

酵素を制御する薬の開発

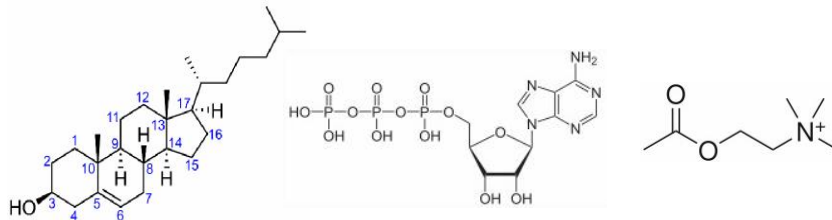
リピトール
2011年まで売上1位



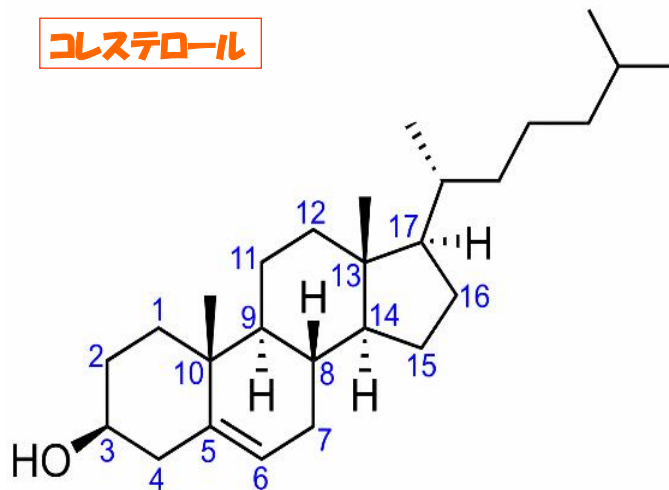
グリペック
2015年売上16位

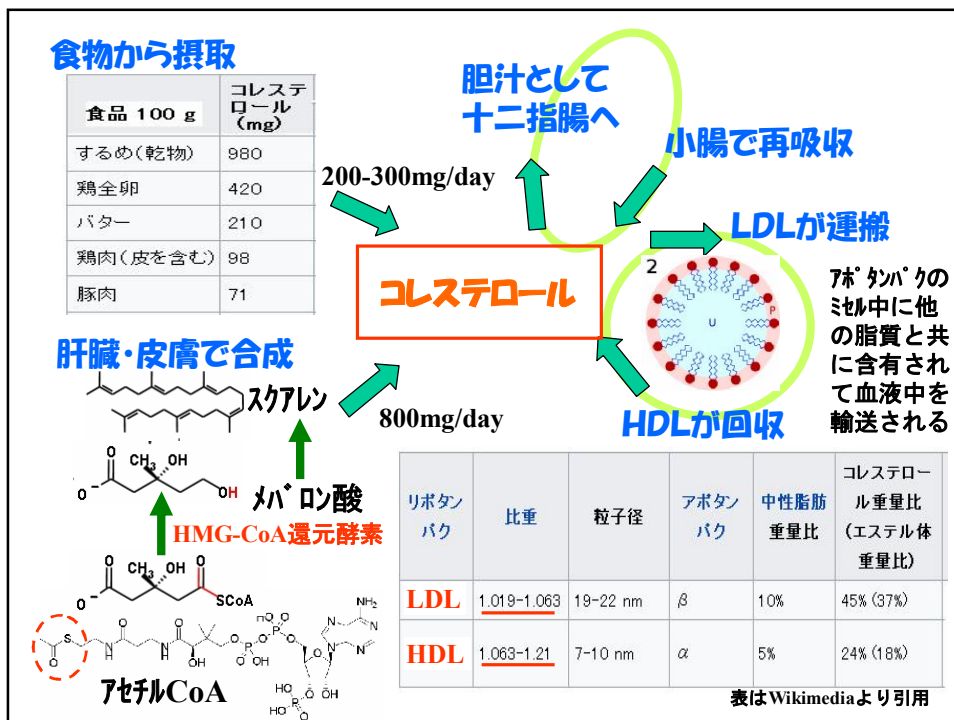
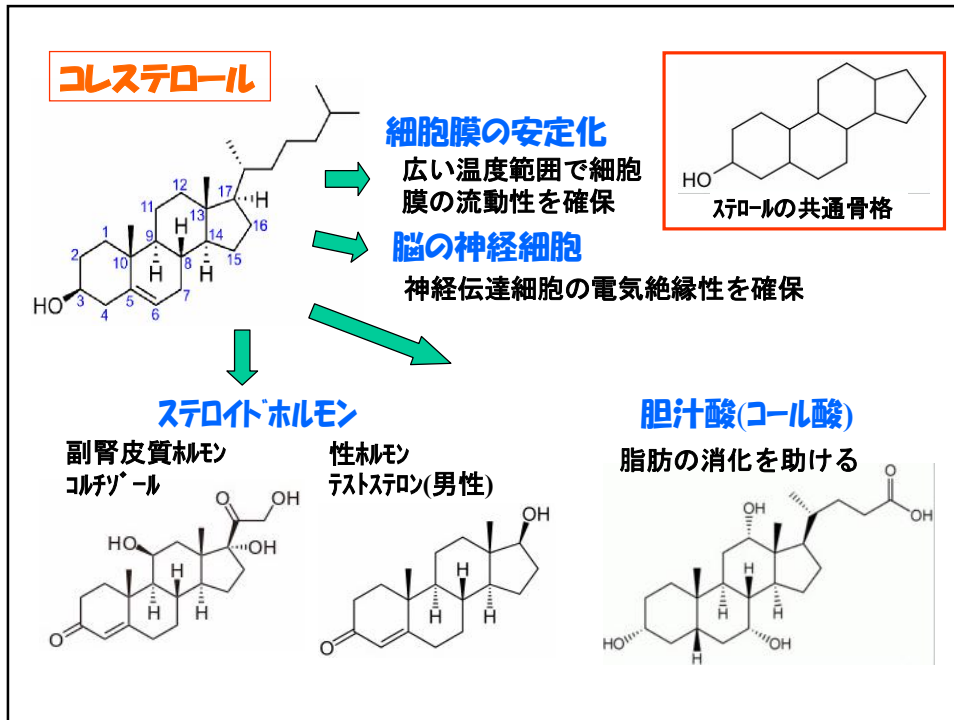


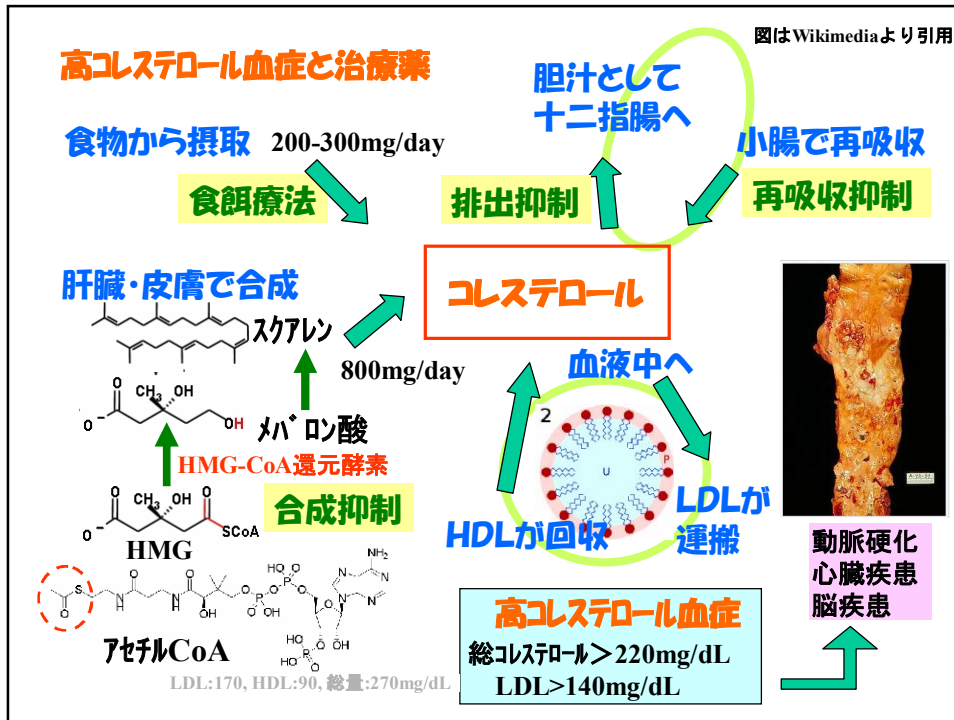
アリセプト
2010年売上30位



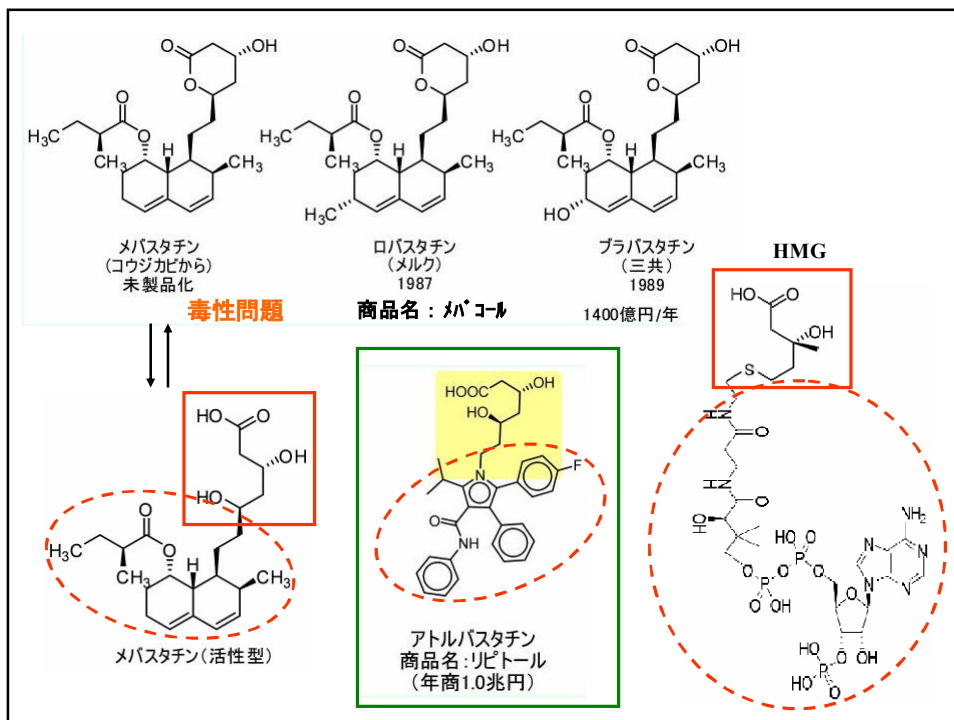
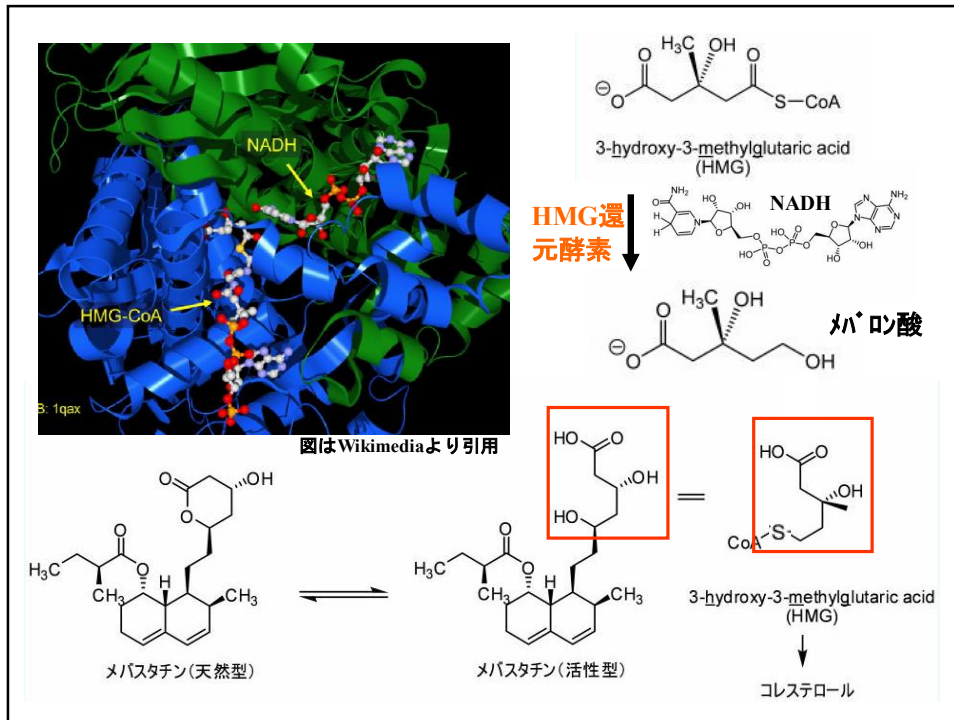
コレステロール







- ### 高コレステロール血症治療薬の発展
- 1961年 トリパラノール: 肝臓でのコレステロール合成制御
副作用として白内障を引き起こし、販売中止
 - 1963年 コレスタミン: 小腸での胆汁酸の再吸収抑制
 - 1973年 **メバスタチン: 肝臓での合成制御**
 生合成過程の初期に抑制すると副作用が少ない
 三共の遠藤氏が数千のカビの抽出液から単離した世界初のHMG-CoA還元酵素阻害剤
 - 1987年 ロバスタチン発売: メルク
 - 1989年 プラバスタチン発売: 三共
 - 1997年 アトルバスタチン(リピトール)発売: ファイザー
世界最大の売り上げを持つ薬となる
-
- 遠藤 章氏 (三共)



リピトールは特にLDLを減少させる

・肝臓におけるコレステロールの減少



・肝臓のLDL受容体の増加

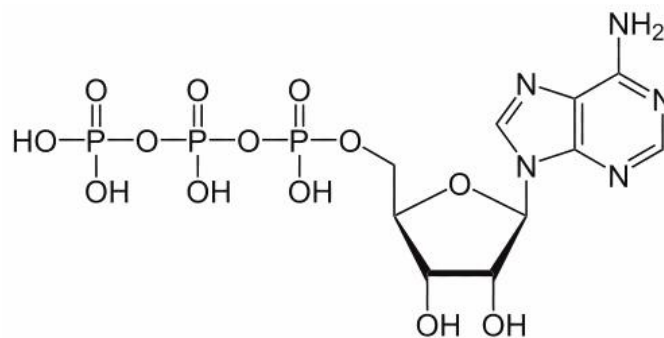


・LDLコレステロールの肝臓への移動

→ 血液中のLDLコレステロールの減少

・肝臓にコレステロールを戻すためのHDLの増加

アデノシン3リン酸 (ATP)



生物はエネルギーをどのように運ぶのか

呼吸と食餌

酸素・ブドウ糖

ミトコンドリア工場

CO₂、水

ADP

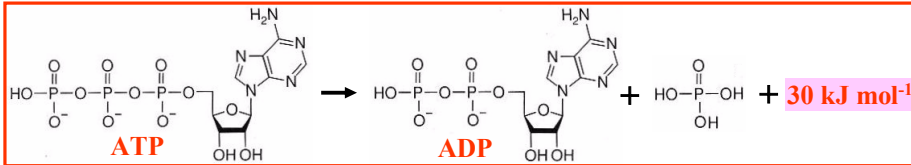
ATP

筋肉を動かす
蛋白質を合成する
情報を伝達する

キナーゼが関わる

1分子のブドウ糖から 約30分子のATPを生成 35%の効率

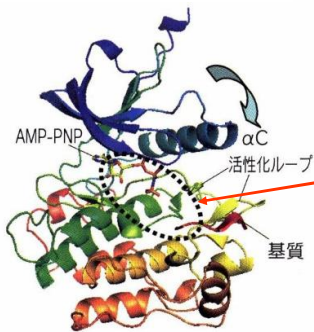
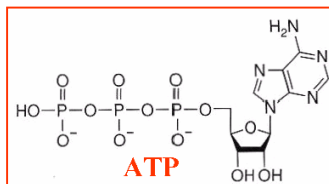
ATP は体内におけるエネルギーの通貨



キナーゼ (カイネース): リン酸基転移酵素

99%以上

- R = CH₂OH (セリン)
- = CH(OH)CH₃ (スレオニン)
- = CH₂ (フェニル)



ATPの入る活性部位

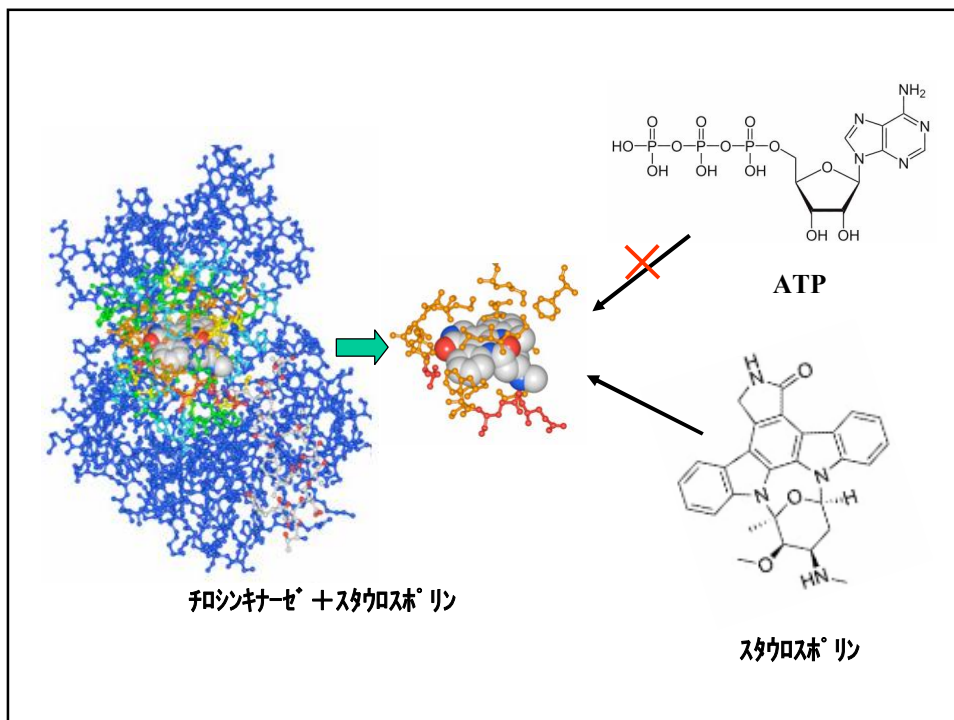
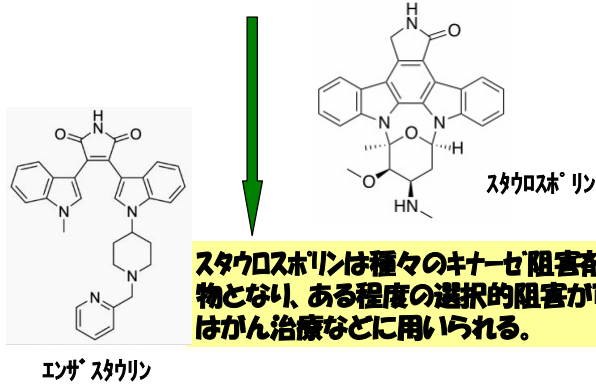
人の遺伝子には500以上のキナーゼ合成情報が入っている。多くの代謝・情報活動においてATPによるエネルギーの授受が必要だからである。

スタウロスポリンの発見

スタウロスポリンは1977年に大村らによって放線菌から単離された天然物で、強力なプロテインキナーゼ阻害剤である。これは、プロテインキナーゼのATP結合部位に強力に結合するためであるが、ほとんど選択性は示さない。



大村 智氏
(ノーベル賞)

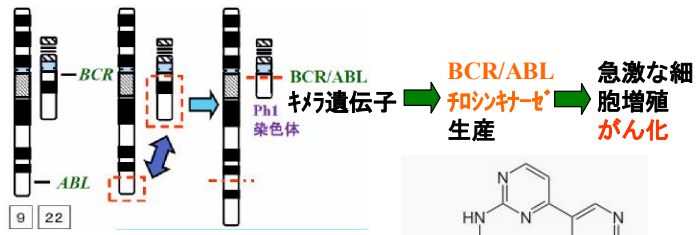


グリベック 慢性骨髄性白血病の特効薬

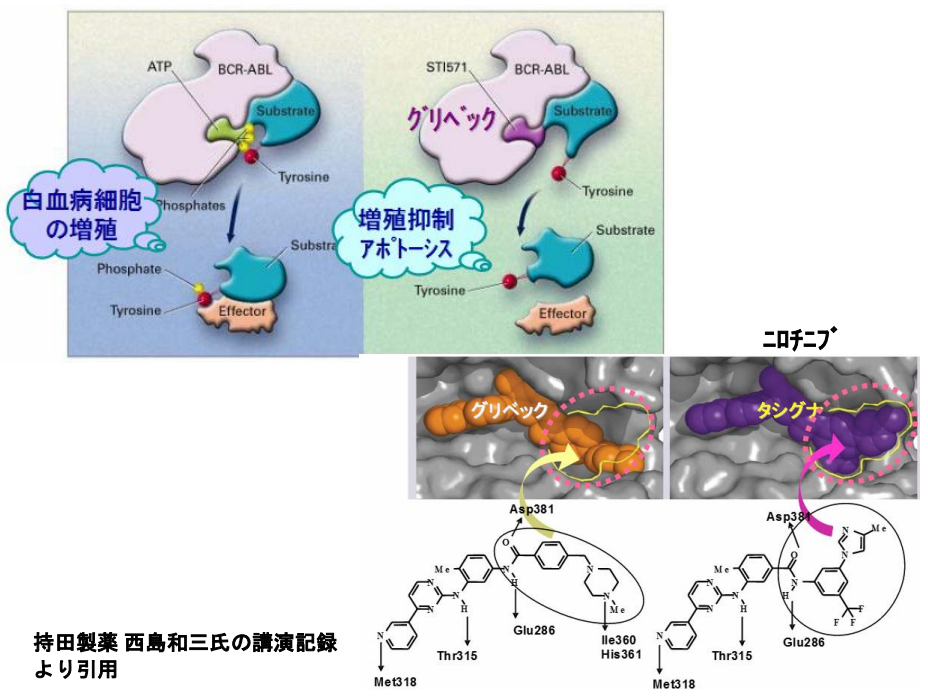
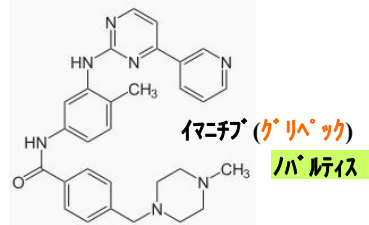
1845年：慢性骨髄性白血病(CML)が初めて報告される。

1960年：CML患者の白血球の染色体が短い(欠損している)ことを発見。
 フィッシャーがん研究所で見つけたので「フィッシャー染色体」と呼ぶ。
 がん遺伝子異常の関連が見つかった最初の例。

1973年：転座した染色体から出来る新しいタンパク質は活発に増殖する。

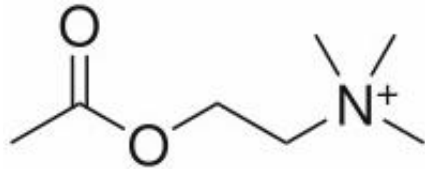


2001年：イマチニブ(グリベック)が初めての
 がんに対する分子標的薬として承認。
 選択的にBCR/ABL酪氨酸キナーゼへのATP
 の結合を阻害する。副作用が少ない。
 5年生存率が85%に上昇



持田製薬 西島和三氏の講演記録
 より引用

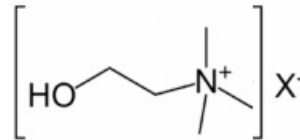
アセチルコリン



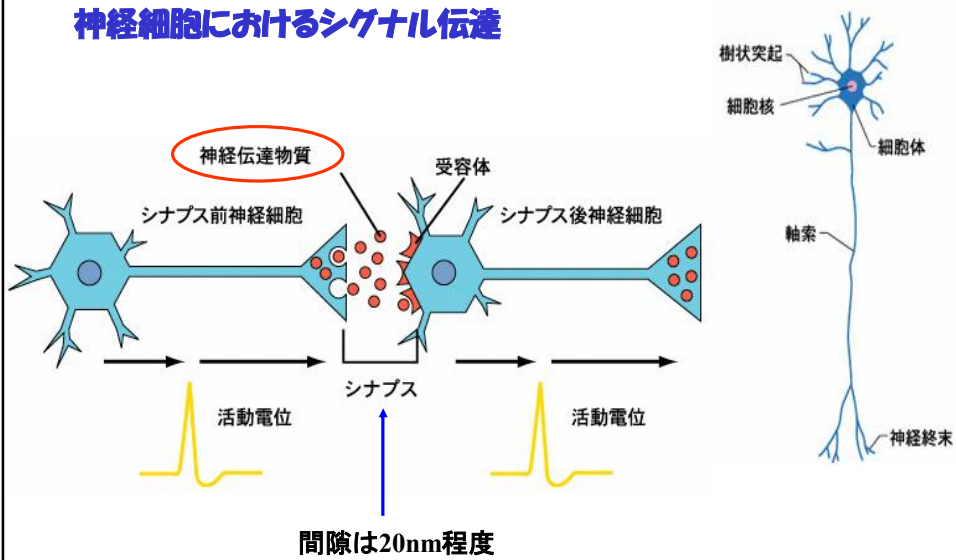
CH₃COOH

コリンエステラーゼ

コリン

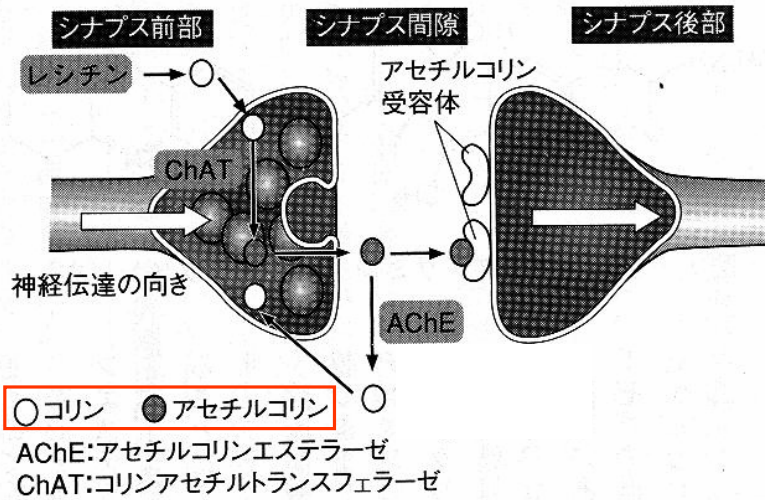


神経細胞におけるシグナル伝達



(図はすまいるが'ゲ-のHPより引用)

シナプスでの情報伝達



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

アルツハイマー型認知症の治療薬

アルツハイマー型認知症

脳内の神経伝達物質アセチルコリンの減少により神経伝達機能が低下して発症する。



アセチルコリン分解酵素(コリンエステラーゼ)の機能を阻害して神経伝達物質の濃度を高める。



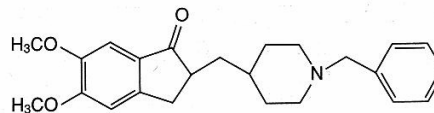
コリンエステラーゼ阻害剤の開発



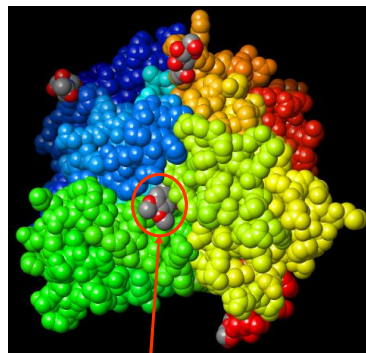
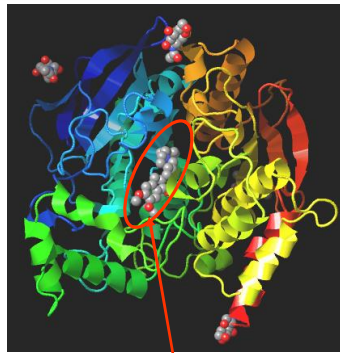
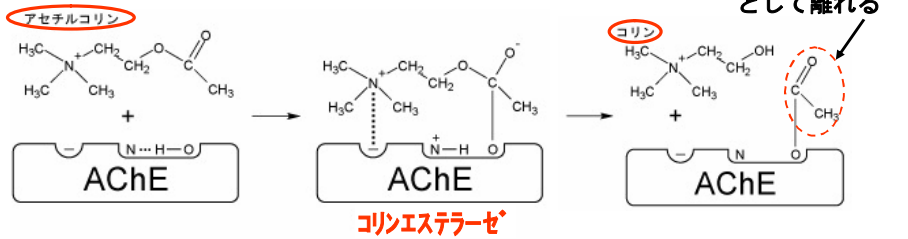
ドネベジル(アリセプト)
 エーザイで杉本チームが開発



杉本八郎氏
(エーザイ)

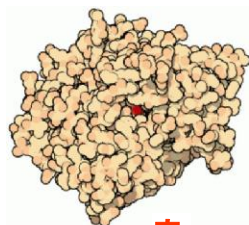
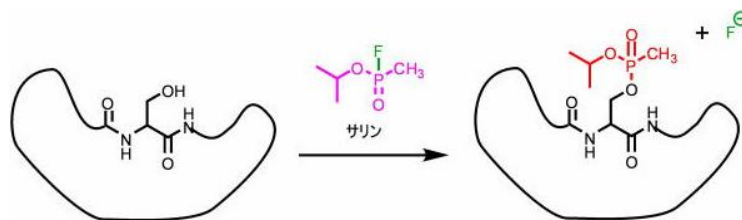


ドネペジルの作用機序

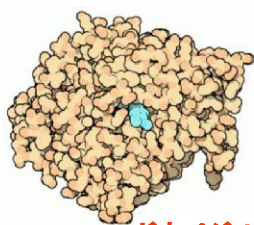


アセチルコリンが入る場所をドネシベルが占拠する

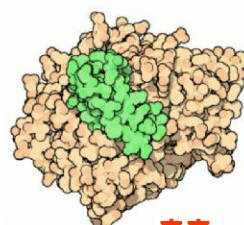
アセチルコリン阻害剤の作用が非可逆的だと死に至る



空



ドネペジル



毒素

良薬にも副作用と耐性はある

