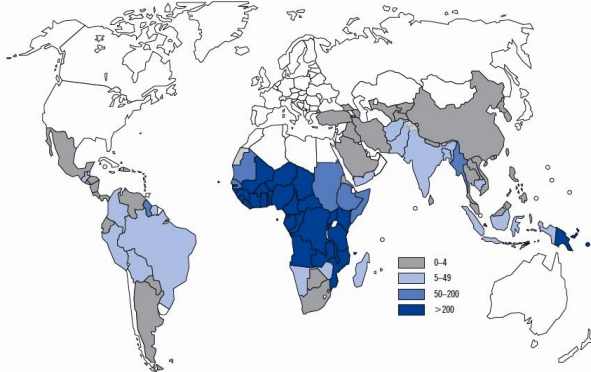
各種阻害剤の発見

遺伝子治療の開始 再生医療の研究



マラリア

Fig. 3.3 Estimated incidence of ? per 1000 population, 2006



コガタハマダラ蚊
写真はWikimediaより引用



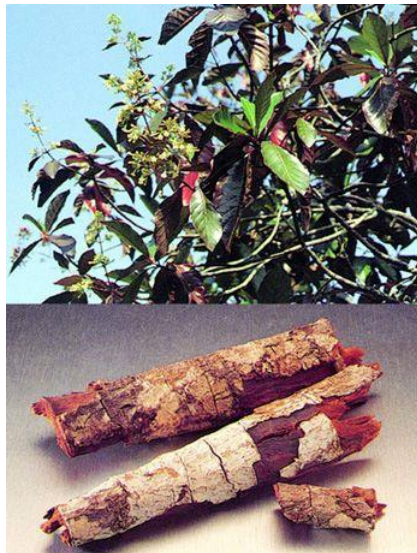
ロバート・ロス
1902ノベル賞

年間2～3億人の罹患者と～80万人の死亡者。
大部分はサハラ以南アフリカにおける5歳未満の小児。
(世界保健機関 (WHO) の推計)



赤血球中の原虫

写真は濱田篤郎氏講演より引用



Cinchona ledgeriana (アカネ科)

写真は Asiatic Society of Bangladesh のページ
「Search Engine of Bangladesh」引用



ジャワのキナ林

写真は、渡辺弘之、日本熱帯生態学会
ニュースレター No. 60 (2005) より引用

天然生薬の分析と合成—キニーネ

キニーネ (キナの樹皮から採るマラリアの特効薬)

・南米の原住民は、**アンデス**の高地に生えるキナの樹皮が発熱などに有効であることを古くから知っていた。イエズス会の宣教師が1630年頃、このキナがマラリアに有効であることを知り、ヨーロッパに持ち帰ったとされる。
 欧州の**植民地経営**のために抗マラリア剤は必須であった。20世紀なかごろまでは、インドやインドネシアに**キナのプランテーション**を作って、キニーネを得ていた。

1820年 PelletierとCaventou[仏]

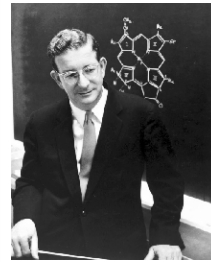
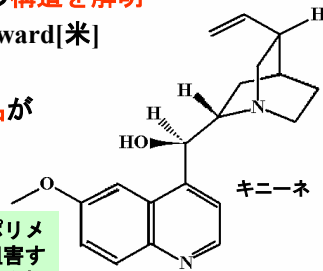
キナ皮からキニーネを**純粋に取り出す**ことに成功

1908年 Rabe[独]キニーネの**構造を**解明

1944年 Robert Burns Woodward[米]

が**全合成**に成功

1943年 キニーネの**代替薬品**が発売された。



Robert Burns Woodward

原虫は自分に有害なヘムをヘムポリメラーゼで無毒化するが、これを阻害することによって原虫に対して毒性を発揮

肖像写真は、Univ. of Michigan のHomepageから引用

合成抗マラリア剤

1934年 ドイツで**クロロキン**が合成されたが、毒性が問題視された。

1943年 アメリカで抗マラリア剤として発売。

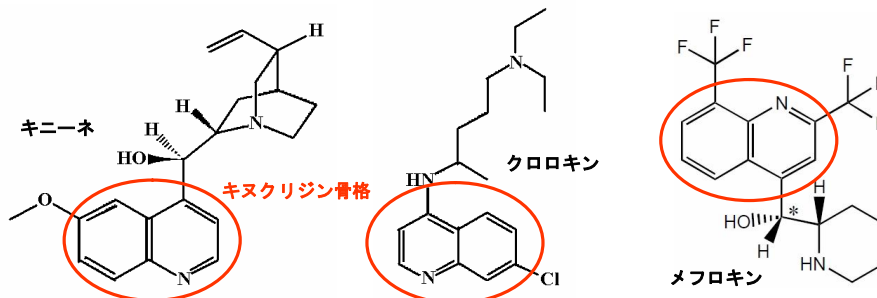
1944年 Robert Burns Woodward[米]がキニーネの全合成に成功。

1959年 **クロロキン網膜症**と言う副作用による薬害が広がる。

1970年代 **メフロキン**がアメリカで開発・発売。

1980以降 **クロロキン・メフロキン耐性マラリア**が広がる。

→他の薬剤との併用、マラリアワクチンの開発



合成化学

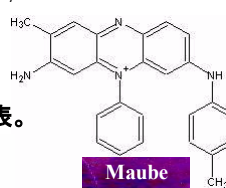
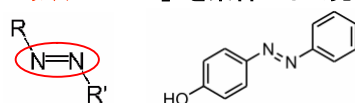
染料の歴史—合成染料

1856年 W. Perkin[英]が初めての合成染料**Maube**を得た。(18歳) キニーネ合成の試みの中で、 $K_2Cr_2O_7$ を用いてアニリンを酸化している途中で見いだした。



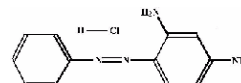
W. Perkin

1858年 グリース[英]: アゾ化合物を発見。「**ヒト・ロシアゾ・ベンゼン**」を染料として発表。

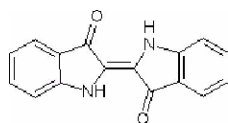


Maube

1873年 カローとウィットが酸性染料「**クリジン**」合成。動物性繊維に用いる。



1878年 バイヤー[独]が天然染料**インジゴ**の合成に成功。



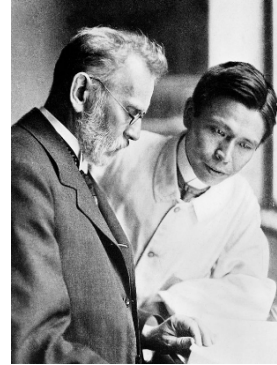
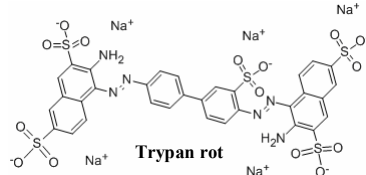
Indigo

エールリヒと化学療法剤

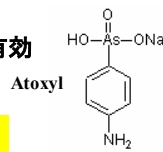
細胞の染色に興味を持つ

細菌への特異的染色→免疫の研究・治療薬の探索

1904 志賀 潔とアゾ染料を探索
→アフリカ睡眠病(トリパノソーマ)に有効な**トリパノロト**の発見



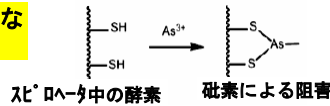
1906 Thomas & Breinlがトリパノソーマに**Atoxyl**が有効であることを報告



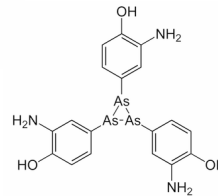
エールリヒ(と薬)
1947年ノーベル賞
Wikimediaより

1909 秦佐 八郎と有機砒素化合物を探索して、
梅毒スピロヘンに効く**サルバルザン**を発見

一最初の有効な
化学療法剤

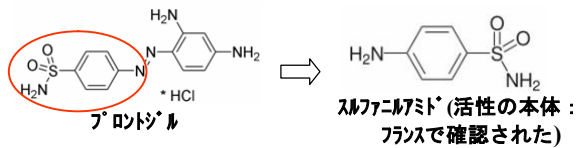


サルバルザン



ドーマクとサルファ剤

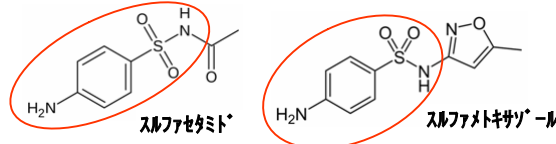
1932 ドーマクは赤色アゾ染料プロントジルが抗菌性を示すことを発見した。



スルファニルアミドの作用機序

パラミノ安息香酸(PABA)に構造が類似しており、葉酸合成酵素がPAPBを取り込むのを阻害する。葉酸はDNAなどの合成に必須であり細菌は増殖できない。人は体内で葉酸を合成せず、食物から取り込むので影響を受けない。

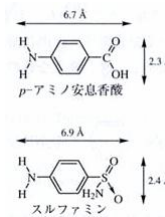
1939年以降、スルファニルアミドと類似の構造を持つ化学療法剤が次々と開発された、これらは**サルファ剤**と呼ばれる。



1942 サルファ剤がチャーチルの命を救った。



ゲルハルト・ドーマク
Gerhard Domagk, 1895-1964
1947年ノーベル医学・生理学賞
Wikimediaより



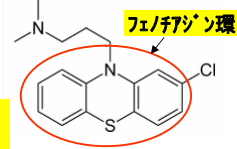
抗精神病薬 クロルプロマジン

1952 アンリ・ラボリ(仏)が発見した最初の合成抗精神病薬
フェチアジン系。

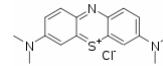
神経伝達物質ドーパミンのD₂受容体の回路を遮断。

クロルプロマジンは世界初の抗精神病薬と言って過言ではない。精神病院の「閉鎖病棟」を解放するきっかけとなった。当時は電気ショック療法やロボトミーが行われていたが、化学療法薬で初めて対応できるようになった。

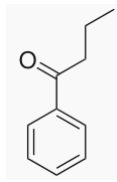
1961 クザピンが合成された。クロルプロマジンに現れる不随意運動の副作用がない第2世代の抗精神病薬。



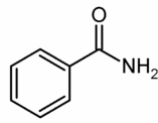
クロルプロマジン



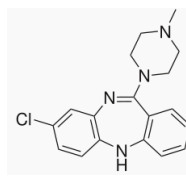
メフェナジン



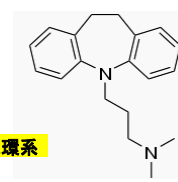
プロフェノール系
ハロペリドールなど



ベンズアミド系
スベリドールなど



クザピン



抗うつ薬ミアミン

製薬は素晴らしい仕事



ガートルード・エリオン
(1918-1999)

小児白血病

5歳頃までに発症。造血細胞が
ガン化し、免疫作用をしない
白血球が増加。
そのままでは死に至る。

1950年以前: 死を待つ病

1949年: 新薬6-MPが開発され

半数が治るようになった。

現在: 治療薬の改良で90%が治る。

ガートルード・エリオン
(1918-1999)

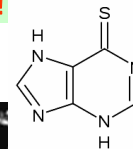
- 1933 高校卒業時に祖父がガンで死ぬ → **ガンの治療法研究を目指す**
- 1937 ニューヨーク市立大学卒業 奨学金がなく修士課程に進めなかった
アルバイトをして学資を稼ぎ、ニューヨーク大学に入学。
- 1941 ニューヨーク大学から修士号を授与される。
しかし、**女性であるため博士課程入学させてもらえず**、研究助手や高校教師、分析補助員として働く。
この頃、恋人を感染性心臓疾患で失う → **再び医薬品開発を志す**



- 1944 パローズ・ウェルカム製薬会社に就職し、ジョージ・ヒッチングスの下で**核酸塩基拮抗薬 (DNA合成阻害)の開発を行う**。
ブルックリン工科大学に通って博士号取得を目指したが、会社を辞めて専念しないと博士号はやれないと言われる。ヒッチングスの「**博士号など取らなくても価値ある仕事はやれる**」という言葉に励まされて、会社での研究に専念した。
- 1949 遂に**6-メルカプトプリン(6-MP)を合成**。急性小児白血病に効くことが解った。
それまで死を待つしかなかった**小児白血病が治るようになった!**

ヘルペス治療薬(アシクロビル)
エイズ治療薬(ジトジン)
など合成にも成功した。

1988年
ノーベル生理学医学賞
増殖細菌や細胞のDNAを標的とした新しい治療薬に道を拓く。



抗生物質

フレミングと抗生物質

1928 **フレミング**は黄色ブドウ状球菌が、青かびの存在する培地上ではコロニーを作らなを偶然に発見。しかし、青かび**ペニシリン**の精製に成功しいことなかった。

1940 **ハワード・フローリー**(豪)と**エルスト・ホリス・チェン**(英)が**ペニシリン**の大量精製に成功し、**抗菌剤**として**実用化**される。

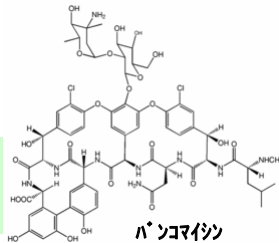
1943 **セルマン・ワクスマン**(米 1952**ノーベル賞**)の研究室で**ストレプトマイシン**が発見された。初めての結核治療用抗生物質。

これ以降、多くの抗生物質が発見開発された。

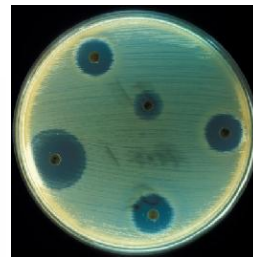
- 抗細菌性
- 抗真菌性
- 抗ウイルス性
- 抗ガン性

1960年頃より**MRSA**(メチリシチン耐性黄色ブドウ球菌)出現し始める。

バンコマイシンが**MRSA**に有効であったが、2002年には**バンコマイシン耐性ブドウ球菌**が出現した。



Alexander Fleming
1881-1955 英
1945 ノーベル賞

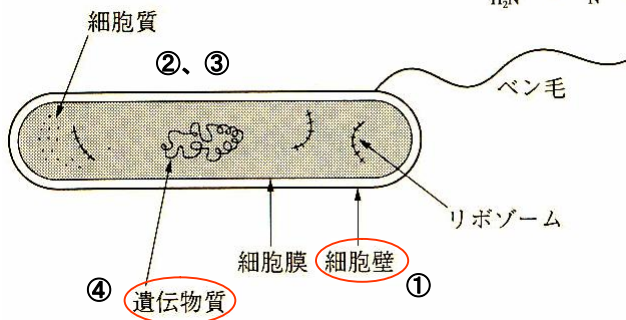
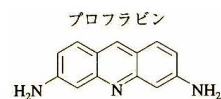
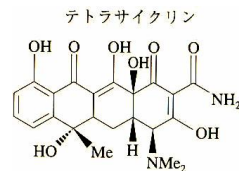


青かび部分では黄色ブドウ状球菌が繁殖していない。

写真はWikimediaから引用

抗菌作用

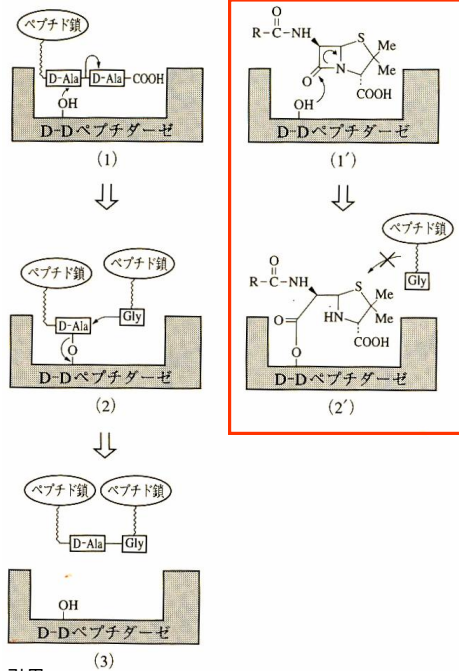
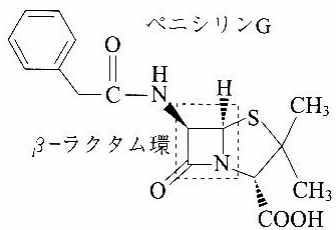
- ① 細胞壁を作らさないーペニシリン
- ② 葉酸の合成を阻害するーサルファー剤
- ③ 蛋白質の合成を阻害するーテトラサイクリン
ストレプトマイシン
- ④ 遺伝情報の伝達を阻害するープロフラビン



平山令明著「分子レベルで見た薬の働き」(講談社)から引用

ペニシリン

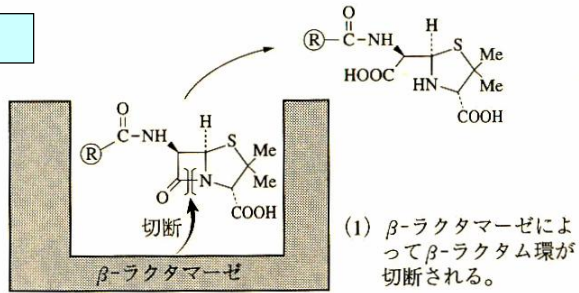
細胞壁の合成連鎖を止める



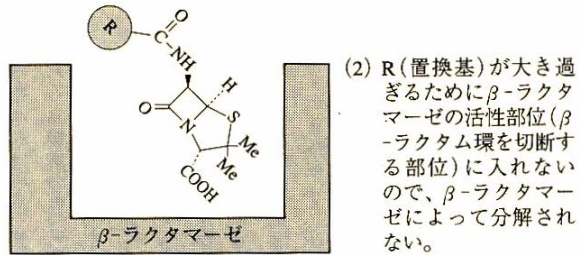
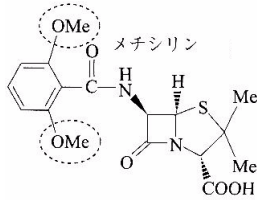
平山令明著「分子レベルで見た薬の働き」(講談社)から引用

ペニシリン耐性菌

耐性菌はペニシリンを分解する



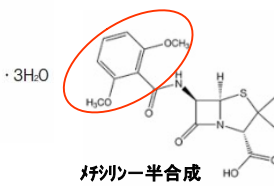
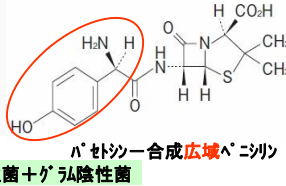
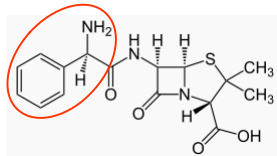
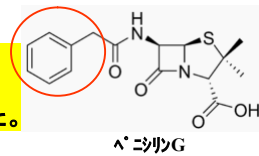
分解酵素に捕らえられないように構造を変える



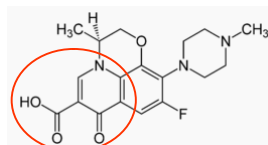
平山令明著「分子レベルで見た薬の働き」(講談社)から引用

合成ペニシリン

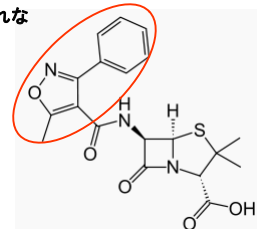
1957 ジョン・シーハンがペニシリンの全合成に成功。従来の天然ペニシリンが合成品に置き換わると共に、新しい構造を持ったペニシリンが作られるようになった。



1962 キノロン系合成抗菌薬の合成。DNAが正常ならせん構造を取れないように阻害する。DNAジギヤラーズ阻害剤。



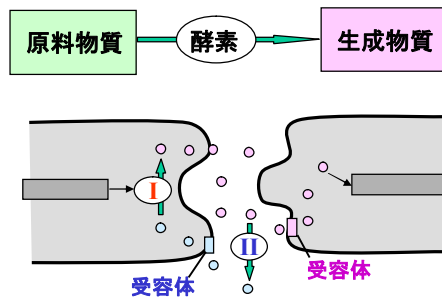
ナリドキシ酸(商品名クビタ) ニューキノロン系合成抗菌物質



メチシリン- β -ラクタマーゼ耐性、全合成

伝達物質の制御

最近の薬の作用機序



酵素 I は伝達物質を作る
酵素 II は伝達物質を元に戻す

酵素 II 阻害は伝達を**昂進**
酵素 I 阻害は伝達を**抑制**

スタチン系高脂血症治療薬

肝臓のコレステロール合成酵素を阻害
リビトール、コレストールなど

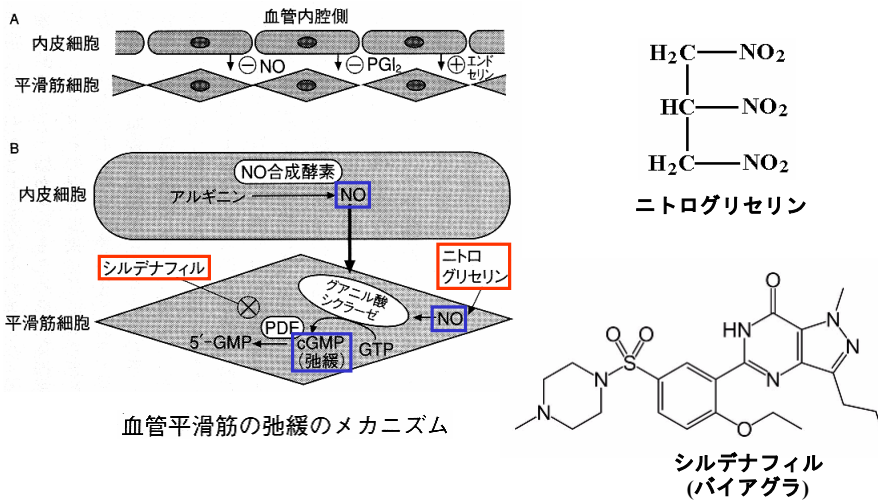
SSRI系うつ病薬

神経伝達物質のセロトニン再取り込みを阻害
フルボキサミンなど

アンギオテンシン系降圧剤

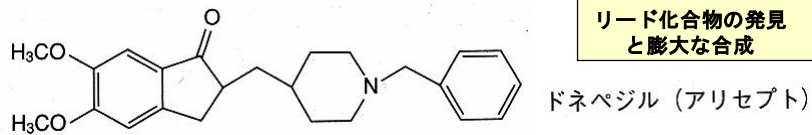
アンギオテンシンIIが伝達されると血管の平滑
収縮筋が収縮して血圧を上げる。この
生成を阻害したり、受容体への取り込
みを阻害したりする。
テオバパン、プロプリノールなど

血管拡張剤—ニトログリセリン/バイアグラ

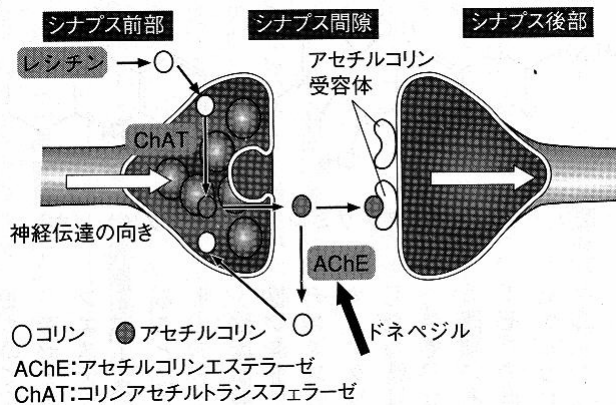


京都大学大学院薬学研究科編「新しい薬をどう創るか」(講談社)から引用

アルツハイマー治療薬



杉本八郎が開発
リード化合物の発見
と膨大な合成



京都大学大学院薬学研究科編「新しい薬をどう創るか」(講談社)から引用

おわりに

