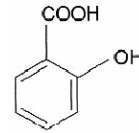
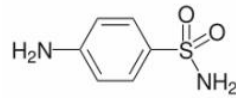
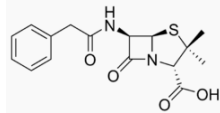
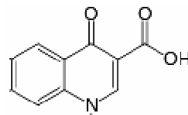
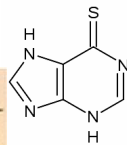


鈴鹿医療科学大学 講義 2016.6.23



化学者が眺めた

薬の歴史



梶本興亜

薬を創る

天然物

合成化学物質

生体構成物質

リード化合物

誘導体の合成・感受性試験

候補化合物

副作用チェック・臨床試験

薬として認可

プロドラッグ

リード化合物

リビンスキーのRule of five

水素結合供与体<5

水素結合受容体<10

分子量<500

$P=\log[C_o/C_w]<5$



Felix Hoffmann
1868-1946

アスピリン



Gerhard Domagk
1895-1964
1947年ノーベル医学・生理学賞

サルファ剤



Gertrude Elion
1918-1999
1988年ノーベル医学・生理学賞

6-メルカプトプリン

天然物から鎮痛剤



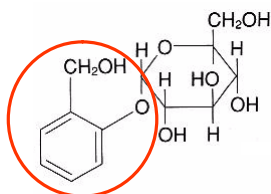
→ **Salix babylonica**
acetylsalicylic acid



■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(ダイブファ-
ー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。



Salix babylonica



サリシン →

1820年代
ヤナギの有効成分
サリシンが解明された。
Salicine ← Salix



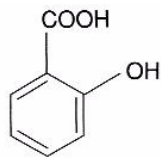
サリチル酸

シード化合物

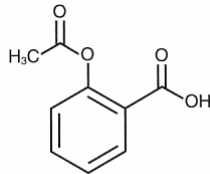
- ・ ヒポクラテスはヤナギの樹皮を鎮痛・消炎に用いた。
- ・ 古代中国では、歯痛を止めるために、柳の小枝で歯をこすった(楊枝)。

代替品としてサリチル酸
リウマチなどの鎮痛剤
胃を荒らす。

世界で最も多く使われた薬：アスピリン



サリチル酸



アスピリン

リウマチの薬として用いられていたが、苦みと胃への副作用が強かった。ホフマンはリウマチの父のために薬の改良を志し、不純物の無いアセチルサリチル酸の合成に成功した。(29歳)

1897年8月10日
独Bayer社のホフマン
純品の合成に成功



1899年
独Bayer社より発売



Felix Hoffmann
1868-1946

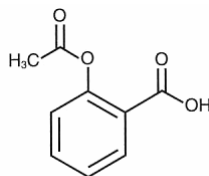


100年以上も現役を
続ける数少ない
医薬品



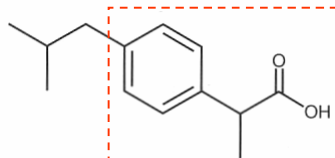
サリチル酸

シード化合物

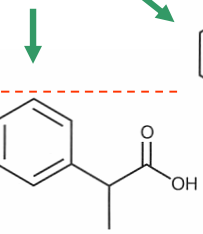


アスピリン

1897年
独Bayer社のホフマン
胃を荒らさない



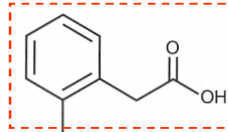
イブプロフェン
ブルフェン
1961年 英Boots社



ロキソプロフェン
ロキソニン
1986年 第一三共

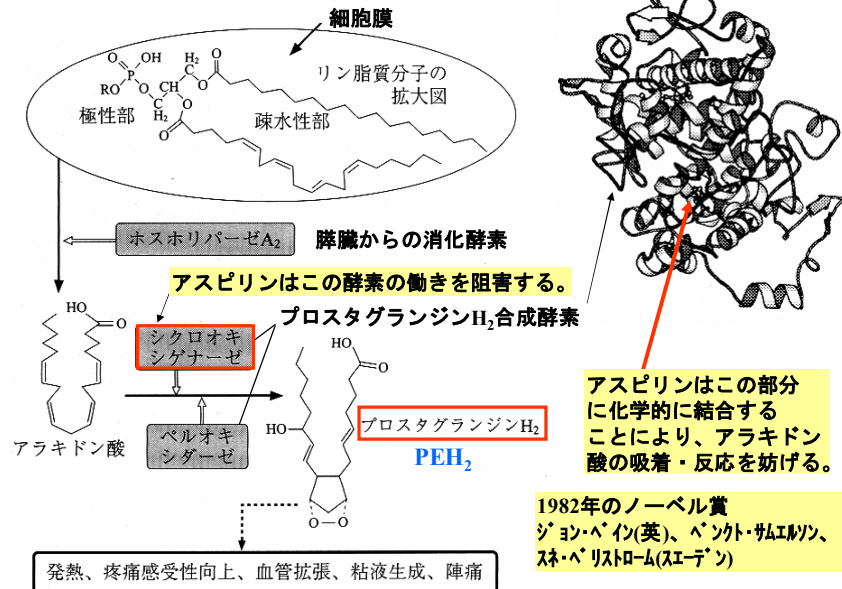
非ステロイド系抗炎症薬

NSAIDs
NonSteroidal Anti-Inflammatory Drugs



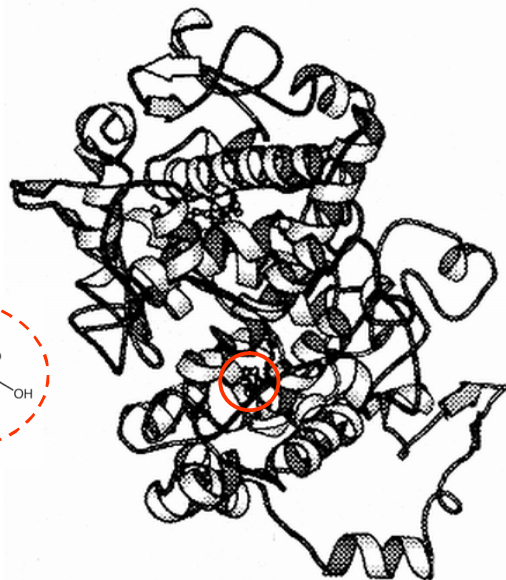
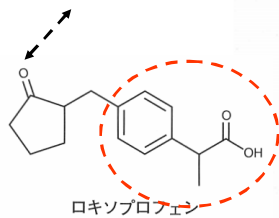
ジクロフェナク
ボルタレン
1973年 かがけー

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

相互作用の強さの違い



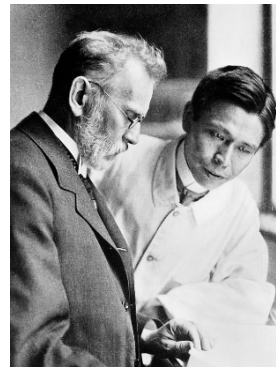
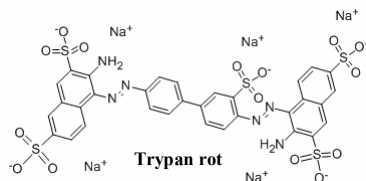
合成抗菌剤 合成抗生物質

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**トリパンロト**の発見



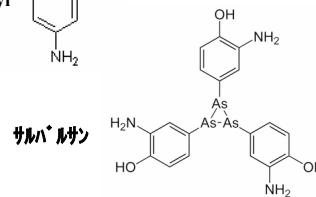
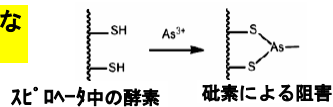
エールリヒ(と薬)
1947年ノーベル賞
Wikimediaより

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

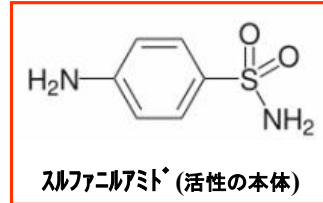
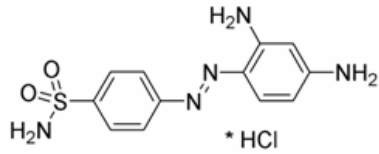


1909 秦佐八郎と有機砒素化合物を探索して、梅毒スピロヘールに効く**サルバルザン**を発見

—最初の有効な
化学療法剤



ドーマクとサルファー剤



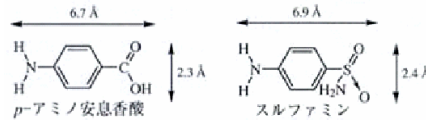
1932年 ドーマクは赤色アゾ染料プロントジルが抗菌性を示すことを発見した。 → 第二次大戦で多数の傷病兵を救った



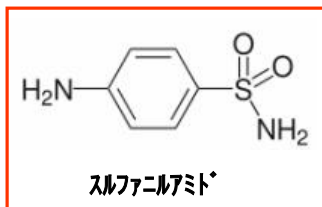
ゲルハルト・ドーマク
Gerhard Domagk, 1895-1964
1947年ノベル医学・生理学賞
Wikimediaより

スルファニルアミド^{*}の作用機序

p-アミノ安息香酸(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。

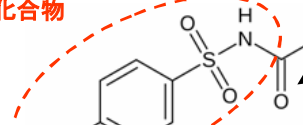


サルファー剤の発展

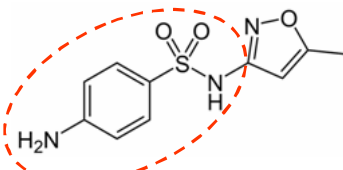


1935年以降、スルファニルアミドと類似の構造を持つ化学療法剤が次々と開発された。

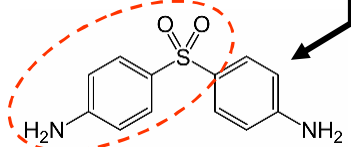
シード化合物



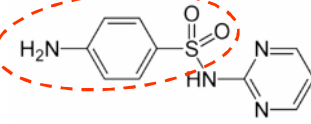
1939年 スルファセタミド^{*} 点眼薬



スルファメトキサゾール 尿路感染症
1961年ST合剤 ニューモシス肺炎



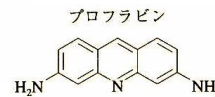
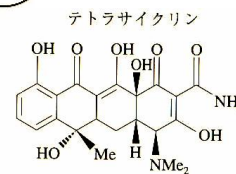
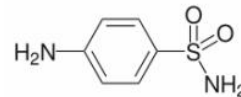
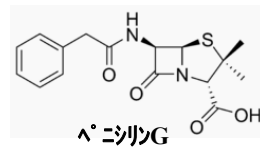
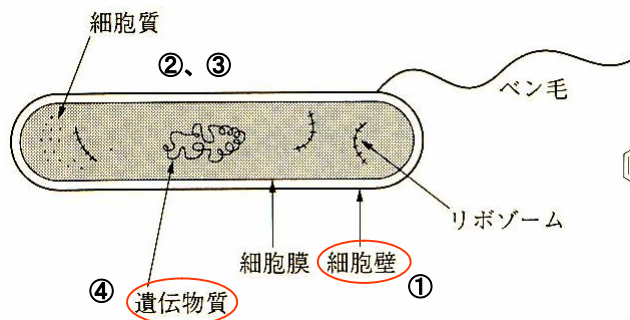
1937年ジ・アフェニルアミン^{*} ハンセン病



1947年 スルファピリジン^{*}
トキソプラズマ症

抗菌作用

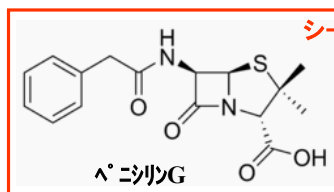
- ① 細胞壁を作らさない—ペニシリン
- ② 葉酸の合成を阻害する—サルファー剤
- ③ 蛋白質の合成を阻害する—テトラサイクリン
ストレプトマイシン
- ④ 遺伝情報の伝達を阻害する—プロフラビン



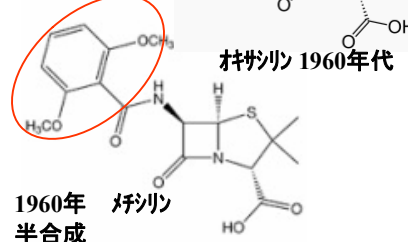
平山令明著「分子レベルで見た薬の働き」(講談社)から引用

合成ペニシリン

1928 フレミングが青かびペニシリンを発見。1940 実用化成功。
1957 ジョン・シーハンがペニシリンの全合成に成功。
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。

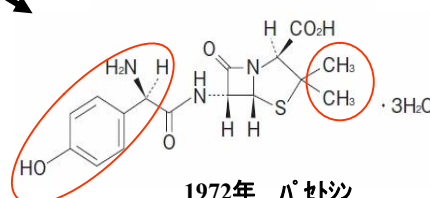
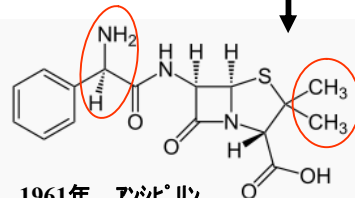


シド化合物



グラム陽性菌(+グラム陰性球菌)

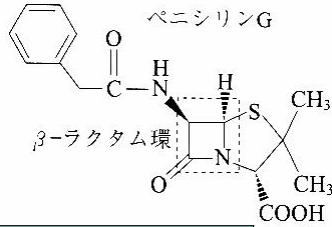
1960年 半合成



グラム陽性菌+グラム陰性菌

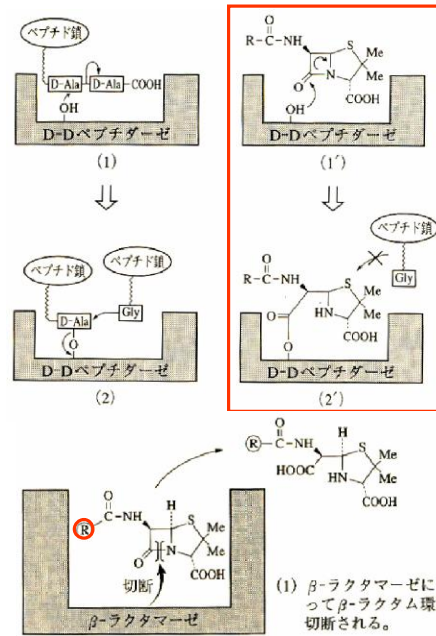
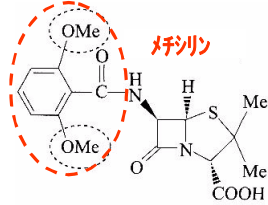
ペニシリン

細胞壁の合成連鎖を止める



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Rを大きくする

平山令明著「分子レベルで見た薬の働き」(講談社)から引用

ペニシリン耐性菌との戦い

1960年頃よりMRSA(メチシリ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

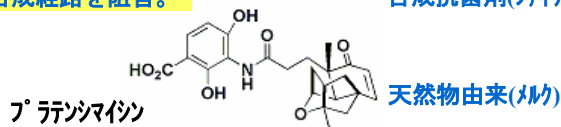
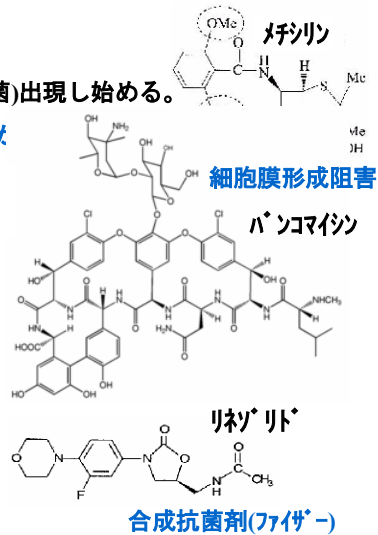
2002年にはバンコマイシン耐性ブドウ球菌(VRSA)が出現した。

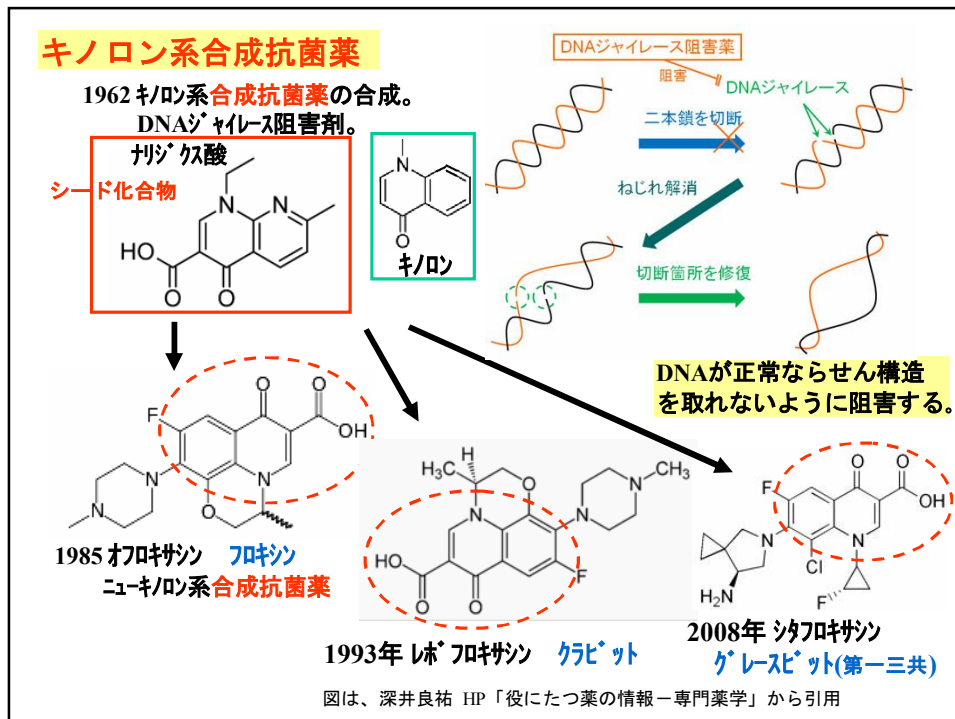
新しい攻撃法を持つ抗生物質が必要

1962 キロリン系合成抗菌薬の合成。
DNAジメチル阻害剤。

2000 リネゾリド
細菌のホスホリム合成阻害。

2006 プラテンシマイシン
細菌の脂肪酸合成経路を阻害。





核酸塩基類似化合物

創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 ハローズ・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。

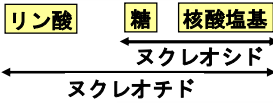
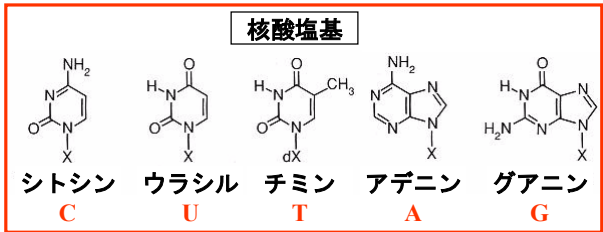
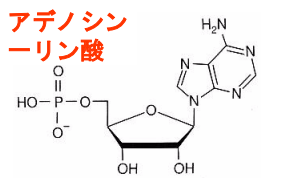
1949 遂に**6-メルカプトプリン(6-MP)を合成**。急性小児白血病に効くことが解った。
それまで死を待つしかなかった**小児白血病が治るようになった!**

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

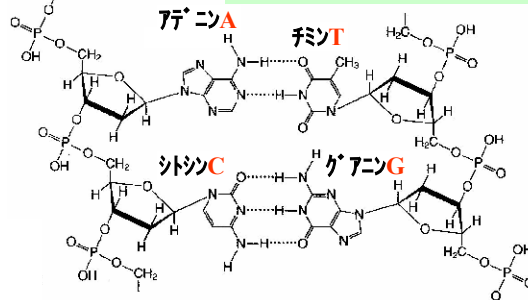
1988年
ノーベル生理学医学賞
増殖細菌や細胞のDNAを標的とした新しい治療薬に道を拓く。



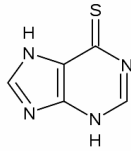
遺伝情報は如何に伝えられるか



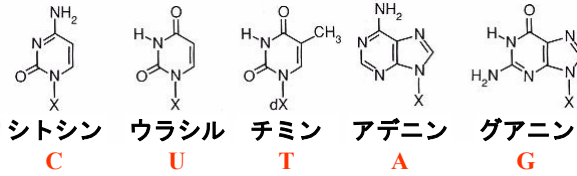
DNAの鎖：二重らせんは
水素結合で固定されている



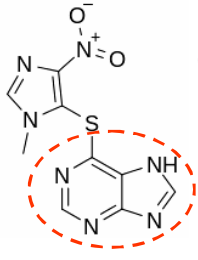
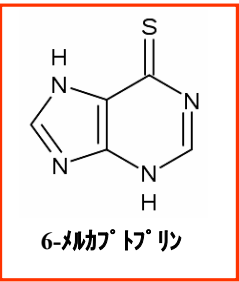
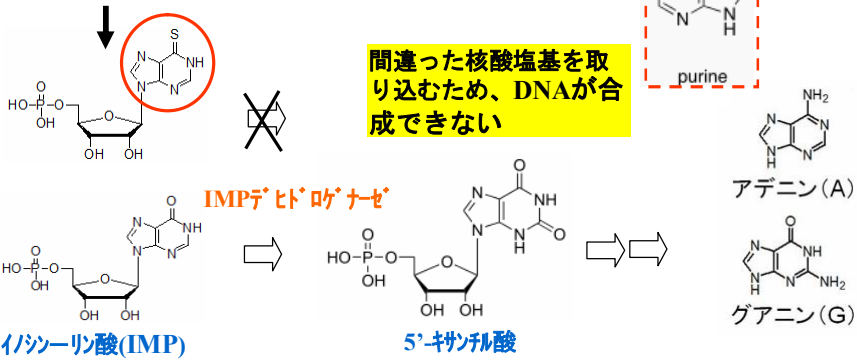
DNA合成阻害



核酸塩基



6-メルカプトプリン(6-MP) ロイケリン(白血病治療薬)

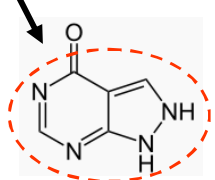


体内で6-MPになる
(プロドラッグ)

1962年7-フルボリン
仏ラン(免疫抑制剤)
移植・クローン病・潰瘍性大腸炎

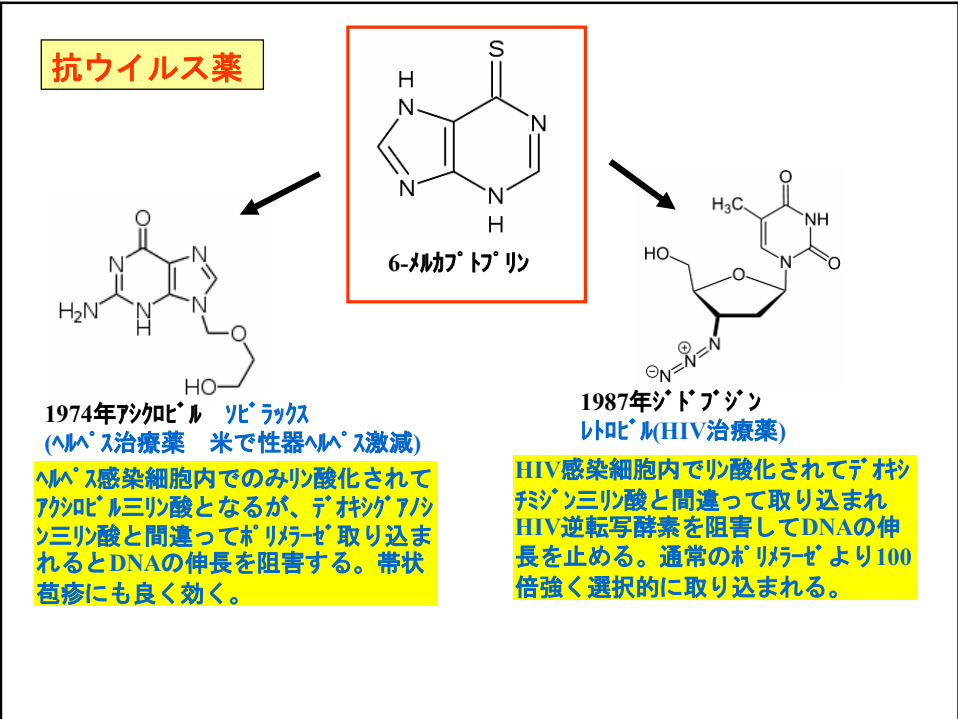
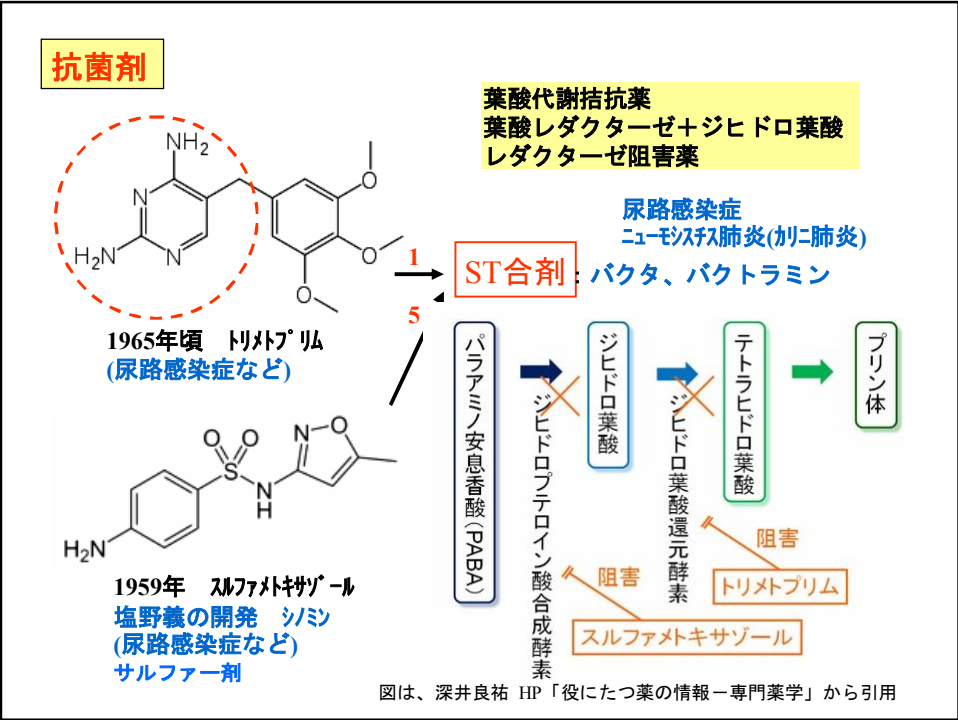
免疫細胞のDNA合成を阻害する。

シード化合物

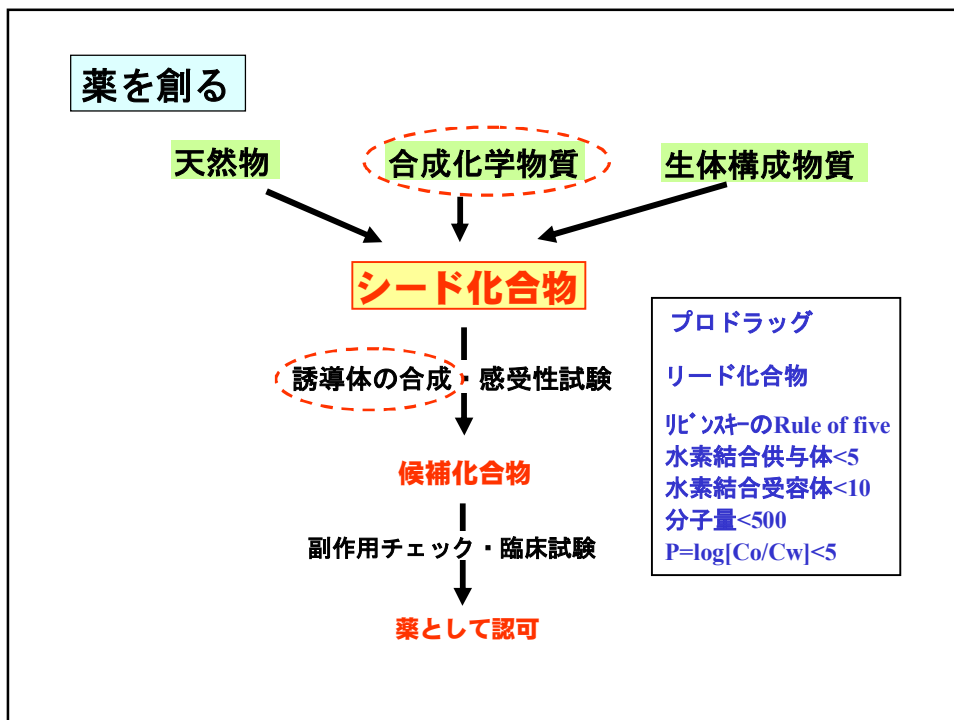


1956年7-リノール ザイロリック
(痛風・高尿酸血症治療薬)

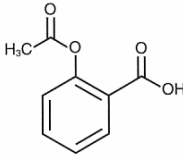
プリンシクロイドから尿酸を生成する過程でキサンチンゲナーゼの活性を阻害して尿酸産正を抑制する。



おわりに

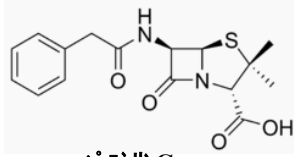


良薬にも副作用はある



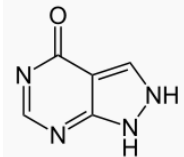
アスピリン

ライ症候群
小児用パセファリンには
アセトアミノフェンを使う



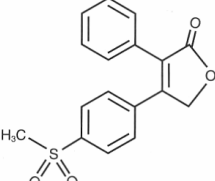
ペニシリンG

ペニシリンショック、アレルギー
間質性腎炎、大腸炎



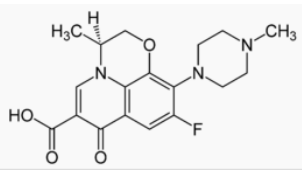
プロプラノロール

重症肝機能障害
皮膚粘膜眼症候群



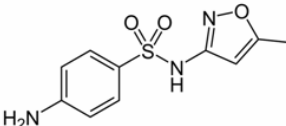
ロフェコキシブ

胃は荒らさないが
心疾患を起こす
2004年発売中止



クラビット

アナフィラキシーショック、間質性肺炎
横紋筋融解症、大腸炎



スルファモキサゾール ST合剤

表皮細胞が壊死・融解
発疹、高カリウム血症

