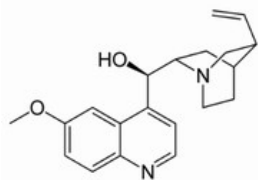
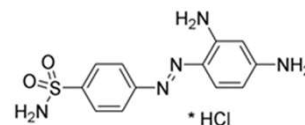
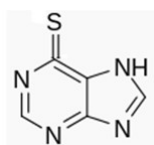
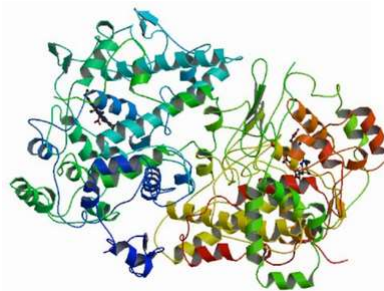


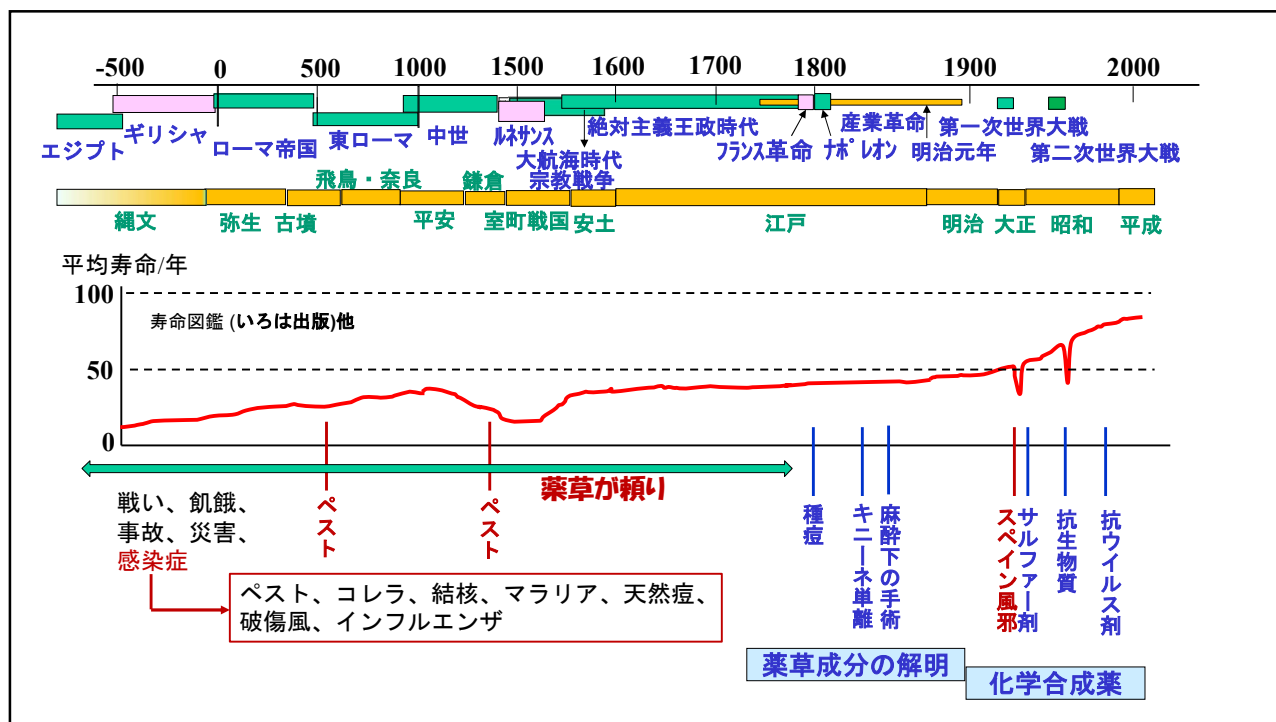
鈴鹿医療科学大学 講義 2021.5.20

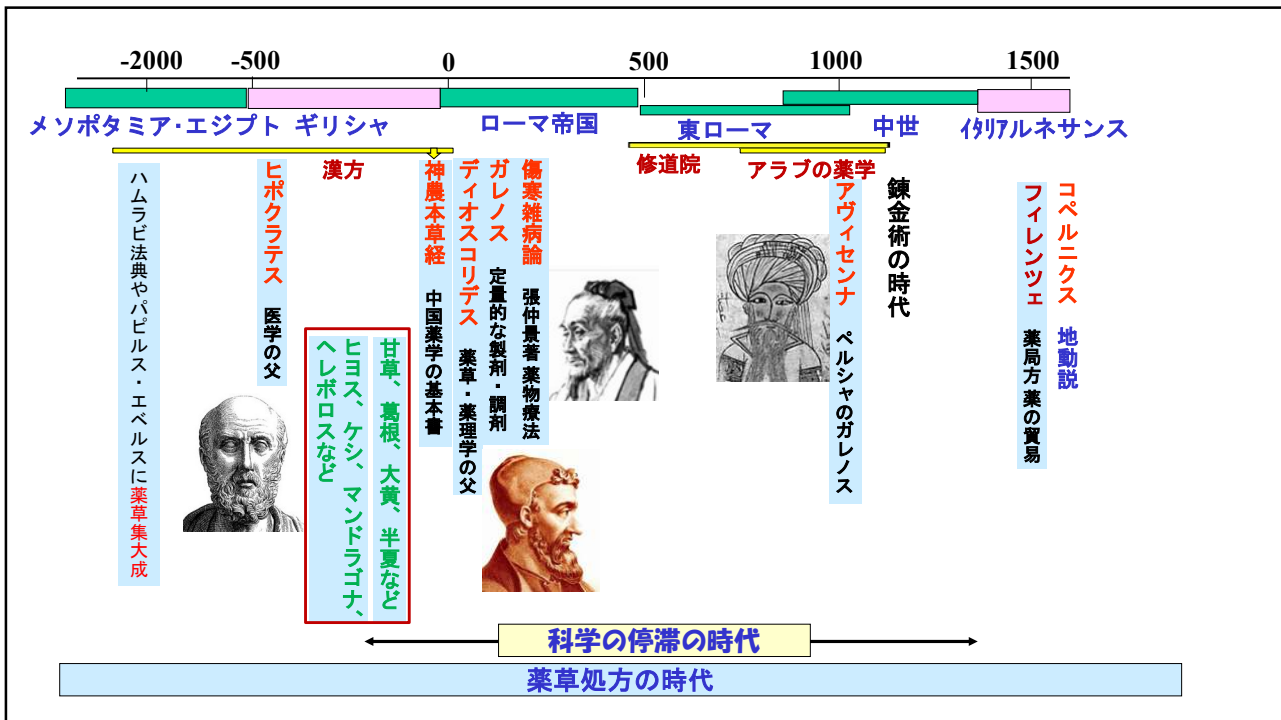


化学者が眺めた 製薬の歴史



梶本興亜





ナス科

ヒヨス

マンドラゴナ

古くは鎮痛薬、鎮静剤、瀉下薬（下剤・便秘薬）として使用されたが、毒性が強く、**幻覚**、**幻聴**、**嘔吐**、**瞳孔拡大**を伴い、場合によっては死に至る。

ヒヨスチアミン

副交感神経系でアセチルコリンの作用を阻害。

モルヒネ

オピオイド。強力な麻酔鎮痛作用があるが、習慣性を生ずる。

ヘレボロス

クリスマスローズ

アヘンケシ

ケシ坊主

鎮痛・鎮静・陶酔の作用がある。


寫下。強心、駆虫に用いた。

ヘレブルン


強心配糖体。心筋収縮力の増強、利尿作用。ジキタリスに似る。

アヘンケシ


ケシ坊主




大黃



甘草



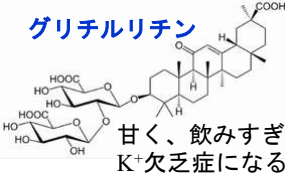
半夏(カラスビシャク)



葛根(クズ)

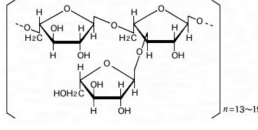
多くの漢方薬に入れる。

グリチルリチン



甘く、飲みすぎるとK⁺欠乏症になる。

鎮吐作用。半夏厚朴湯。

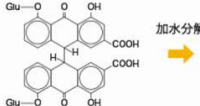


アラバン

乾燥させない状態では多量の蔞酸カルシウムを含有。


消炎、止血、緩下作用があり便秘薬として処方される。漢方の大黃甘草湯。武田漢方胃腸薬。

加水分解



センニンジンA

還元

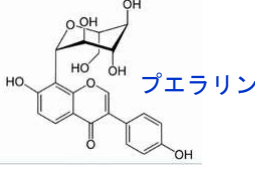


レインアンスロン (瀉下作用物質)

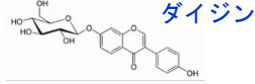
センノシドA

Glu: グルコースを表す

解熱鎮痛消炎薬。葛根湯。

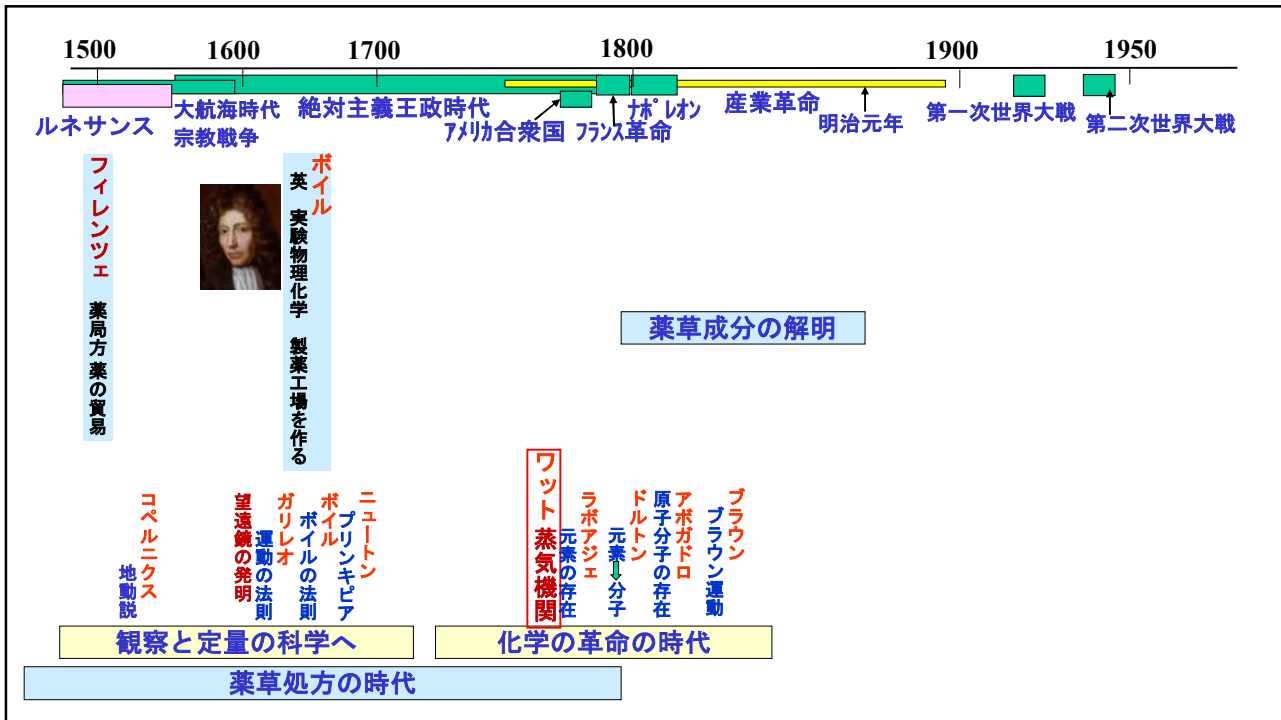


プエラリン



ダイジン

イソフラボン。



植物からアルカロイドの単離



F. セルターナー
1783-1841
1804年アヘンからモルヒネを単離。生薬からの最初の単離。

アヘンケシ ケシ科

モルヒネ

ヘロイン、コデイン等と共にオピオイドと呼ばれる麻薬。
鎮痛・陶酔作用があるが、多量では昏睡や呼吸抑制を起こす。



マチン マチン科の高木

ストリキニーネ

1818年にマチンより単離。
致死量が1mg/kgの**猛毒**。強力な中枢神経興奮を引き起こし、強直性痙攣、激しい筋肉痛、呼吸麻痺で死亡する。



J. ガウビウス
1795-1877



P. アデー
1788-1842



キナ アカネ科の木

キニーネ

1820年キナノキより単離。**マラリアの特効薬**。



コガタハマダラ蚊



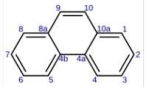
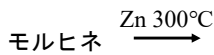
赤血球中の原虫

現在でも、世界のマラリアによる死者は**年間200万人**といわれる。

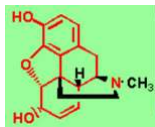
化学構造の決定

モルヒネ

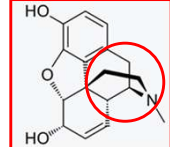
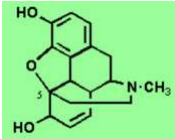
1831年 リービヒ 分子式 $C_{34}H_{36}N_2O_6$
1847年 ローレント $C_{17}H_{19}NO_3$
1881年 von Gerichten フェナントリン骨格の発見



1897年 von Klobukow 分子量285と決定
1900年 Pschorr



1925年 Wieland-Kotake Gulland-Robinson

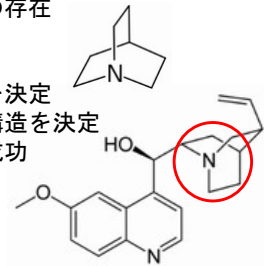


1952年 Gates モルヒネの全合成

キニーネ

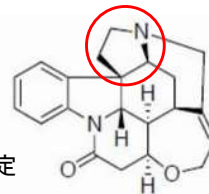
1854年 A. Strecker 分子式を決定 3級窒素が2個
1870年代 ビニル基の存在
1880年代 スクラウプ キリン骨格の存在
1900年 キヌクリン骨格の発見

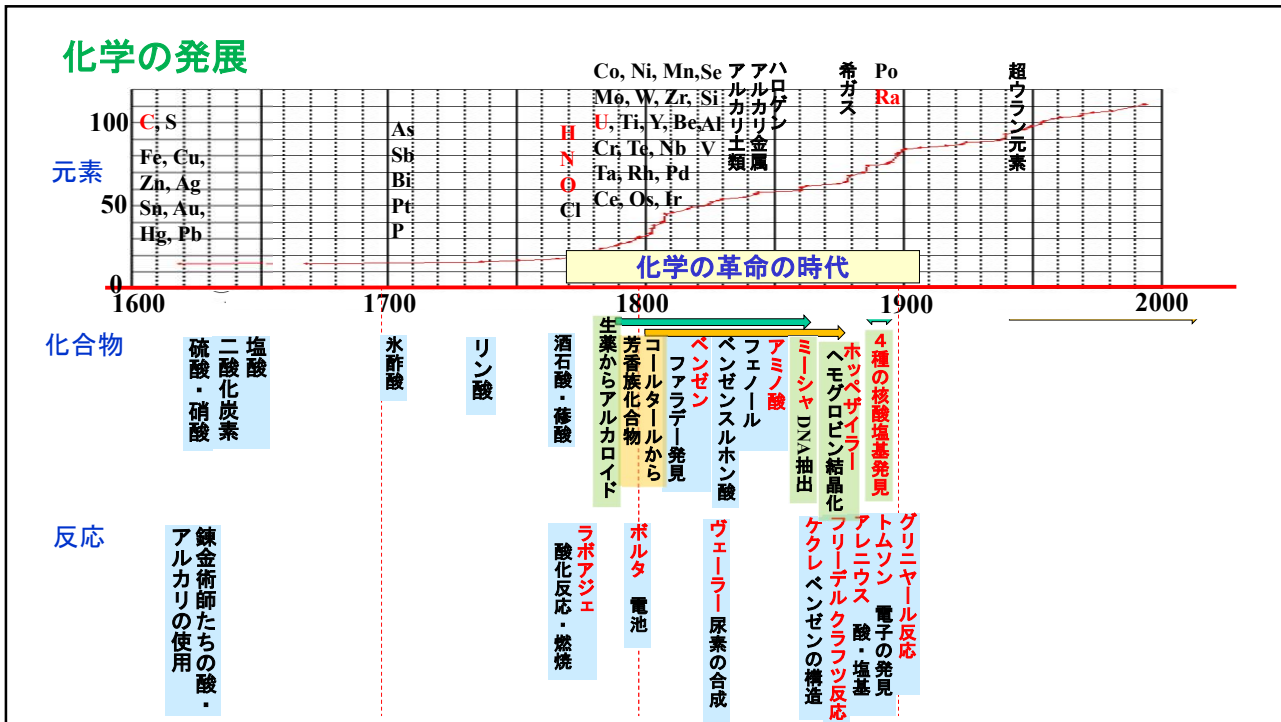
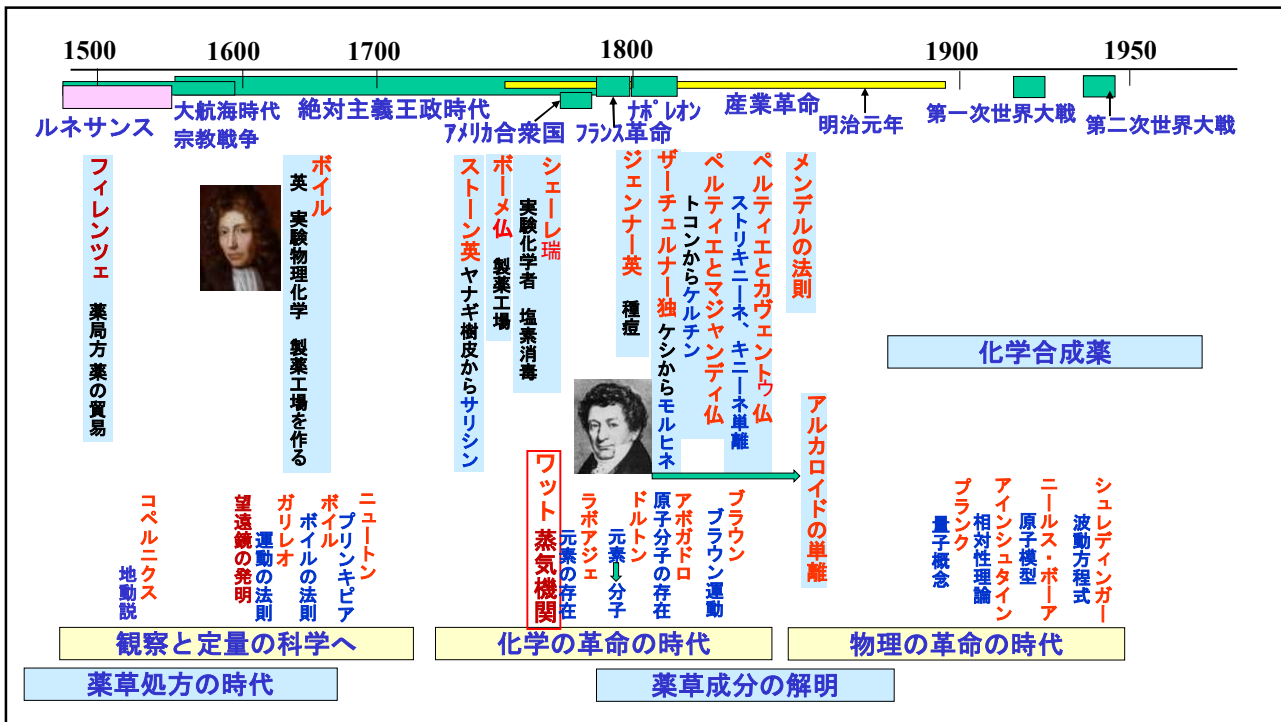
1908年 ラーベ 正しい平面構造を決定
1944年 プレローグ 正しい立体構造を決定
1944年 ウッドワード 全合成に成功



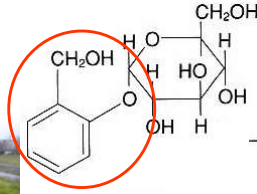
ストリキニーネ

1838年 Regnault 分子式 $C_{21}H_{22}O_2N_2$
1884年 Hansen 酸化
ストリキニーネブロン $\rightarrow C_{16}H_{18}O_4N_2$
1947年 Robinson 構造決定
1954年 ウッドワード 全合成に成功
1956年 Peerdeman 絶対立体配置の決定



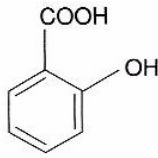


ホフマンとアスピリン

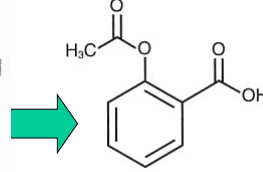


サリシン

1820年代 ヤナギの有効成分を単離。



サリチル酸



アスピリン



Felix Hoffmann
1868-1946

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

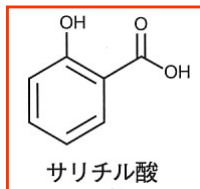


100年以上も現役を続ける数少ない医薬品

Salix babylonica

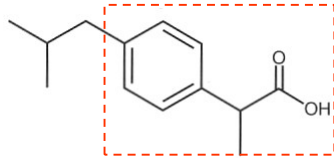
- ・ヒポクラテスはヤナギの樹皮を鎮痛・消炎に用いた。
- ・古代中国では、歯痛を止めるために、柳の小枝で歯をこすった（楊枝）。

ウマ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。ホフマンはウマ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)



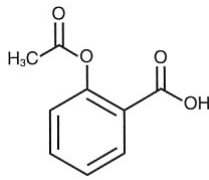
サリチル酸

シード化合物



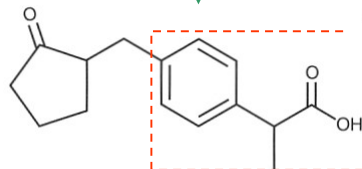
イブプロフェン
ブルフェン

1961年 英Boots社



アスピリン

1897年
独Bayer社のホフマン
胃を荒らさない



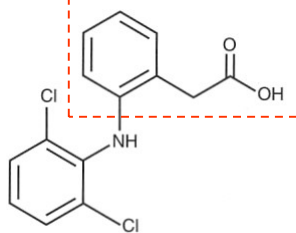
ロキソプロフェン

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

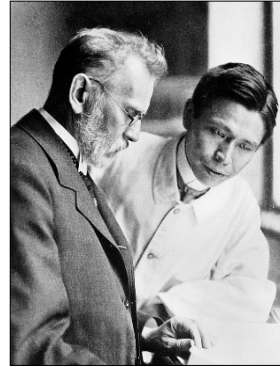
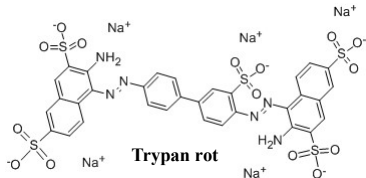
1973年 花がけー

エールリヒと化学療法剤

細胞の染色に興味を持つ

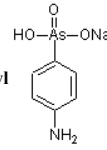
細菌への特異的染色→免疫の研究・治療薬の探索

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**トリパノロート**の発見



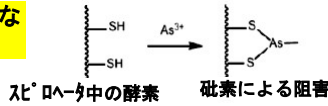
エールリヒ(と養)
1947年ノーベル賞
Wikimediaより

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

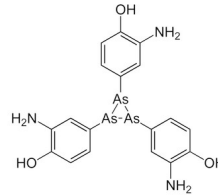


1909 秦佐 八郎と有機砒素化合物を探索して、梅毒スピロヘタに効く**サルバルザン**を発見

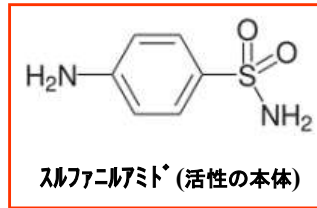
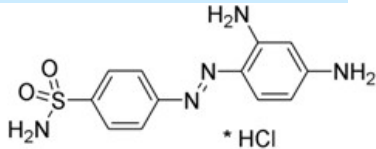
—最初の有効な化学療法剤



サルバルザン



ドーマクとサルファ剤



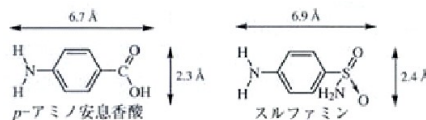
1932年 ドーマクは赤色アゾ染料**プロントジル**が抗菌性を示すことを発見した。 → 第二次大戦で多数の傷病兵を救った



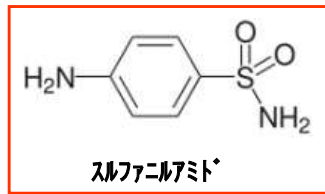
ゲルハルト・ドーマク
Gerhard Domagk, 1895-1964
1947年ノーベル医学・生理学賞
Wikimediaより

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。

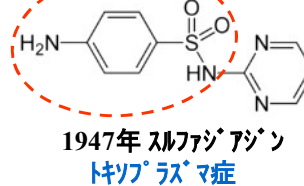
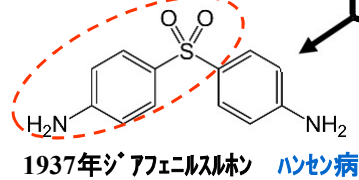
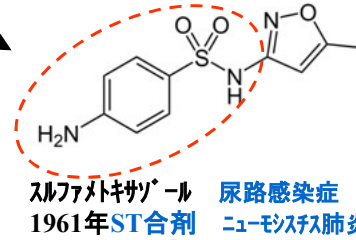


サルファー剤の発展



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



ガートルード・エリオンとプリン塩基

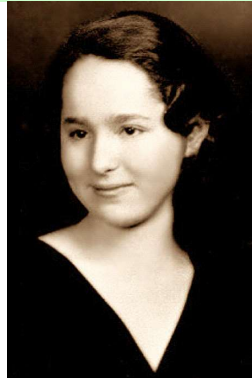
1933 高校卒業時に祖父がガンで死ぬ → **ガンの治療法研究を目指す**

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・ウエ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。

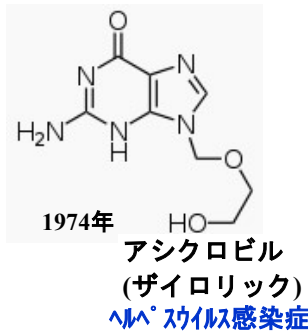
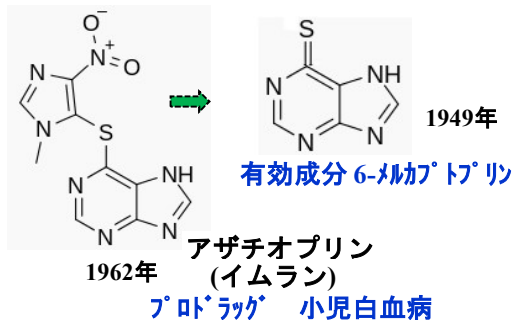
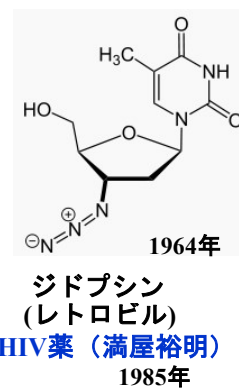
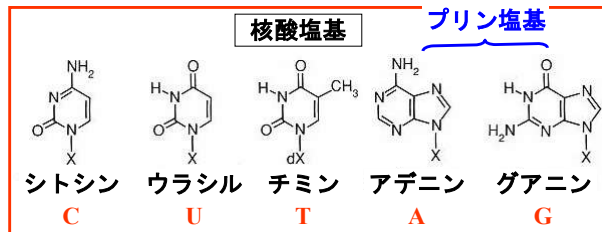
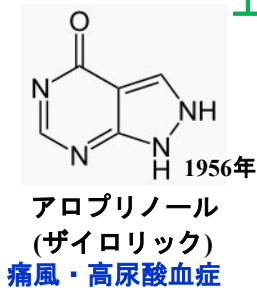
1949 遂に**6-メルカプトプリン(6-MP)**を合成。急性小児白血病に効くことが解った。
 それまで死を待つしかなかった**小児白血病が治るようになった!**

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。



エリオンの核酸塩基研究から生まれた薬たち



Fleming と抗生物質

1928 Fleming は黄色ブドウ球菌が、青かびの存在する培地上ではコロニーを作らないことを偶然に発見。しかし、青かびペニシリンの精製に成功しなかった。

1940 ハワード・フローリー(豪)とエリント・ホリス・チエン(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 ヘルマン・ワクスマン(米 1952ノベル賞)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。

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。

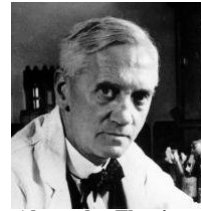
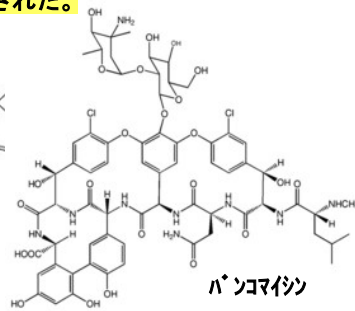
これ以降、多くの抗生物質が発見開発された。

- 抗細菌性
- 抗真菌性
- 抗ウイルス性
- 抗ガン性

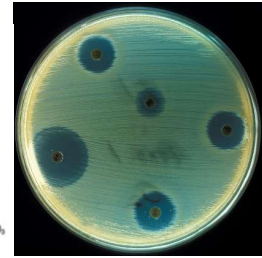


1960年頃よりMRSA(メキシリン耐性黄色ブドウ球菌)出現し始める。

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。

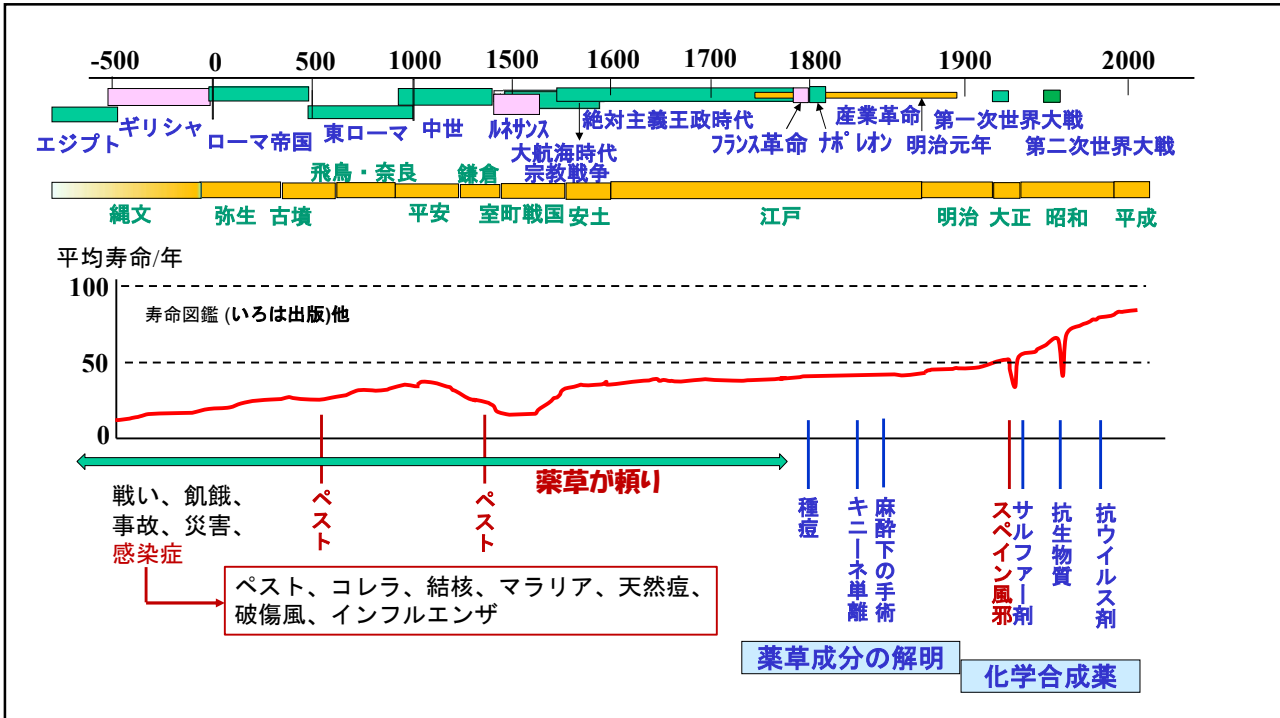


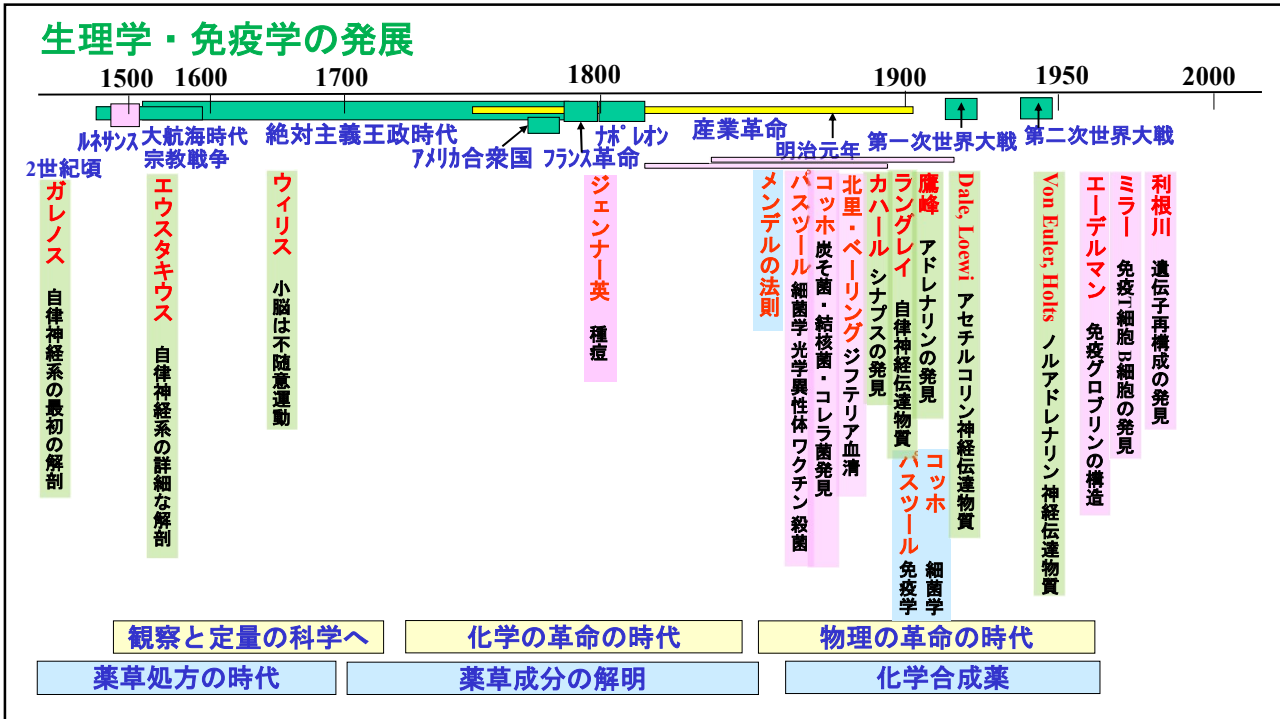
Alexander Fleming
1881-1955 英
1945 ノベル賞



青かび部分では黄色ブドウ球菌が繁殖していない。

写真はWikimediaから引用

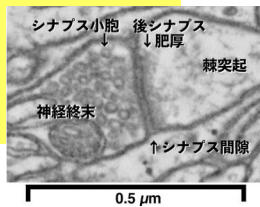




神経伝達の仕組み－その解明

化学シナプスによる神経伝達

- ・カールは1888年に神経細胞は互いに結合せず接触していると主張し、1897年にはシナプスが発見された。1950年代になると、電子顕微鏡で実際に間隙が観測されるようになった。



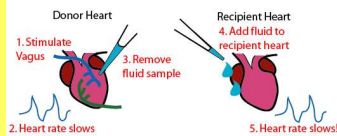
S. y カール
(独 1852-1934)
1906ノベル賞



オットー・レーグイー
(独 1873-1961)
1936ノベル賞

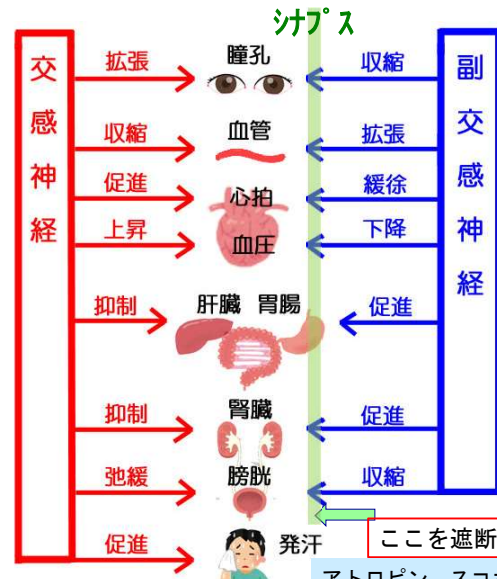
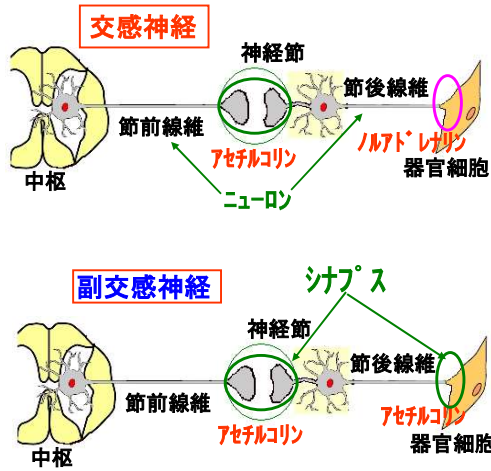
神経伝達物質－アセチルコリン

- ・レーグイーは1921年に2つの心臓を用いた実験をし、神経伝達が電気的なものか化学物質によるものかに決着を付けた。この時、第一の心臓からリンゲル液中に放出された物質はアセチルコリンだった。



Wikimediaより引用

自律神経系

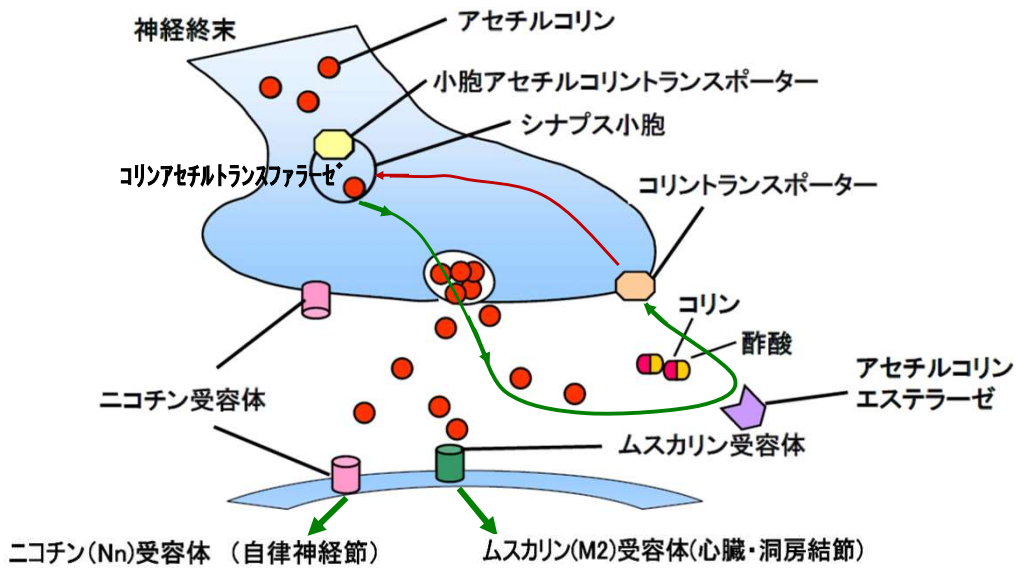


高津整体院のホームページより引用

ここを遮断する
アトロピン、スコポラミンなどは、ムスカリン受容体にアセチルコリンが結合して作用するのを阻害。**抗コリン作用**

ホームページ「ストレスと自律神経の科学」より引用

シナプスと神経伝達物質

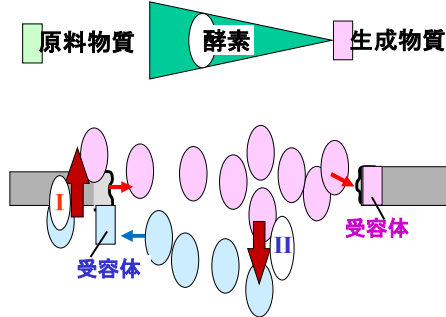


「NEW薬理学」より引用

最近の薬の作用機序

酵素による合成を制御

酵素による伝達物質の合成を制御



酵素 I は伝達物質を作る
酵素 II は伝達物質を元に戻す

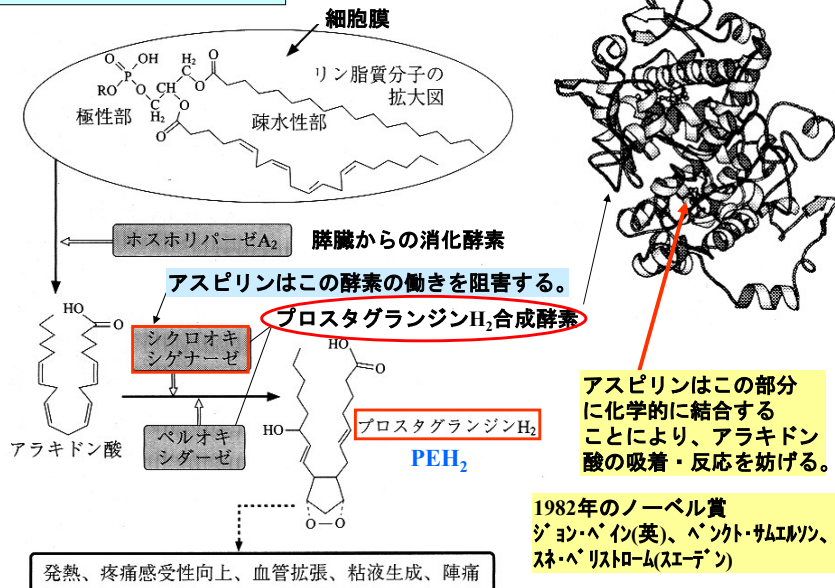
酵素 II 阻害は伝達を昂進
酵素 I 阻害は伝達を抑制

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
リピトール、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
フルセリンなど

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。
ディオバン、プロロリンなど

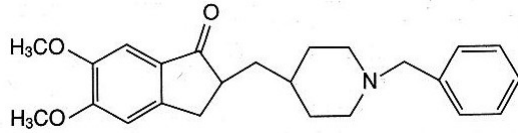
なぜアスピリンは効くのか



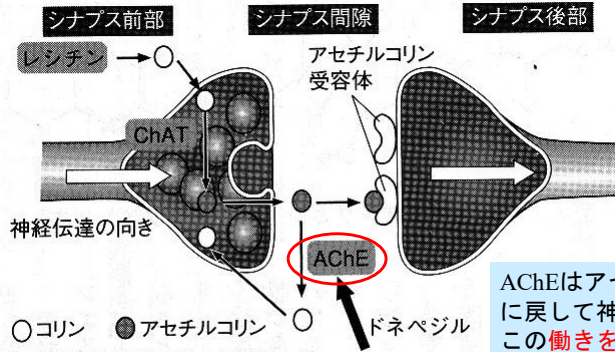
平山令明著「分子レベルで見た薬の働き」(講談社)から引用

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



ドネベジル (アリセプト)



AChEはアセチルコリンをコリンに戻して神経伝達を終わらせる。この働きを弱めると、いつまでも刺激が続く。

○コリン ●アセチルコリン
AChE:アセチルコリンエステラーゼ
ChAT:コリンアセチルトランスフェラーゼ

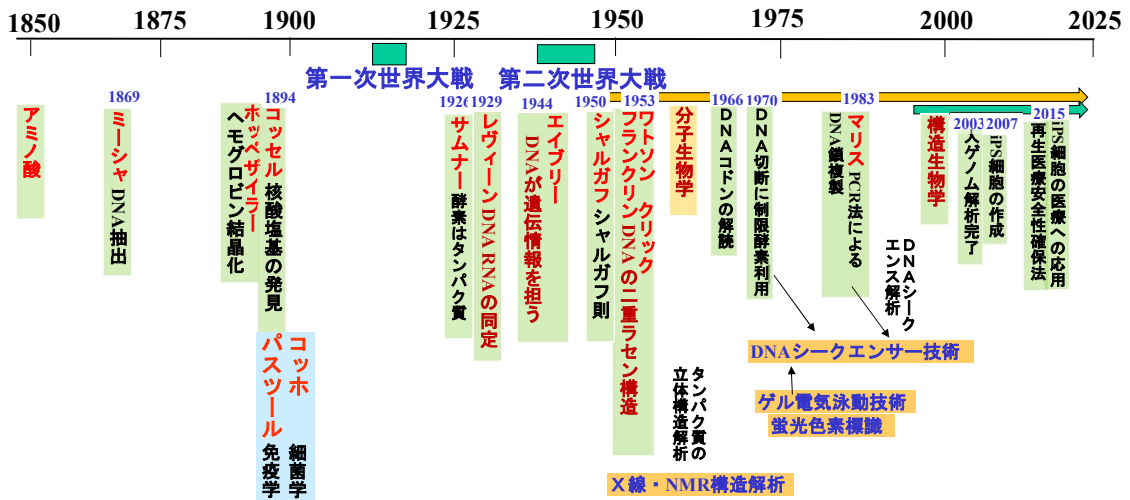
京都大学大学院薬学研究科編「新しい薬をどう創るか」(講談社)から引用

分子生物学の発展

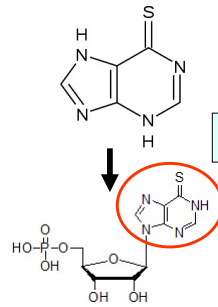
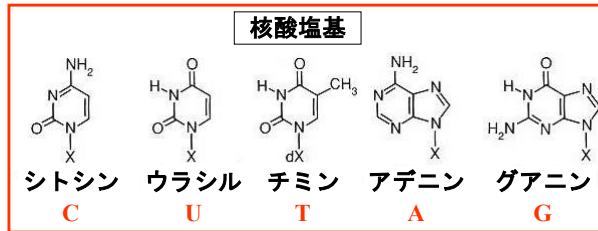
原理発見の時代

技術発展の時代

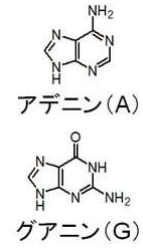
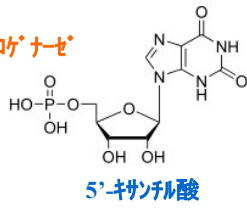
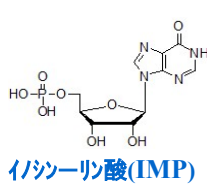
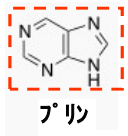
原理と技術の融合



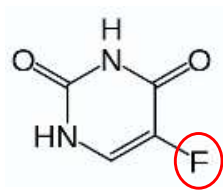
6-メルカプトプリン(6-MP)
ロイキン(白血病治療薬)



間違った核酸塩基を取り込むため、DNAが合成できない

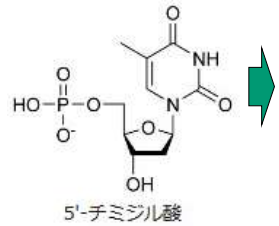
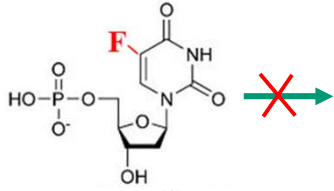


5-FU(5-フルオロウラシル) : 抗がん剤



がん細胞内でチミジル酸の合成を阻害し、DNAを生成させない。

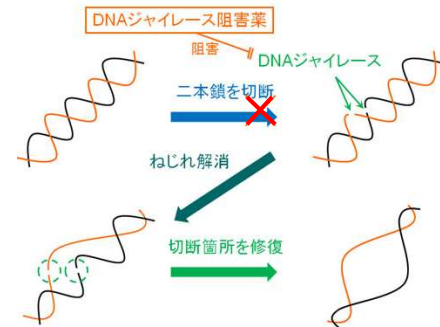
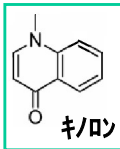
腫瘍縮小
胃がん 46.5%
膀胱がん 32%



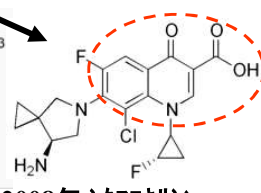
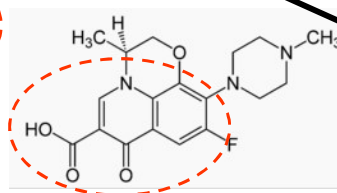
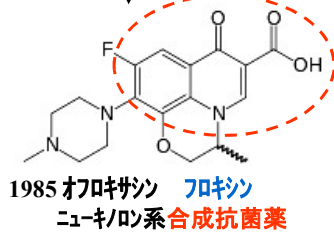
RNA
DNA

キノロン系合成抗菌薬

1962 キノロン系合成抗菌薬の合成。
DNAジヤイレース阻害剤。



DNAが正常ならせん構造
を取れないように阻害する。



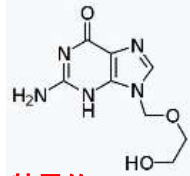
図は、深井良祐 HP「役にたつ薬の情報—専門薬学」から引用

ウイルスとの闘い

アシクロビル：ヘルペス治療薬



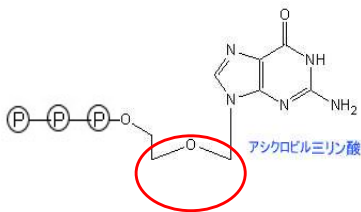
ガートロード・エリオン



ウイルス特異的

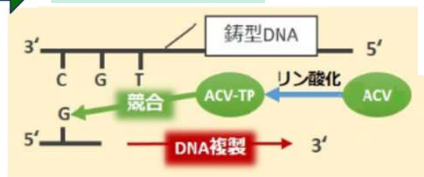
ウイルス由来チミジンキナーゼ TK

リン酸化



アシクロビル三リン酸

間違っ取り込むと DNA複製不可

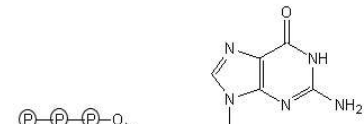
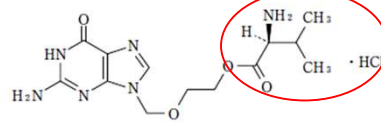


トランスポーターの利用(腸吸収)

パラシクロビル

プロドラッグ

エステラーゼ
肝臓で分解



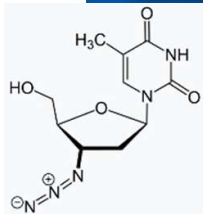
デオキシグアノシン三リン酸

ジドブジン AZT：HIV治療薬

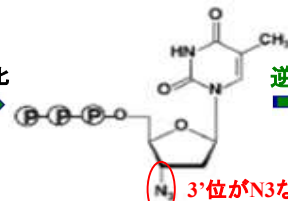


ジドブジンはエリオンと満屋が競合的に1987年に開発した最初のエイズ治療薬。

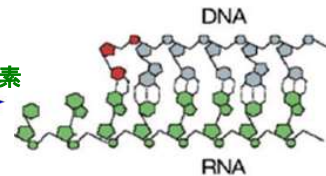
1982年 新しい疾患としてAIDSと命名された。



リン酸化



逆転写酵素



満屋裕明 1950-



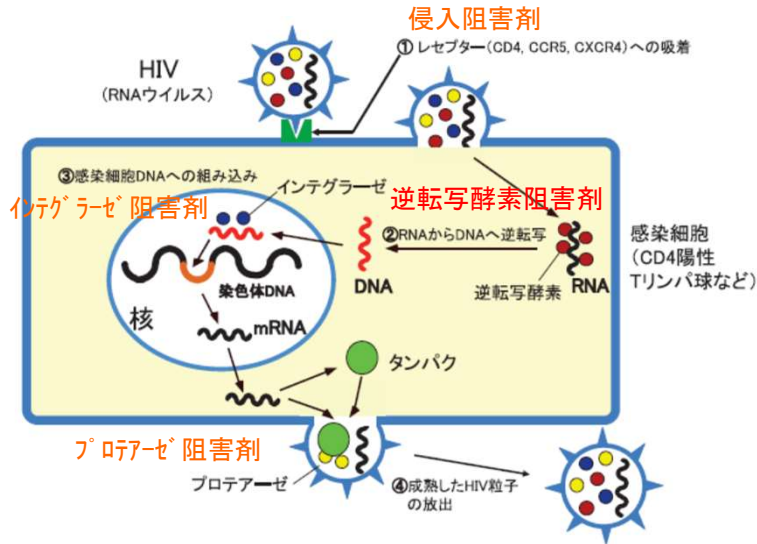
ガートロード・エリオン

1992年 2剤併用療法の開始

2006年 世界の感染者6500万人、死亡者2500万人と推計される。

2010年- 3薬併用療法や種々の薬の開発で、HIVは薬を飲み続けることで緩解する病となった。

HIV治療薬の攻略作戦

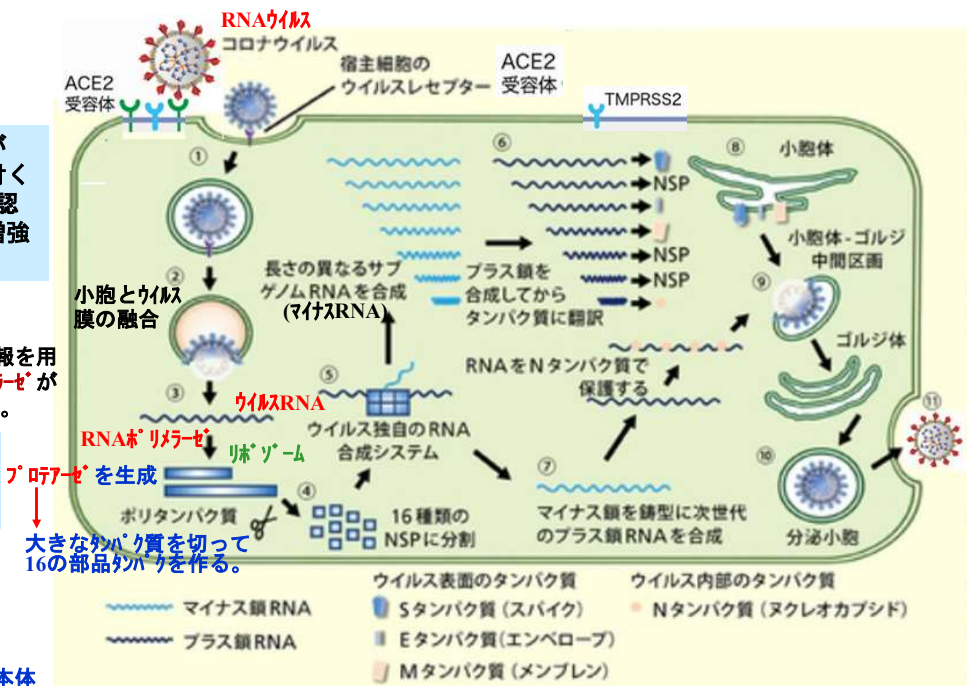
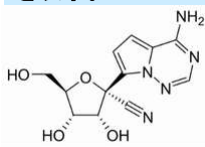


コロナウイルスの侵入と増殖

ワクチンは、ウイルスがACE2受容体につくためのスパイクを認識する抗体を増強させる。

ウイルスRNAの情報を用いてRNAポリメラーゼがタンパク質を合成。

レムデシビルはウイルスのRNAポリメラーゼを攻撃。



これからの課題

ウイルス感染機構の解明
－ 治療薬とワクチンの開発

ガンの増殖メカニズムの解明
－ 分子標的薬 オブジーボなど

難病のメカニズムの解明
－ 難病のための分子標的薬 ALSなど

ご静聴有り難う。

薬は他の自然科学の発展を巧みに取り込んで発展し、多くの人々の命を救ってきました。

しかしまだ、多くの解決すべき課題があります。薬の開発のみでなく、運用や管理など、皆さんの仕事は無限です。

皆さんには多くの未来があります。人々に幸せを贈れる人になって下さい。