



岩波科学ライブラリー

IWANAMI

98

LIBRARY OF SCIENCE

脳と心に効く薬を創る

鍋島俊隆著

by Toshitaka Nabeshima



岩波書店

薬物作用の定量化

用量反応関係

- ・薬物の作用は**投与量(用量)に依存**する。
- ・もし選択した用量が必要な閾値より低いと、効果は認められない：**全か無か(all or none)の効果**。
- ・用量反応関係は、個々の患者が摂取した薬物に対する**感受性(薬物動態の違いと標的器官の感受性の違い)**によって異なる。すなわち、同じ効果を得るのに個々で異なる用量が必要となる。
- ・個々による感受性の違いは**全か無か(all or none)の効果**ではっきりとわかる。

モルヒネの用量反応関係

モルヒネを投与されたマウスの異常姿勢(**Straub**挙尾反応)

モルヒネ投与前



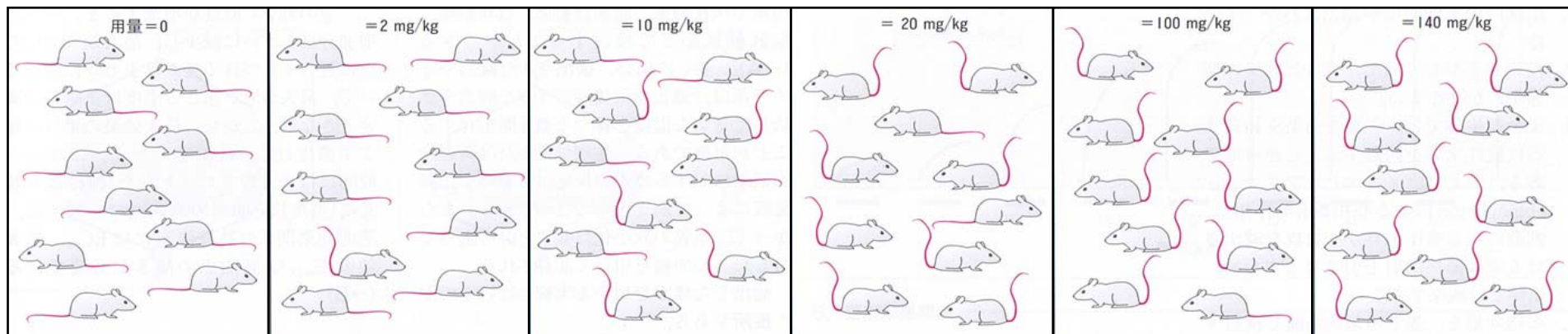
モルヒネ投与後



マウス(10匹)にモルヒネの用量を増やしながら注射した実験

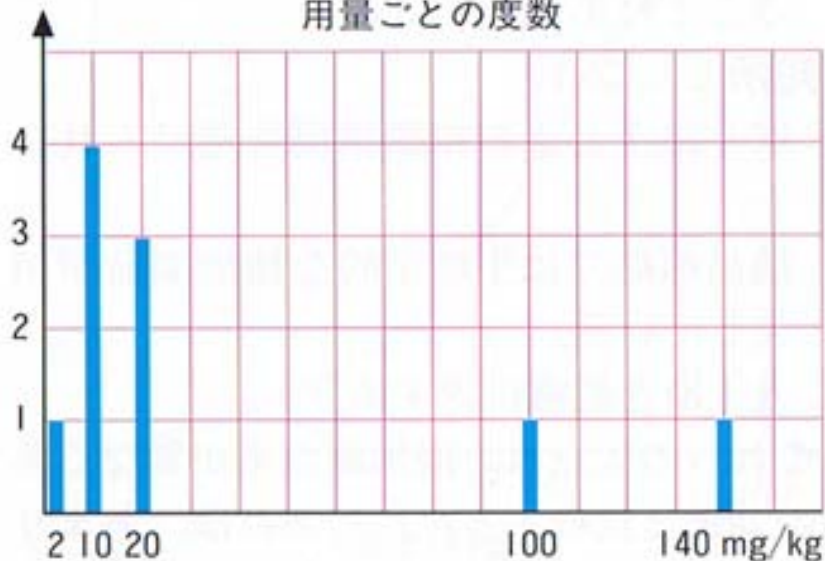
モルヒネの投与量(mg/kg)	0	2	10	20	100	140
挙尾反応を示したマウスの数	0	1	5	8	9	10

低用量では感受性のあるマウスが反応を示し、用量を増やすと反応するマウスの数が増加する。



挙尾反応を示したマウスの数

用量ごとの度数

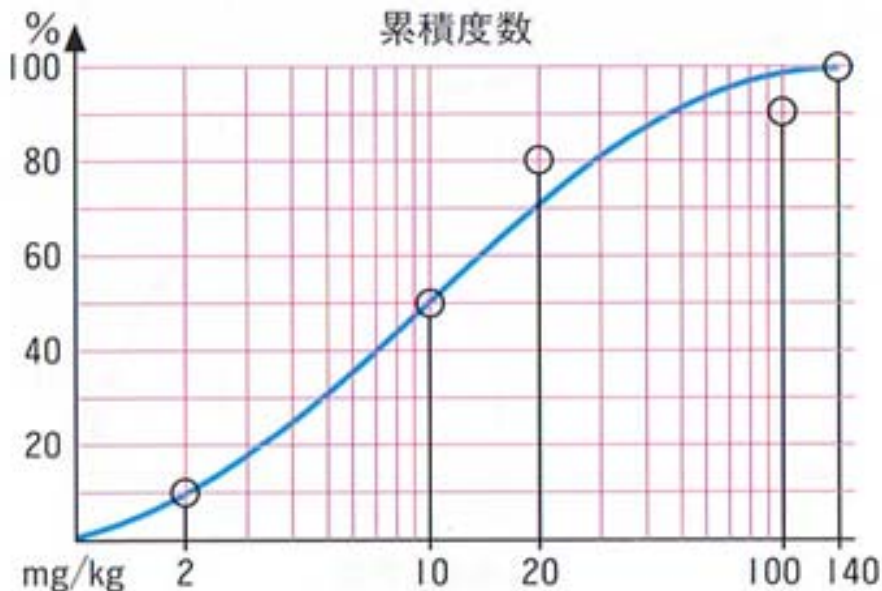


モルヒネの用量

用量反応関係は、一般に**対数正規分布**を示す個々の異なる反応の結果として生じる。

挙尾反応を示したマウスの割合

累積度数



モルヒネの累積用量

累積度数(投与量における反応マウスの総数)を用量の対数(横軸)に対してプロットすると、S字状の曲線となる。

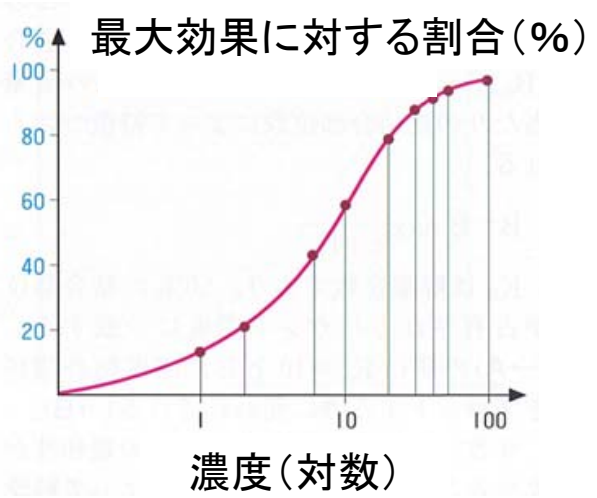
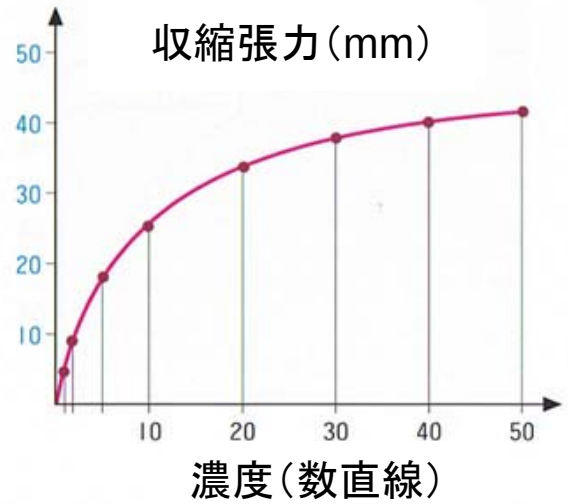
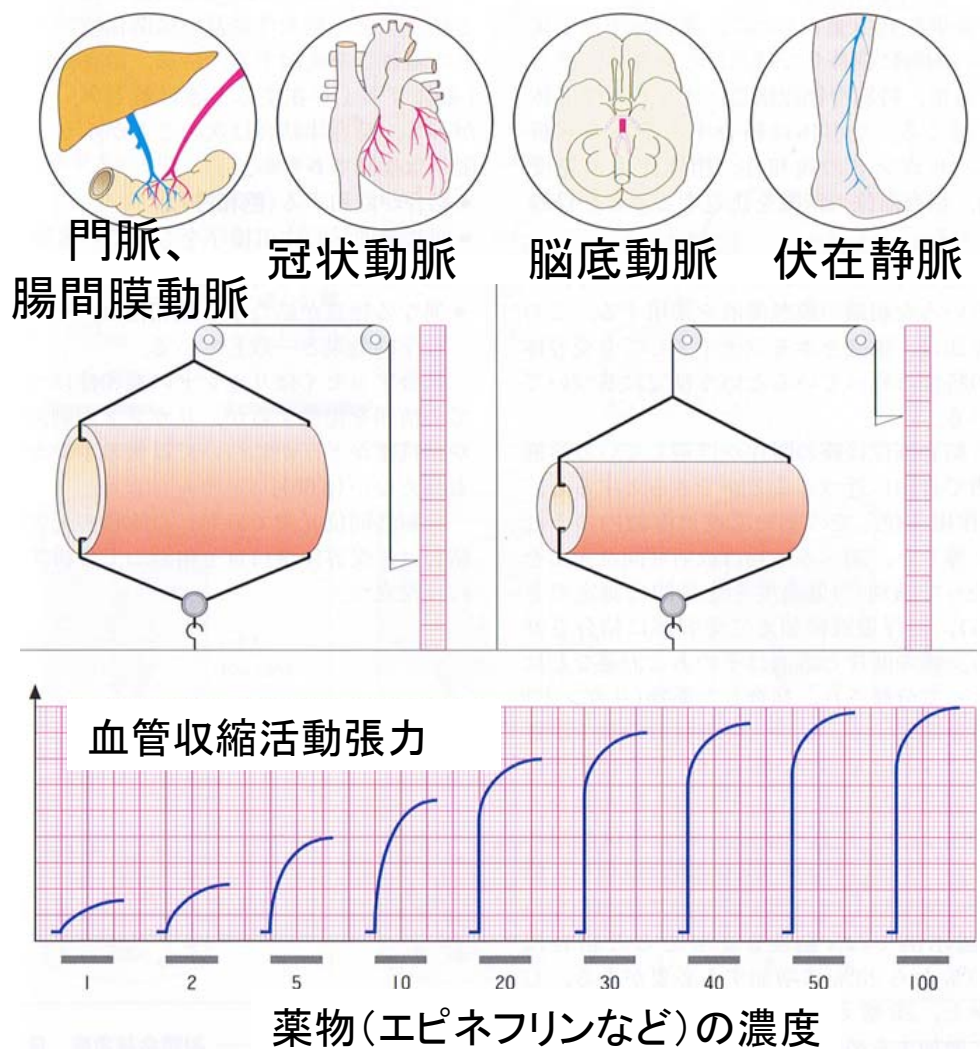
曲線の湾曲点は、グループの半数が反応する用量に位置する。

用量反応関係に含まれる濃度範囲は、薬物に対する個々の感受性のばらつきを反映している。

濃度効果関係

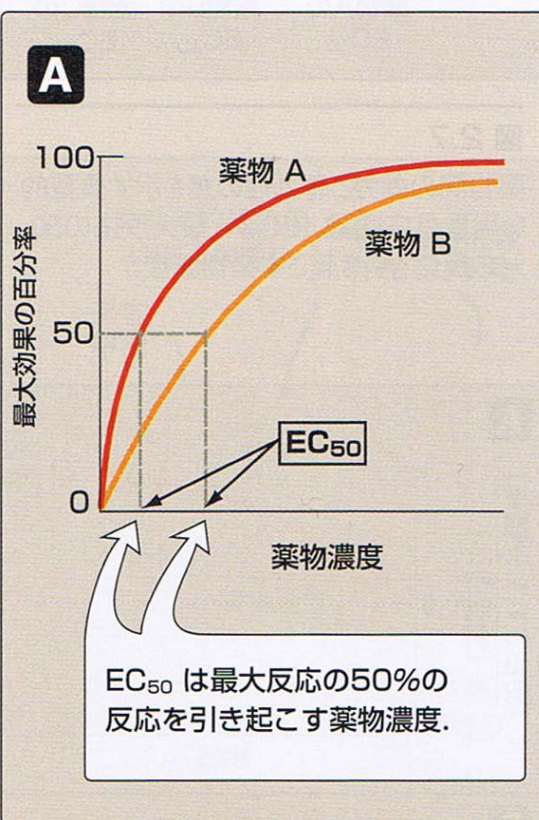
- 一般的に、薬物の治療効果と中毒作用は、**1つの臓器あるいは限られた臓器の反応**に決定的に依存している。
例) 血流は血管腔の広さの変化によって影響される。
- 薬物の効果は、臓器や組織を大きな機能系から摘出し、**単純化**することでより正確に研究することができる。
例) **血管収縮薬**は血管枝の異なる部位から取り出した標本、門脈や伏在静脈、腸間膜動脈、冠状動脈、脳底動脈などで検討することができる。
- 多くの場合、摘出された臓器やその一部は、適正な栄養液に十分な酸素を供給して適切な温度を保つと数時間生存することが可能である。生理的または薬理学的刺激に対する標本の反応は、適切な記録装置によって測定することができる。

- ・一定の割合で濃度が増加すると、効果の増加分は次第に減少し、最大効果濃度の点に近づくにつれて、増加の割合は見かけ上ゼロになっていく。
- ・最大効果が起こる濃度は正確には測定できないが、**最大効果の半分を起こす濃度 (EC_{50})** は測定できる。 **EC_{50}** は一般的には片対数プロットした濃度反応曲線の湾曲点に一致する。
- ・濃度効果関係の特性決定には **EC_{50}** 、**最大効果 (E_{max})**、**湾曲点の傾き**が必要。

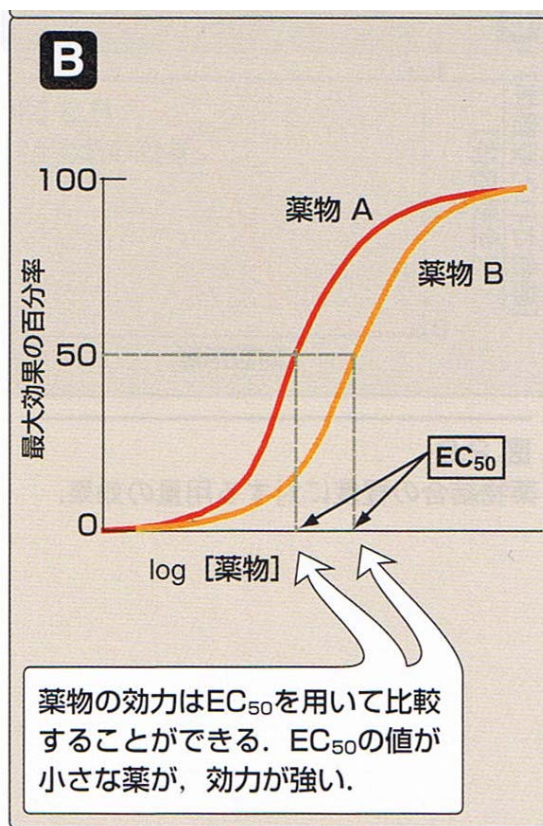


薬理学的な反応の大きさ に対する濃度の効果

線形グラフ

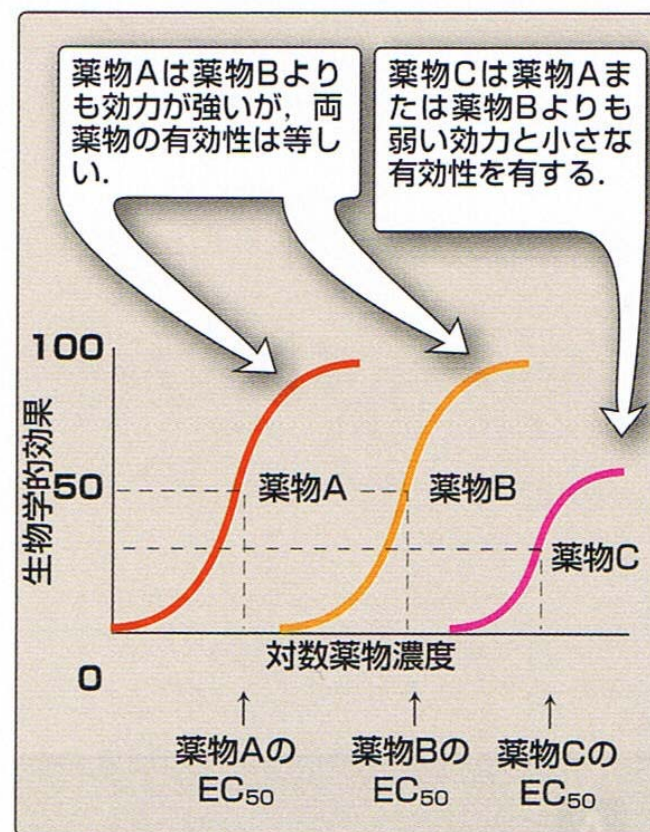


片対数グラフ



薬物間の効力と有効性の差を示す濃度反応曲線

片対数グラフ



摘出した標本を用いる実験の長所

- ・組織内の**薬物濃度**が通常はわかっている。
- ・複雑さを少なくして、**刺激と効果の関係**がわかりやすい。
- ・完全な生体でみられる、主要な効果を相殺する**代償性反応を回避**することが可能である。

例) **ノルアドレナリン**による**心拍数増加作用**は、刺激による血圧上昇が心拍数を減少させる逆調節性反射を引き起こすため、生体では観察できない。

- ・薬物効果を、強さの**最大範囲**で検討することができる。

例) 生体では**陰性変時作用**を**心停止の時点**まで**追跡**することは不可能である。

※**陰性変時作用**: 副交感神経が興奮すると心拍リズムが遅くなること。

摘出した標本を用いる実験の短所

- ・取り出すときの**組織損傷**を避けられない。
- ・摘出組織では**生理学的な機能調節が消失**している。
- ・**人工液**を組織に課する。

これらの短所については摘出臓器系で**異なる薬物の効果を比較**するだけであれば、あまり重要ではない。

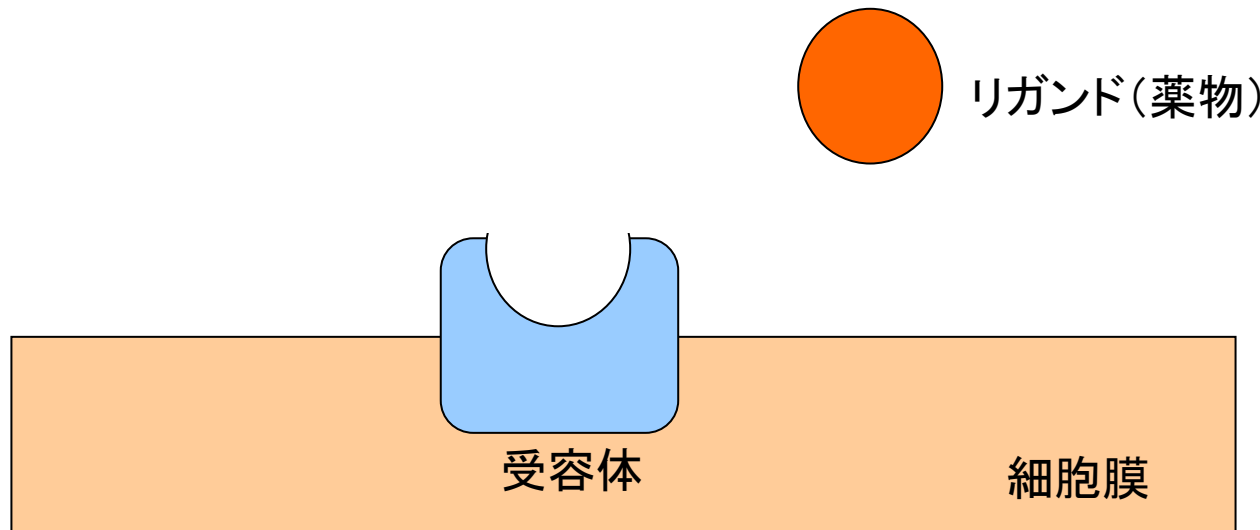
単細胞を使うとさらに実験系が単純になる。

しかし、単純化することによって、生体へ外挿して推定することがより困難で不確かなものになる。

藥物－受容體相互作用

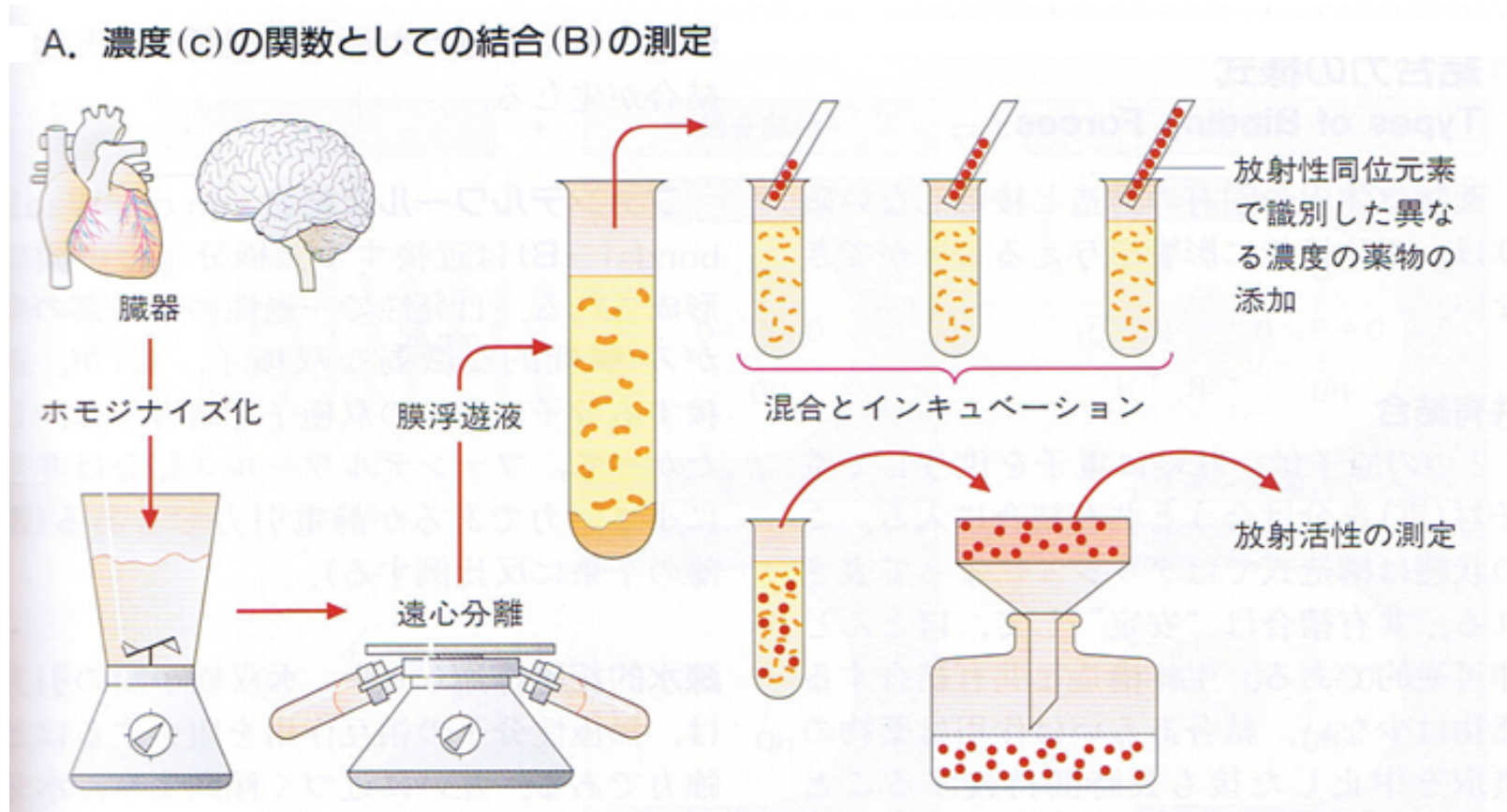
薬物－受容体結合

- ・効果を発揮するために、薬物分子は効果器の細胞に結合しなければならない。
- ・結合は通常、特別な細胞構造である受容体で起こる。
- ・受容体についてリガンド(薬物)の親和性、相互作用の速度論、結合部位の特徴などを解析する。



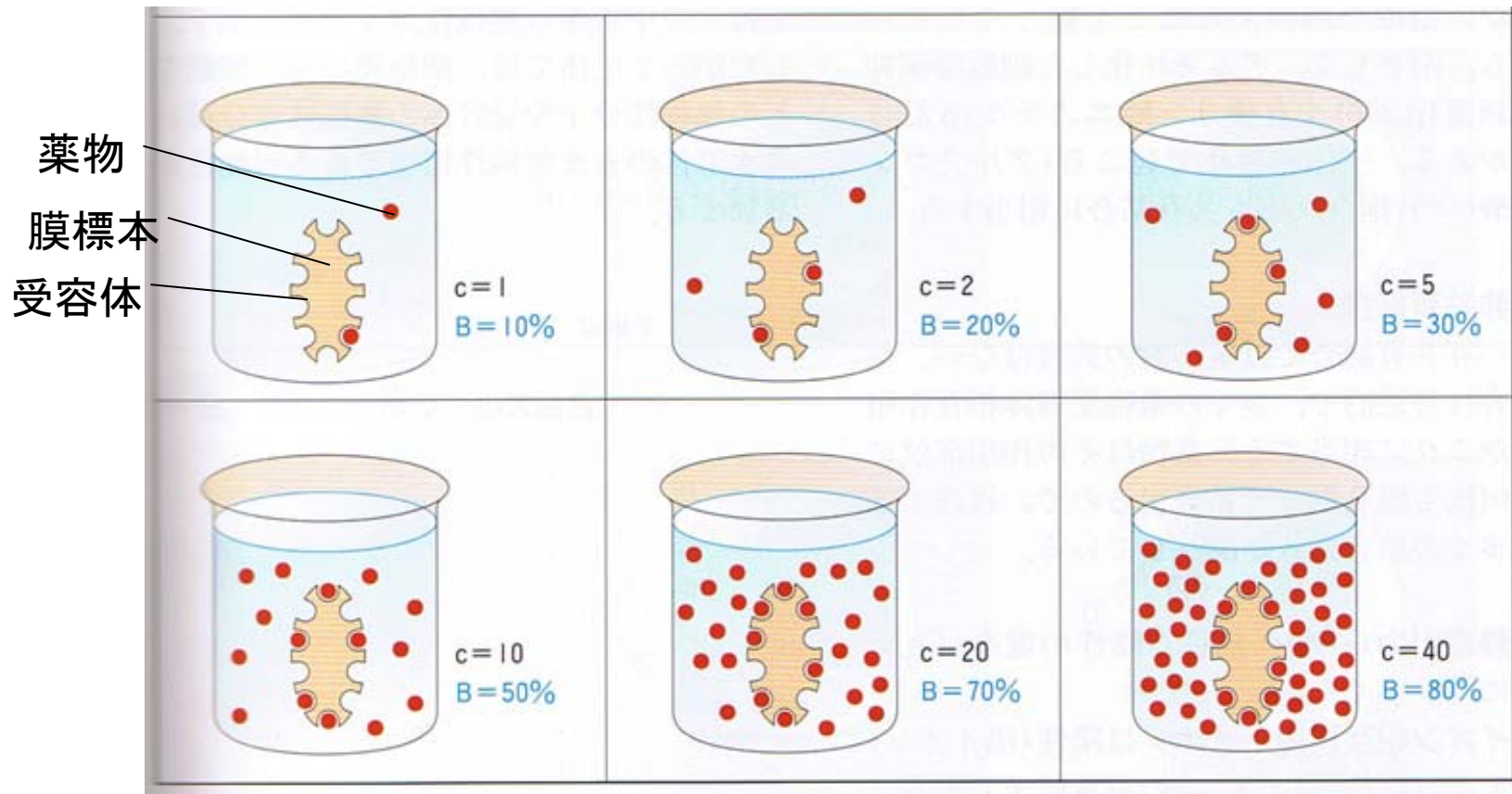
受容体結合実験

- 調べる薬物は**放射性同位元素**を使って標識し、膜浮遊液に加えて受容体に結合させる。
- 膜の断片と溶液はその後、ろ過などにより分離され、**結合した薬物の量を測定**する。



受容体結合実験

- ・低濃度では薬物の結合は濃度に比例して増加する。
- ・結合部位が飽和に近づく、結合可能部位数は減少し、結合の増加は濃度の増加に比例しない。

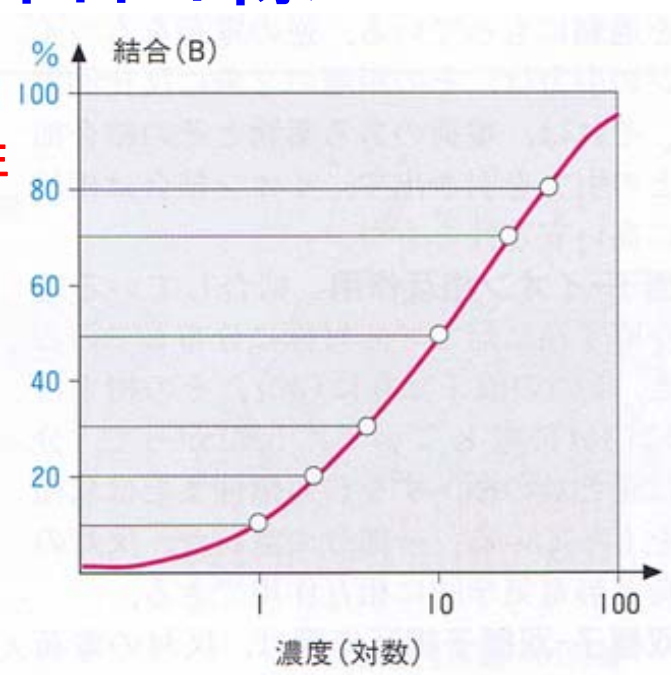
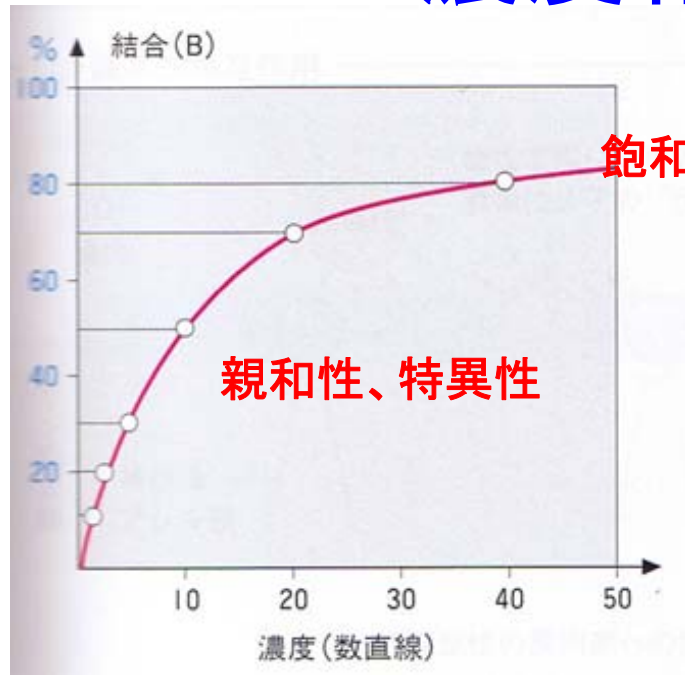


C; 濃度、B; 結合割合

$KD = 10$ の場合

出典:これならわかる薬理学p56-57

濃度結合曲線



質量作用の法則: 薬物の結合(B)はリガンドの濃度(c)と双曲線関係にあり、薬物の**親和性**($1/K_D$)と**最大結合数**(B_{max})によって決定される。

$$B = B_{max} \frac{c}{c + K_D}$$

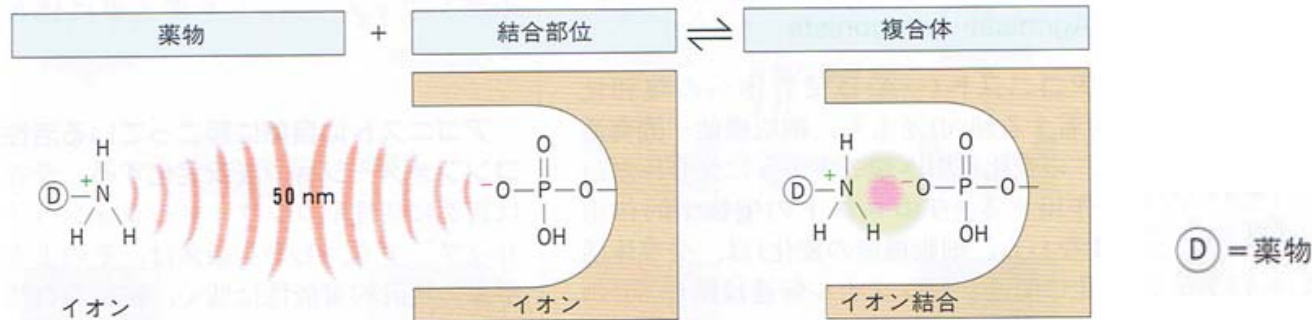
解離定数(K_D): 50%の結合部位が占有されるリガンド濃度に一致する。

結合力の様式

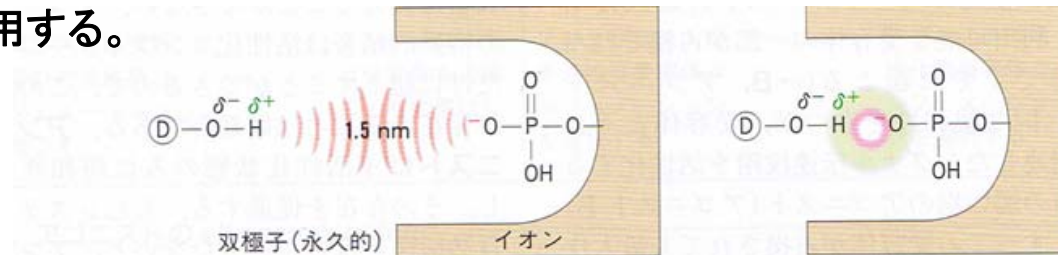
- ・薬物は体内の固有の構造と接触しない限りは、生体機能に影響を与えることができない。
 - ・**共有結合**：2つの原子が互いに電子を供与して電子対を分け合う結合様式。結合あるいは作用は薬物の摂取を中止した後も長時間持続する。したがって、治療薬としては不向きである。
例：アルキル化薬（抗がん薬：シクロフォスファミド）、有機リン酸エステル（殺虫薬：パラオキソン）、グルクロン酸抱合
 - ・**非共有結合**：結合は可逆的で、**多くの薬物受容体相互作用**が当てはまる。
静電引力、ファンデルワールス結合、疎水的相互作用

静電引力

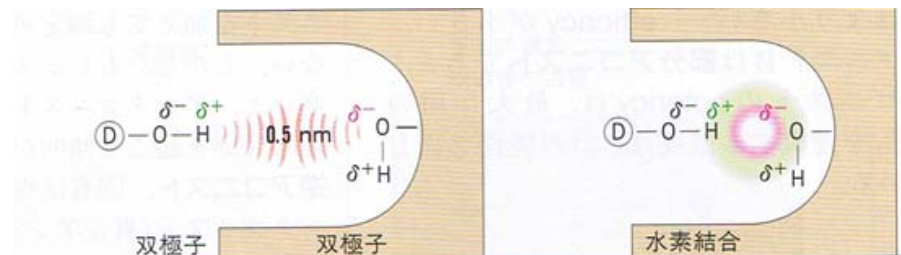
イオン相互作用: イオンは陽性(陽イオン)または陰性(陰イオン)の荷電粒子である。相反する電荷を持つイオンの引力は薬物と結合部位との引力を引き出す。



双極子-イオン相互作用: 結合している電子が原子核に対して非対称に分布しているとき、1つの原子は負に(δ^-)、その相手は正に(δ^+)に帯電している。一部分の電荷が、反対の電荷と静電的に相互作用する。

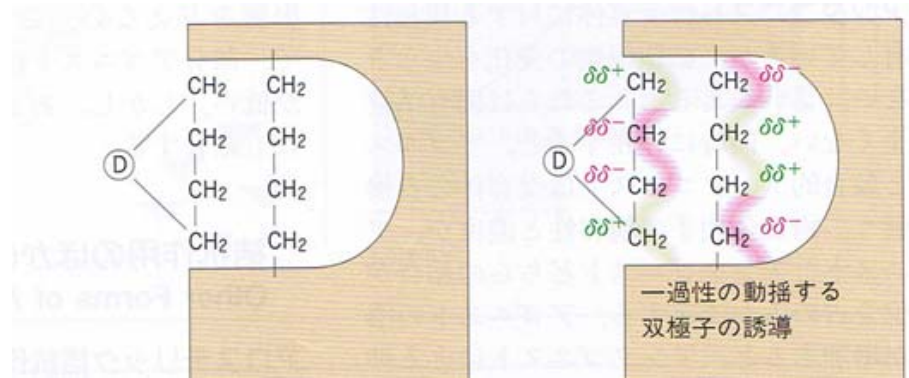


双極子-双極子相互作用: 正に荷電した水素原子が負に荷電した原子と架橋すると水素結合が生じる。

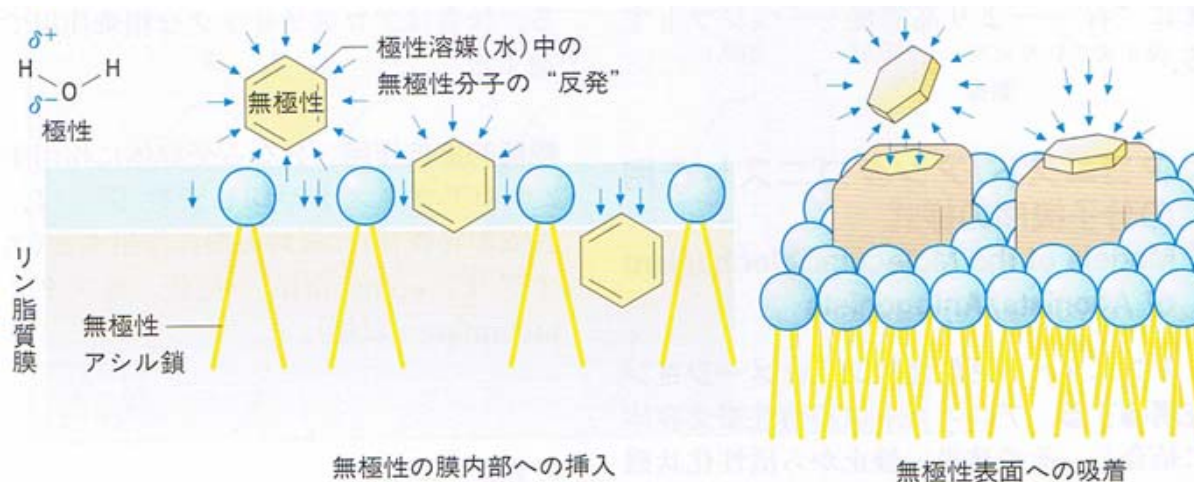


ファンデルワールス結合、疎水的相互作用

ファンデルワールス結合: 自発性で一過性の電子雲のゆがみ(瞬間的で微弱な双極子、 $\delta\delta$)が、近接する分子に反対の双極子を誘導する。

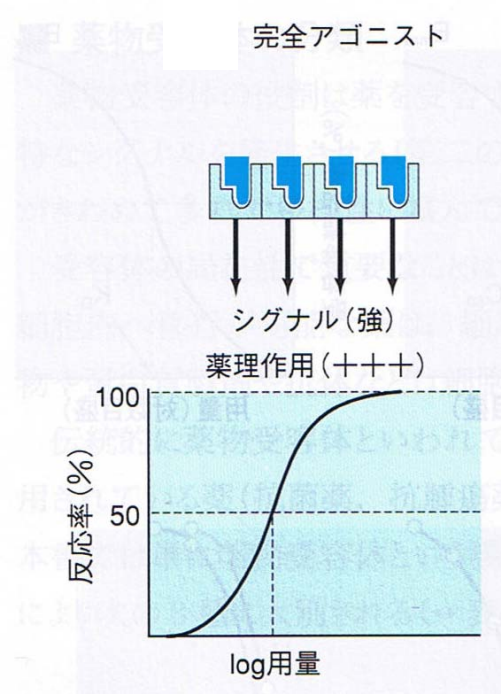
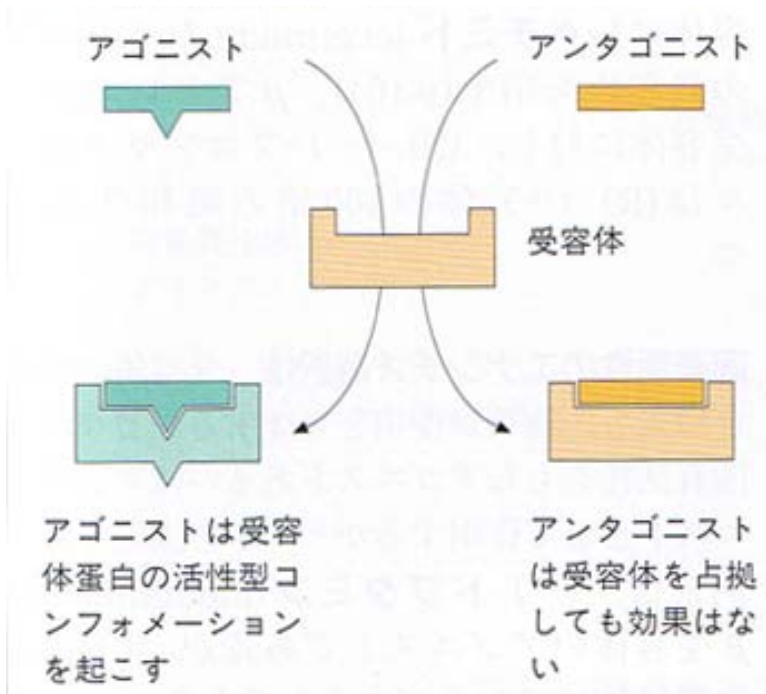


疎水的相互作用: 水双極子間の引力は、無極性分子の相互作用を阻止するほど協力である。生体では、細胞膜の脂肪酸鎖などの無極性分子や受容体の無極性部分は、非水溶性のまま無極性環境を保持する。



アゴニスト・アンタゴニスト

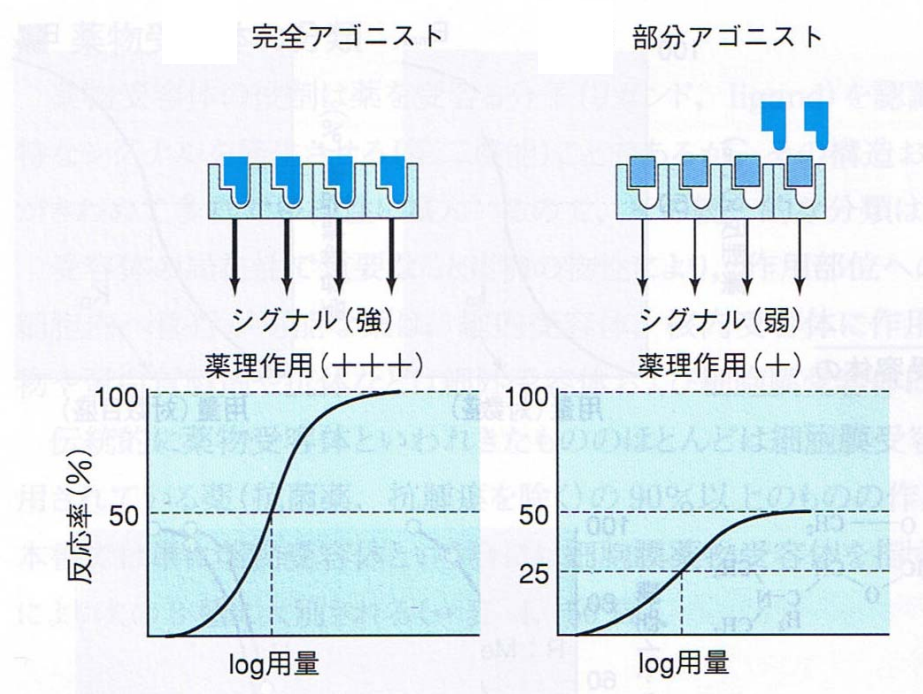
- ・**アゴニスト**: 受容体への**親和性**をもち、**細胞機能の変化(固有活性)**を引き起こすように受容体タンパクに作用する。
- ・**アンタゴニスト**: アゴニストの作用を**抑制し、拮抗的に作用**する。競合的アンタゴニストは受容体に対する親和性を有しているが、**細胞機能の変化を生じさせない**。



部分アゴニスト

完全アゴニスト: アゴニストの**最大作用**が、利用可能な受容体の一部が占拠されただけで起こる。

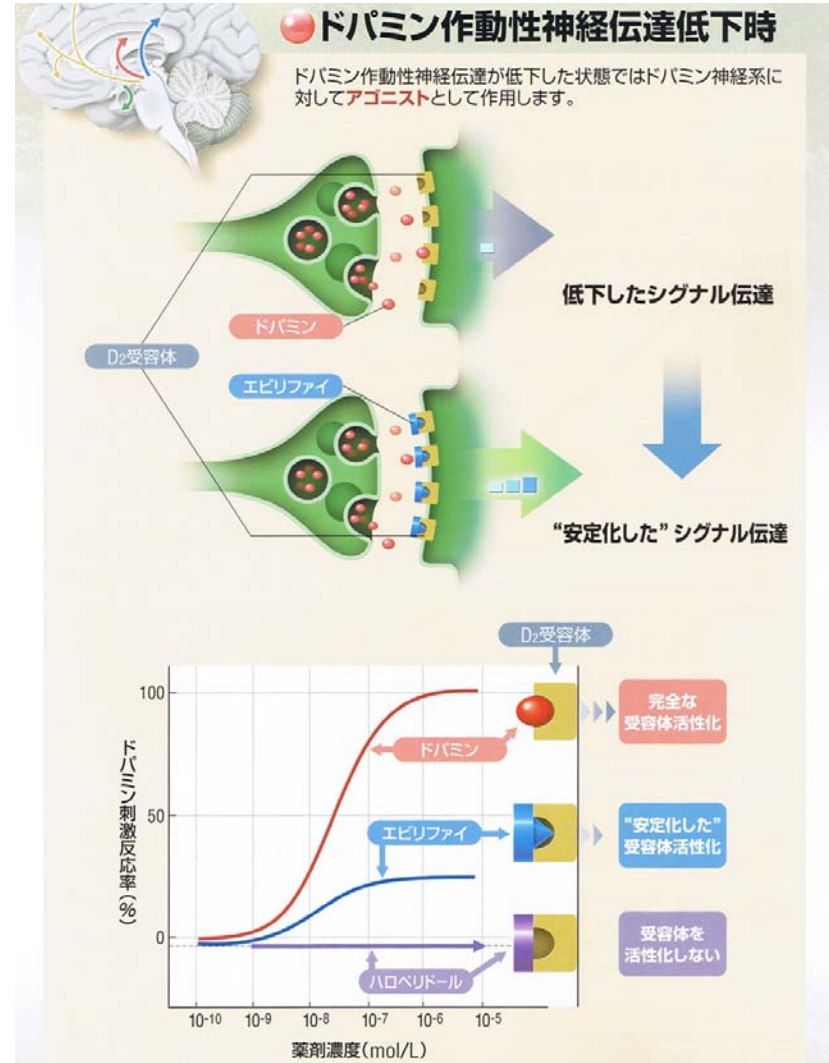
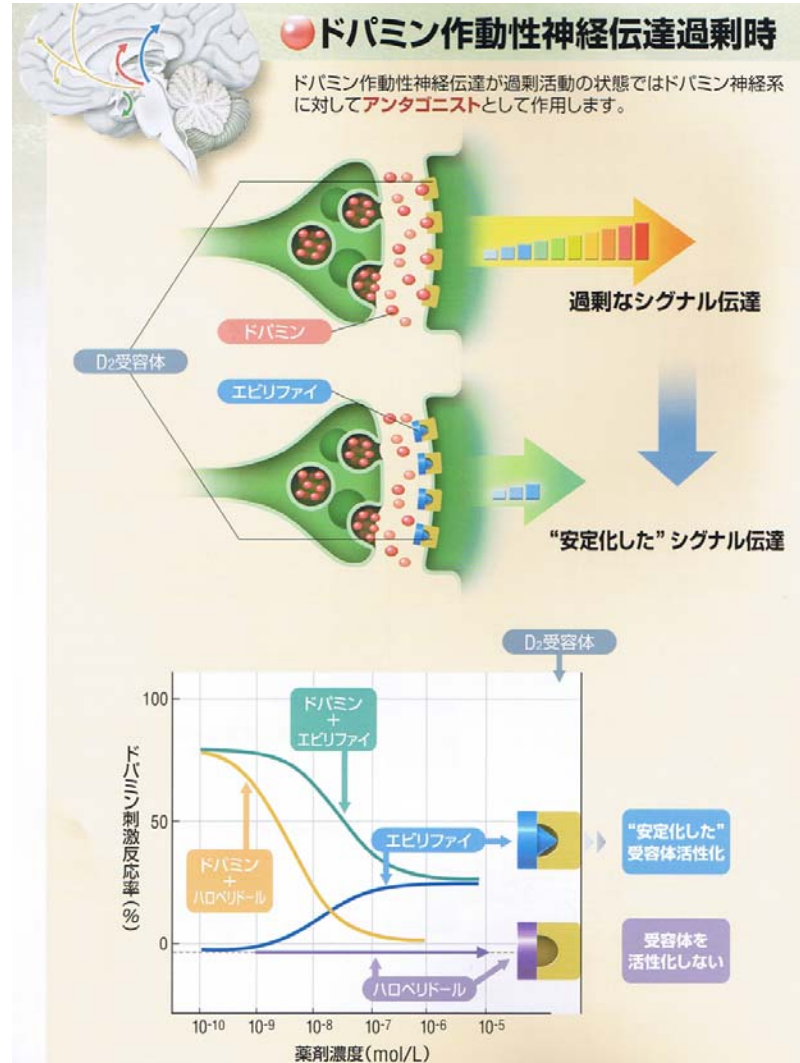
部分アゴニスト: 完全アゴニストと同じ親和性をもつが、受容体とそれに関連したシグナル伝達段階を活性化する能力の弱いアゴニスト。全ての受容体が占拠されても**最大作用は完全アゴニストに比べ弱い**。



部分アゴニストと内因性完全アゴニスト

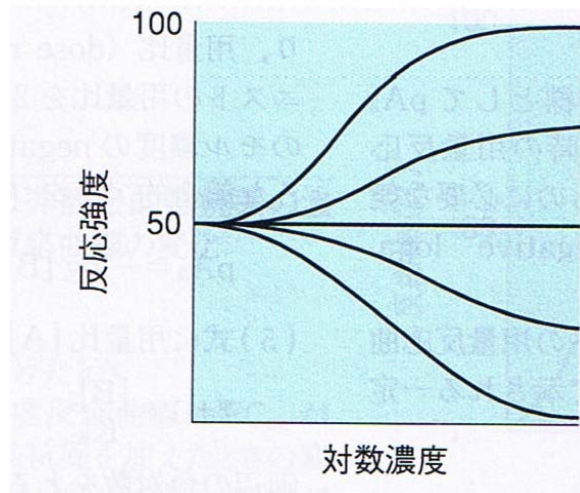
例) ドパミン終末では常に**ドパミン**が**完全アゴニスト**として遊離されている。ここに合成されたドパミン**部分アゴニスト**(**アリピプラゾール**、商品名**エビリファイ**)が加わると、ドパミン遊離が亢進しているときにはアンタゴニストとして作用し、ドパミン活性を減弱する。一方、ドパミンの遊離が弱いときにはアゴニストとして作用し、ドパミン活性を増強する。

出典: NEW薬理学p8、大塚製薬エビリファイ製品情報



逆アゴニスト

受容体のうち(特にGタンパク共役型受容体)にはアゴニストの存在なしに恒常的に活性化の状態にあるものが見出され、アンタゴニストと異なり**アゴニストの非存在下でも受容体シグナルの発生を低下させる**逆アゴニストが報告された。



完全アゴニスト

部分アゴニスト

不活性、中立アンタゴニスト

部分逆アゴニスト

完全逆アゴニスト

受容体に対する親和性
活性型 >> 不活性型

活性型 = or > 不活性型

活性型 > or = 不活性型

活性型 = or < 不活性型

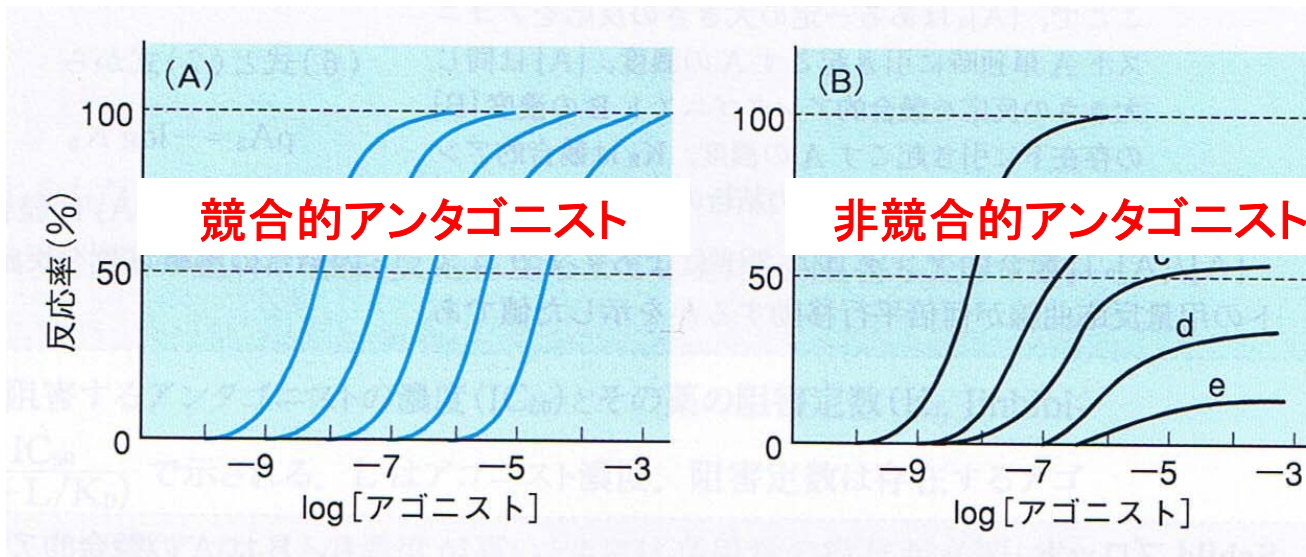
活性型 << 不活性型

例) アンジオテンシンⅡ受容体1(AT1)はメカニカルストレスによりアゴニスト非存在下で活性化され、臓器障害を起こす。AT1拮抗薬の**カンデサルタン**は臓器障害を防ぐが、**ロサルタン**はこの作用が弱い。同じAT1拮抗薬でも逆アゴニストとしての作用の強さによってその効果に差が起こる。

競合的・非競合的アンタゴニスト

競合的アンタゴニスト: アゴニストの受容体への結合は阻害されるが、アゴニストの濃度を増加していくと、競合的アンタゴニストはアゴニストにより受容体から追い出されて、アゴニストの最大反応の大きさは100%となる。

非競合的アンタゴニスト: アゴニストの濃度を増加しても、アゴニストの最大反応の大きさは回復しない。受容体のアゴニスト結合部位以外の場所に作用する。



アンタゴニスト濃度

- a: 0
- b: 10^{-8}M
- c: 10^{-7}M
- d: 10^{-6}M
- e: 10^{-5}M

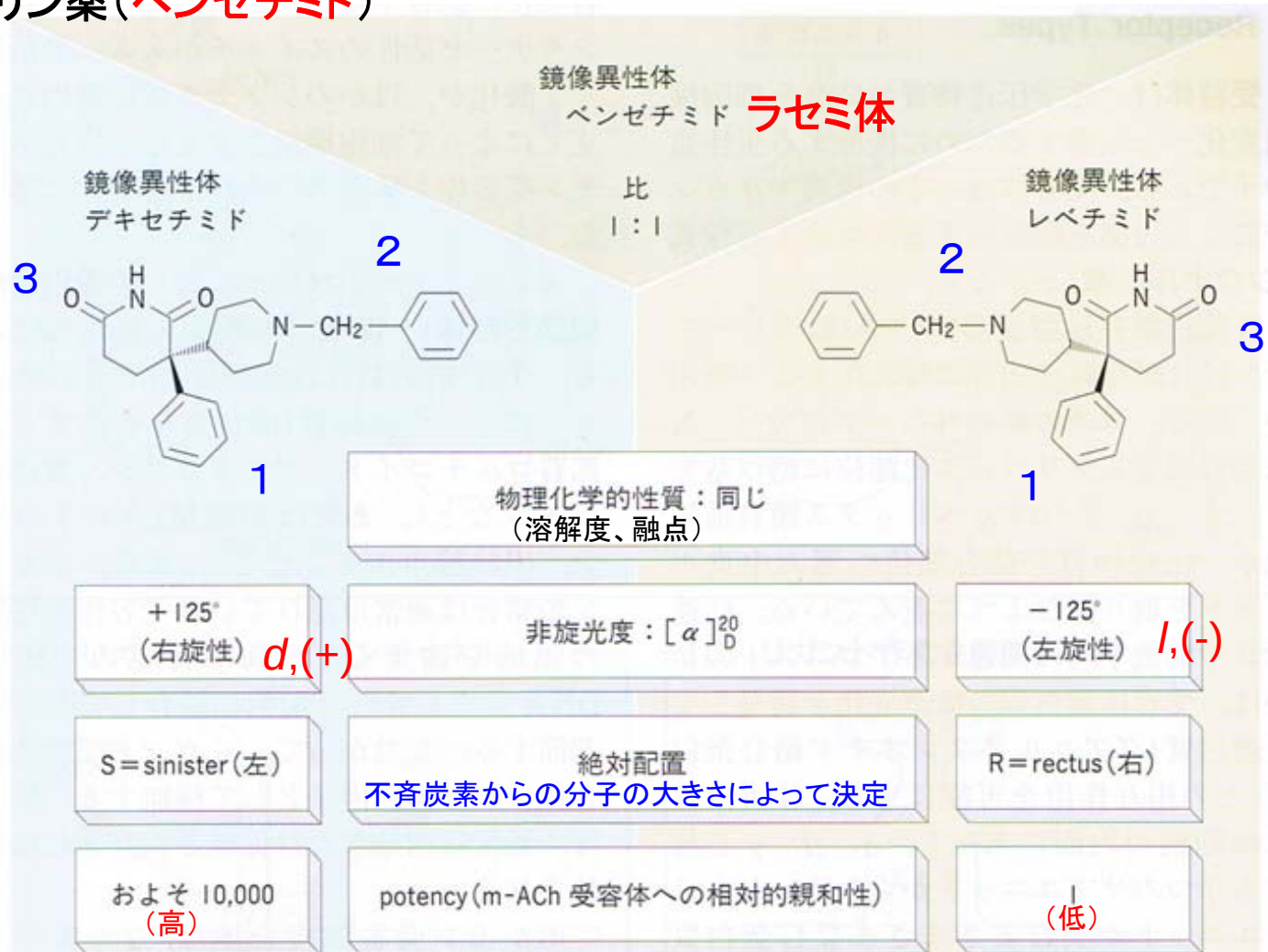
アロステリック作用: 受容体結合部位の周辺の分子に働き、受容体の機能を調節する作用

ガラントミン

薬物作用のエナント選択性

立体選択的受容体に対する親和性が異なる鏡像異性体の内一つだけを選択する。

例) 抗コリン薬 (ベンゼチミド)

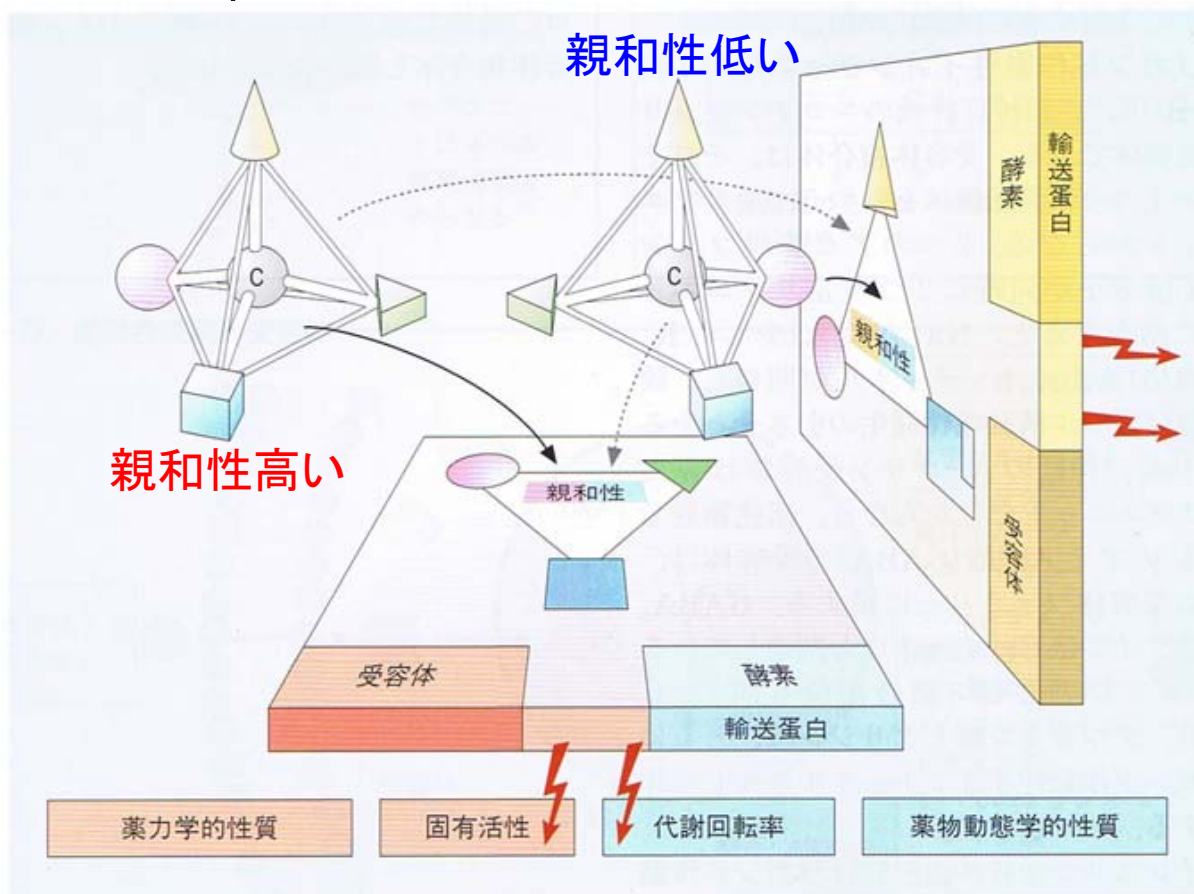


鏡像異性体の薬理的性質が異なる理由

例) ドブタミン

(-) ドブタミン: β 受容体 **アゴニスト** (親和性低)、 $\alpha 1$ 受容体 **アゴニスト**

(+) ドブタミン: β 受容体 **アゴニスト** (親和性高)、 $\alpha 1$ **アンタゴニスト**



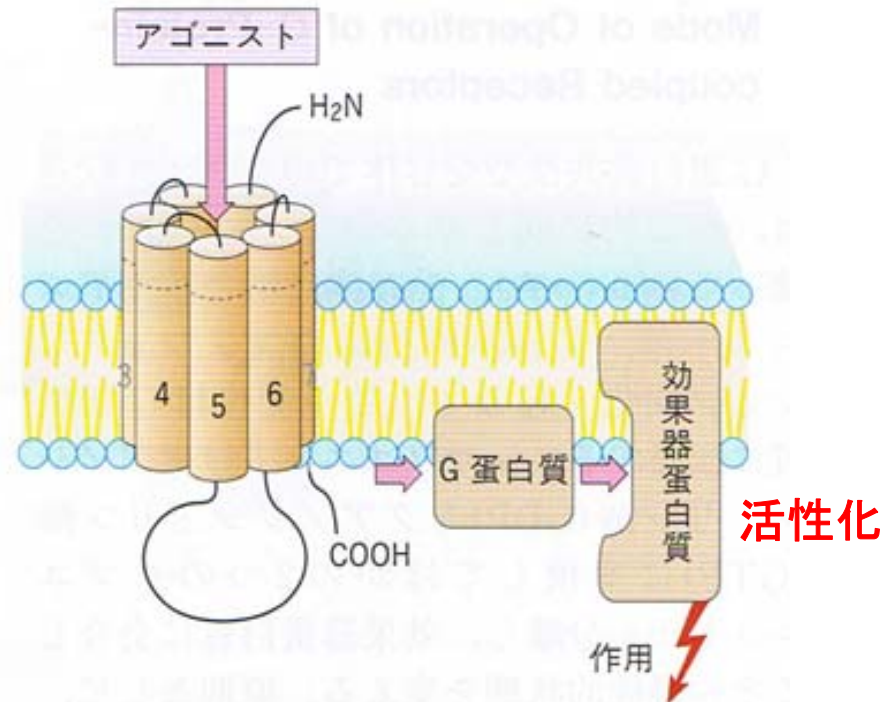
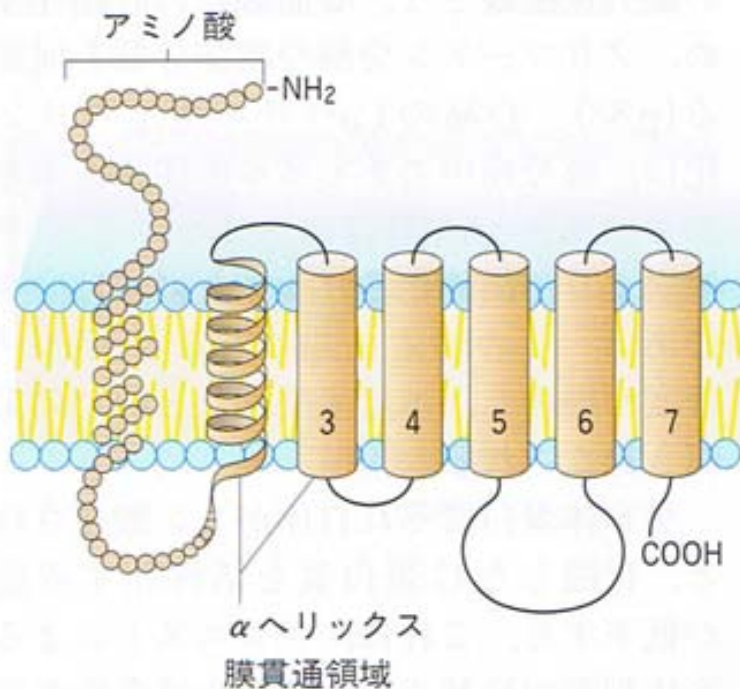
受容体のタイプ

受容体は、**化学伝達物質の結合を細胞機能変化へと変換**する生体高分子である。受容体にリガンドが結合すると、受容体の構造が変化して、細胞の反応を起こすが、その様式(シグナル伝達)が異なるものがある。

- **Gタンパク共役型受容体**
- **リガンド作動性イオンチャネル**
- **リガンド作動性酵素**
- **タンパク合成調節受容体**

Gタンパク共役型受容体

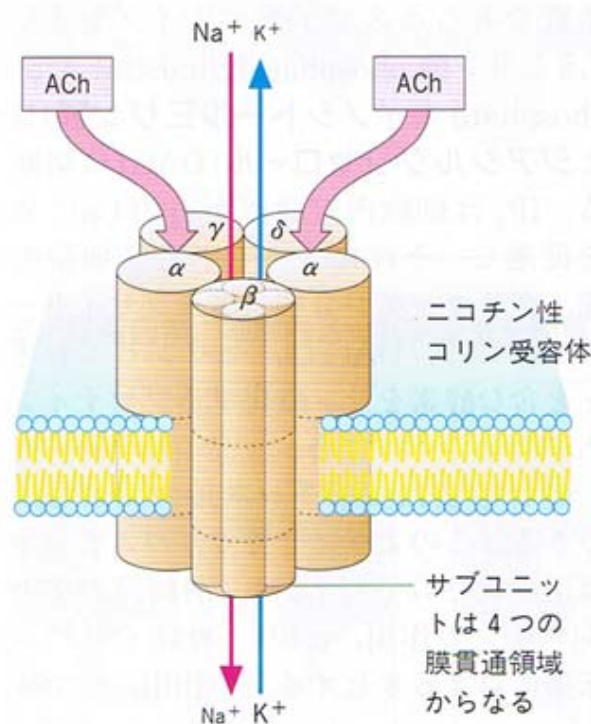
- ・Gタンパク共役型受容体は、細胞膜の内外に編んだアミノ酸鎖からなる。
- ・7つの α ヘリックス膜貫通領域が、伝達物質を結合部位へ運ぶ中央ポケットを取り囲むように並んでいる。
- ・リガンドの受容体への結合はGタンパク質を活性化し、その結果として別のタンパク質(酵素、イオンチャネル)が活性化される。
- ・多くの化学伝達物質(ドパミン、ノルアドレナリンなど)が、Gタンパク共役型受容体を介して作用する。



リガンド作動性イオンチャネル

- ・ニコチン性**アセチルコリン**受容体、**GABA_A**受容体、**イオンチャネル型グルタミン酸**受容体などが、この受容体ファミリーに属する。
- ・ニコチン性アセチルコリン受容体は、それぞれが4つの膜貫通領域をもつ5つのサブユニットからなる。
- ・2個のアセチルコリン(ACh)分子が同時に2つの **α サブユニットに結合**すると、**イオンチャネルが開口**し**Na⁺流入**および**K⁺流出**がおこり、膜は**脱分極**する。

ニコチン性ACh受容体

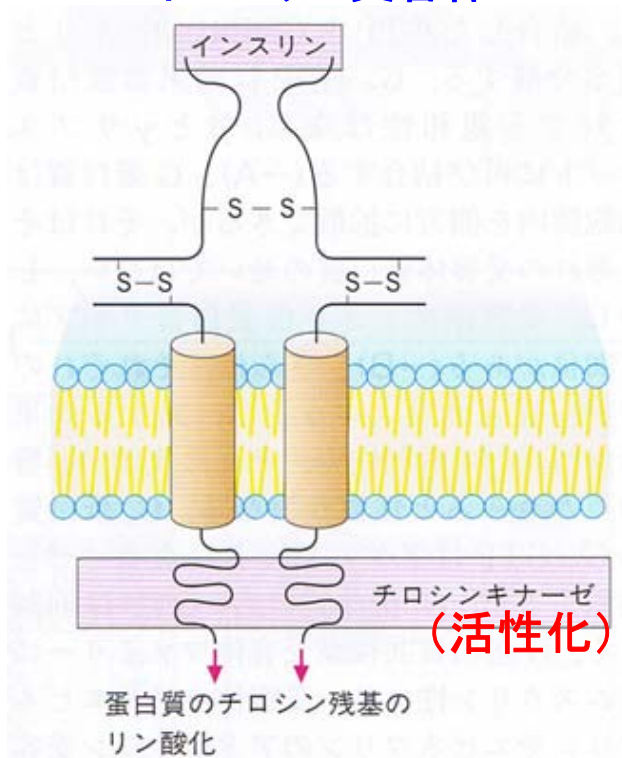


受容体	イオン透過性
ニコチン性ACh受容体	Na ⁺ 、K ⁺
GABA _A 受容体	Cl ⁻
グルタミン酸受容体 NMDA型 AMPA型	Na ⁺ 、K ⁺ 、Ca ²⁺ Na ⁺ 、K ⁺

リガンド作動性酵素

- ・触媒作用をもつ受容体。
- ・**インスリン**が細胞外の付着部位に結合すると、細胞内部位で**チロシンキナーゼ活性化**のスイッチが入る。
- ・受容体タンパク質のリン酸化は他のシグナルタンパク質を活性化し、細胞機能を変化させる。

インスリン受容体



チロシンキナーゼ内臓受容体

インスリン受容体、上皮増殖因子受容体、
血小板由来増殖因子など

チロシンフォスファターゼ内臓受容体

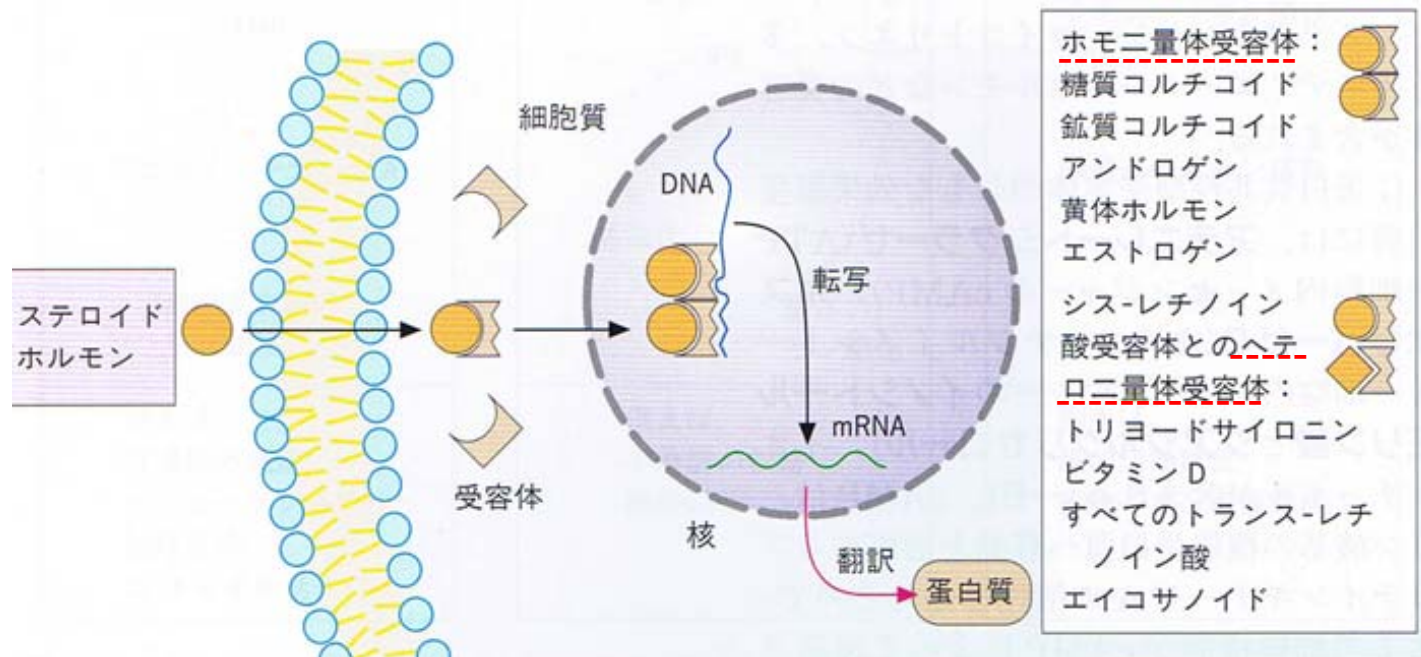
細胞膜分化抗原45受容体

セリン・トレオニン内臓受容体

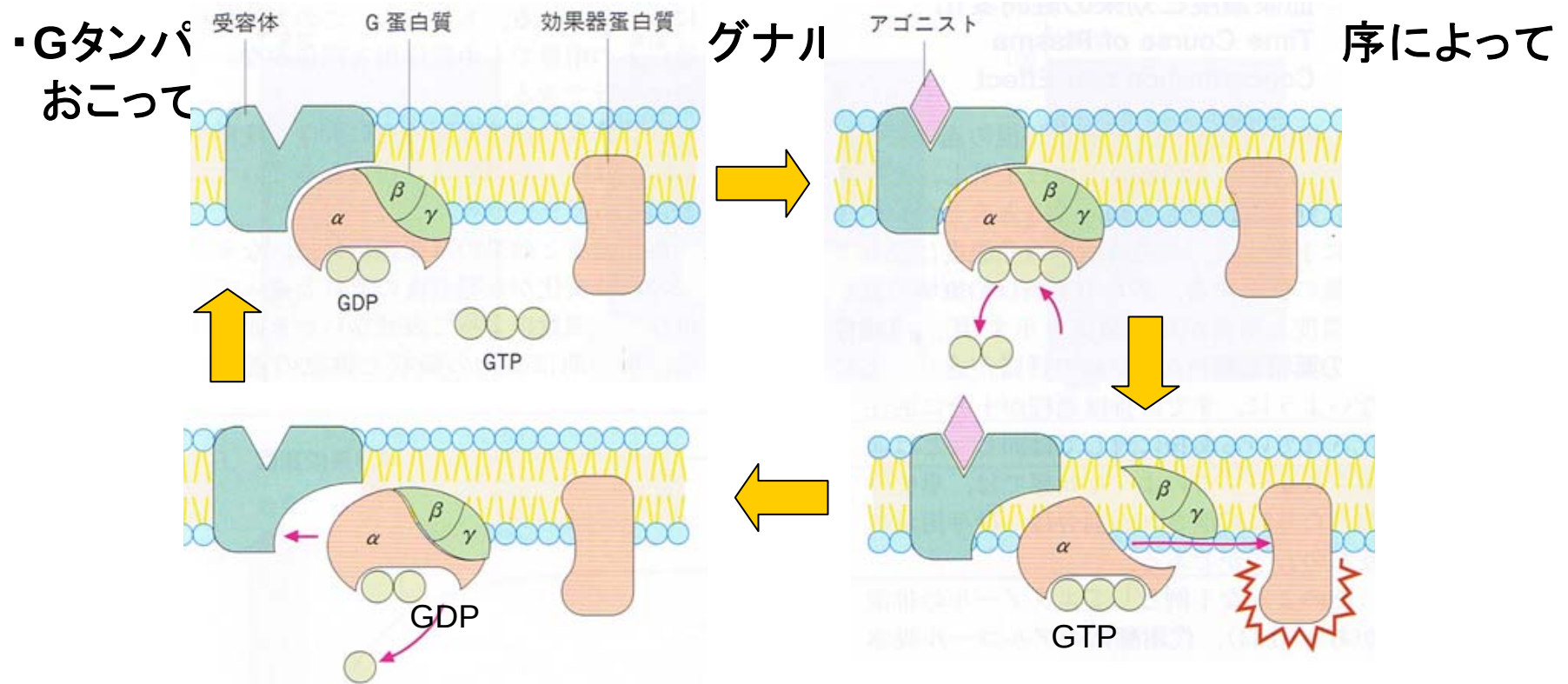
トランスフォーミング増殖因子 β 受容体

タンパク合成調節受容体

- ・受容体タンパク質は細胞内に存在し、ホルモンの種類によって、細胞質または細胞核に分布している。
- ・ホルモンの結合は通常隠れている**受容体タンパク質の領域を露呈**し、それが特定の遺伝子**DNA配列に結合**して転写を調節する。
- ・ホルモン受容体複合体は、**2つずつ(二量体)でDNAと相互作用**する。
- ・二量体は2つずつ同じホルモン受容体複合体からなる**ホモ二量体**または異なるホルモン受容体複合体からなる**ヘテロ二量体**(シス-レチノイン酸受容体複合体)に分類される。



Gタンパク質共役型受容体の作動様式

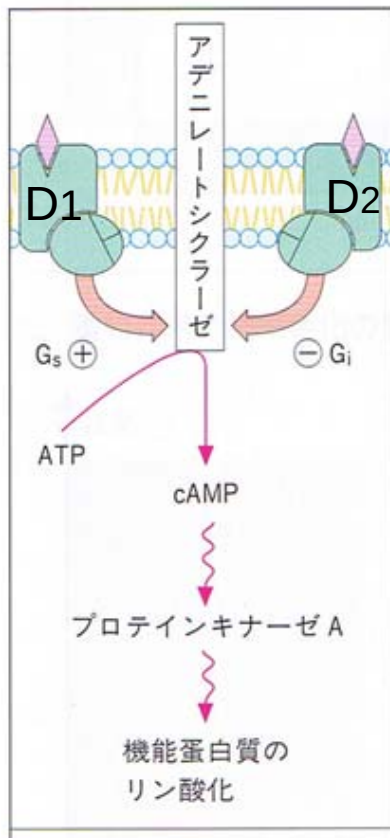


1. G タンパク質は α 、 β および γ サブユニットによって構成され、グアノシンニリン酸 (GDP) と結合している。
2. アゴニストが結合した受容体はコンフォメーション変化を起こし、 α サブユニットはGDPをグアノシンニリン酸 (GTP) に変換する。
3. α サブユニットは β および γ サブユニットから分離して効果器タンパク質に作用する。
4. α サブユニットは、結合したGTPをGDPにゆっくりと加水分解する。G α -GDPは効果器タンパク質に対する親和性はなく、 β および γ サブユニットに再び結合し、反応は収束する。

受容体とGタンパク質の種類

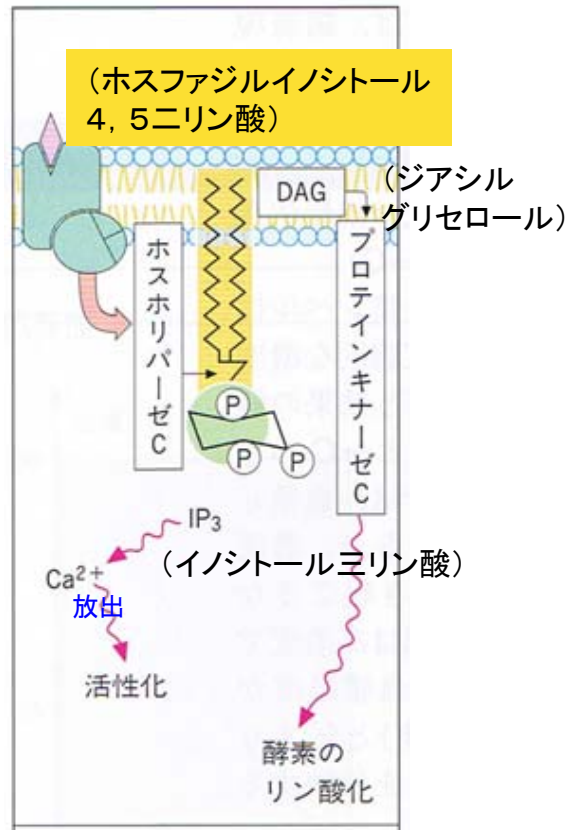
- ・Gタンパク質 α サブユニットは異なる効果器タンパク質への親和性や、それに及ぼす影響の点から見ると性質が異なる。

例) ドパミン D_1 および D_2 受容体



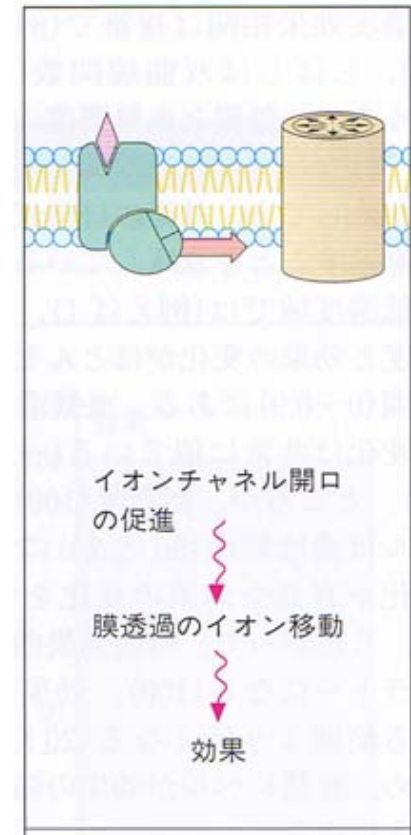
平滑筋弛緩
グリコーゲン分解
脂肪分解

例) アドレナリン α_1 受容体



平滑筋収縮
腺分泌

例) ムスカリン性アセチルコリン受容体



膜の活動電位
細胞イオンの恒常性

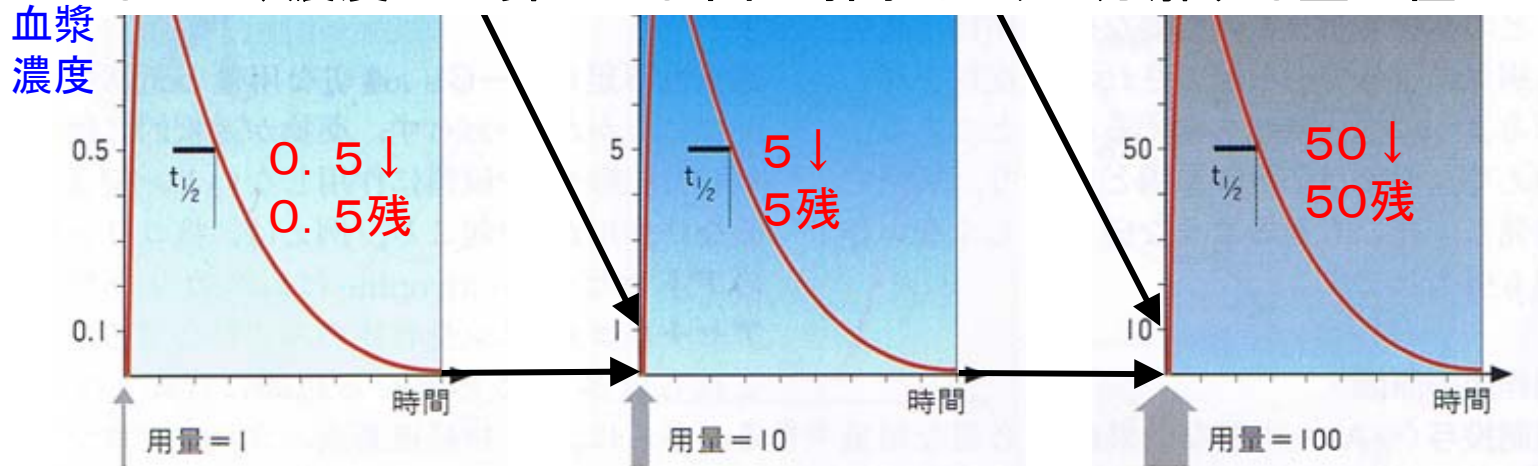
出典:これならわかる薬理学p66-67

血漿濃度と効果の経時変化

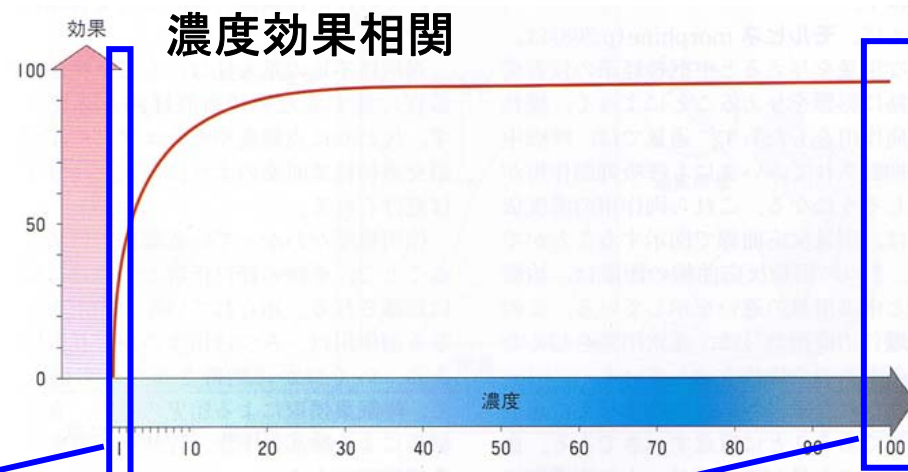
- ・薬物の投与後、分布と排泄の過程によって、薬物の血漿濃度は上昇し、ピークに到達し、ゆっくりともとのレベルに下降する。
- ・ある時点の血漿濃度は投与量に依存する。
- ・多くの薬物は治療域で血漿濃度と用量が比例関係を示す。
- ・しかし、治療域で濃度がさらに増加したときに排泄速度も比例して増加できないように、既に排泄過程が十分に活性化されている薬物に対しては適応されない。このような場合には単位時間当たりに排泄される割合は、投与量のうち僅かである。

例) エタノールの排泄

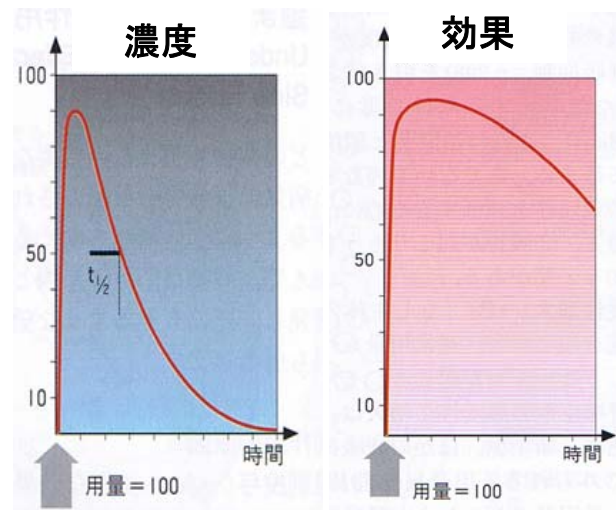
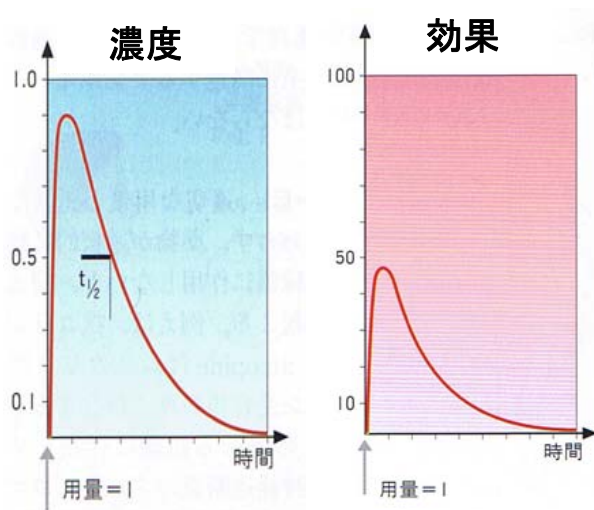
代謝酵素のアルコール脱水素酵素はエタノール濃度が低いときに既に飽和しているのので、濃度が上昇しても単位時間当たりに分解する量は僅かである。



- 濃度効果相関は双曲線関数に従うため、薬物効果と血漿濃度の経時変化は一致しない。



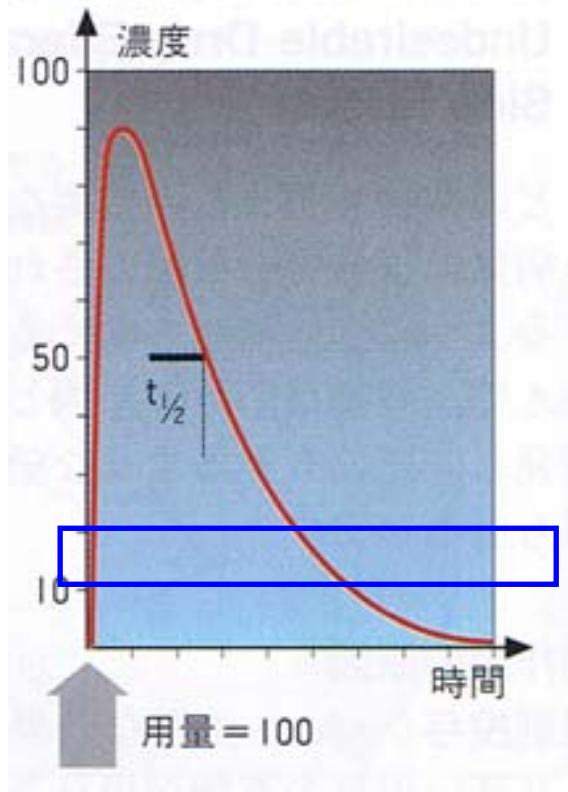
- 低濃度域(1倍量)**：血漿濃度と効果の経時変化は非常に似ている。
- 高濃度域(100倍量)**：効果の経時変化はプラトーになるため、血漿濃度と効果は一致しなくなる。



高濃度域における効果の持続性を利用する場合

- ・薬物作用の経時変化の濃度依存性は、効果のために**必要な用量より過剰投与**することで**薬物の作用持続を延長**すべきときに利用される。
- ・この方法は極量以上の用量でも中毒作用とは関係ない場合に実行できる。

例) 抗生物質 (**ペニシリン、バンコマイシン**など)



- ・感染症を治療するためには**薬物効果(最小阻止濃度)**を長時間持続させる必要がある。

←**最小阻止濃度**: ディスク法で測定される細菌が増殖しなくなる濃度。