

新薬開発は社会とともに【著者原稿】

東北大学医学部退職教授最終講義 平成 28 年 2 月 12 日、長陵会館記念ホール

The development of drugs is hand-in-hand with our society.

東北医学雑誌 128:9-11, 2016

柳澤 輝行 東北大学名誉教授

やなぎさわてるゆき、Teruyuki Yanagisawa, MD, PhD

略歴

昭和 25 年 9 月 27 日 新潟県北魚沼郡小出町(現魚沼市)に生まれる。

昭和 44 年 3 月 県立小千谷高校卒業

昭和 45 年 4 月 東北大学医学部医学進学課程入学

昭和 51 年 3 月 東北大学医学部卒業

昭和 55 年 3 月 東北大学大学院医学研究科博士課程修了

4 月 東北大学医学部助手(薬理学第二講座)

7 月 ペンシルベニア大学医学部生理学 PD Fellow

平成 2 年 8 月 東北大学医学部講師

平成 4 年 10 月 東北大学医学部助教授

平成 7 年 10 月 東北大学医学部教授

平成 9 年 4 月 生体機能制御学講座(分子薬理学分野)

平成 19 年 12 月 東北大学附属図書館医学分館長

平成 21 年 10 月 東北大学附属図書館副館長

平成 28 年 3 月 退職

平成 28 年 4 月 東北福祉大学健康科学部保健看護学科教授

受賞

昭和 58 年 1 月 東北大学医学部奨学賞銀賞受賞

平成 3 年 1 月 東北大学医学部奨学賞銀賞受賞

平成 16 年 3 月 上原記念生命科学財団奨学賞

新薬開発や治療に薬理学は不可欠です。「この国は命を救う国で、よい薬を生み出すよい国となってほしい。」と考えて、学生時代から44年間、薬理学を学び、研究し、教育してきました。3年生の時に故橋本虎六先生の講義を聞いて、質問しに行くうちに、そこがよい雰囲気だったため薬理学教室に入りびたりになりました。循環器系治療薬が勃興する時代に、世界的な教室で44年間ずっと活動してきました。薬物を創造することは未来につながる営みですが、現在の社会の要請に応じて新薬は開発されてきました。ですので、時代に先んじすぎると社会からは振り向いてはもらえないものです。

以下の薬物開発に自分たちは関与してきました。①カルシウム (Ca) 拮抗薬 [高血圧・狭心症治療薬、種々の平滑筋弛緩薬]^{1,2)}、②ニコランジル [硝酸薬+カリウム (K) チャネル開口薬のNKハイブリッド、狭心症治療薬、急性心不全治療薬]^{3,4)}、③新規経口強心薬のベスナリノン [Kチャネル遮断+ホスホジエステラーゼ (PDE) 3阻害のハイブリッド薬]⁵⁾、ピモベンダン [Ca感受性増強+PDE3阻害のハイブリッド薬]^{6,7)}、デノパミン [選択的 β_1 アドレナリン受容体部分作動薬]⁸⁾、④ β_3 アドレナリン受容体刺激薬 [抗肥満薬、過活動膀胱治療薬 (加えて冷え症治療薬の可能性もある)]⁹⁾、そして⑤オキシトシン¹⁰⁾や副甲状腺ホルモンの受容体¹¹⁾とそれらの関連薬などです。

ニコランジル (SG-75) の作用機序を追求することにより、Kチャネル開口薬の発見ができました。その契機となったのが、血液灌流心標本での実験でニコランジルを動脈内注射すると一過性の心室細動が生じたことでした (図1)。心室筋再分極の不揃いで標本内にリエントリが生じ細動に至るものです。この知見を基にした心室細動リスクを冠動脈疾患専門医に事あるごとにアピールすることができ、心事故の発生を予防できたと考えています。酸素不足の心臓を守り助ける有益な治療薬と認められ、アメリカを除く世界中で用いられています。注意深くなく不実な治験と結果的にその薬が使えない国の人々は不幸であります。

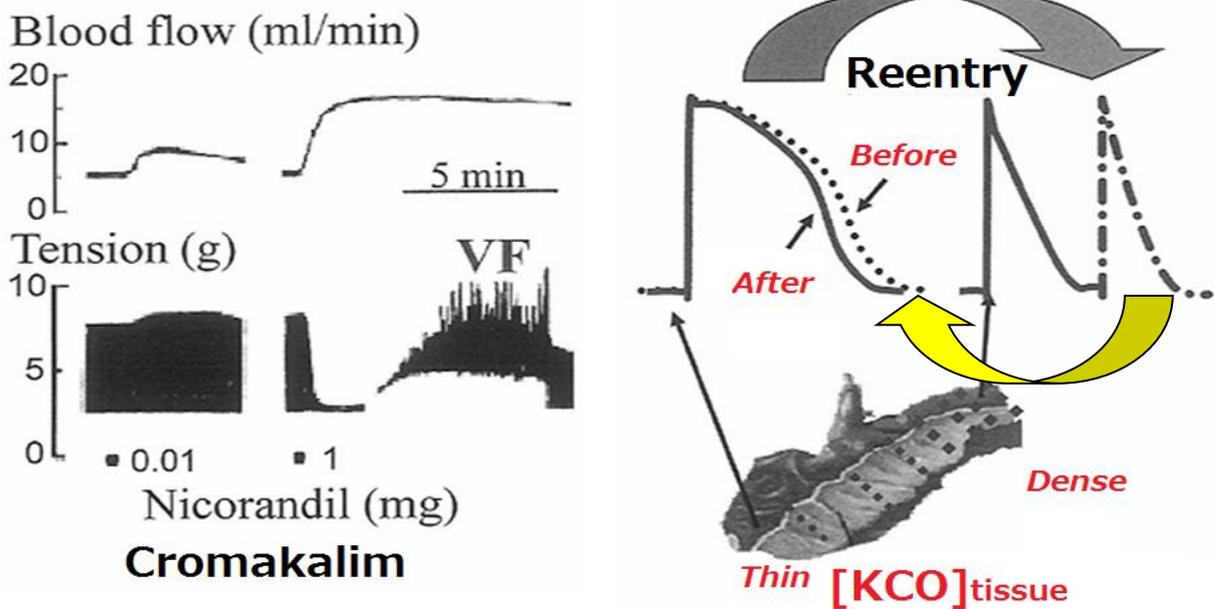


図 1. K_{ATP} チャンネル開口から見た虚血性不整脈

- a. ニコランジルやクロマカリムのような ATP 感受性カリウム (K_{ATP}) チャンネルは平滑筋の K_{ATP} チャンネルを開き、過分極弛緩連関で冠血流量を増加させる。 K_{ATP} チャンネル開口薬 (KCO) の冠動脈内中により、冠血流量は増加し、用量を増すと心筋の K_{ATP} チャンネルが開き、活動電位持続時間を短縮させ、 Ca^{2+} 流入量が減少し、心筋収縮力が低下する。超高用量になると可逆性の心室細動 (VF) が生じる。
- b. b. KCO の心筋内濃度 ($[KCO]_{tissue}$) の不揃いで、再分極の不揃いが生じて、リエントリーの機序で心室頻拍、心室細動が生じると考えられる。

心不全の治療薬としてジギタリスに代わる新規強心薬の研究に没頭したのは三十代の時でした。上の薬物開発がある程度成功し、臨床の場面に登場してきたのは 1980 年代末でした。しかしながら、「たしかに心不全の症状は軽くなり QOL は向上し患者は大いに歓迎するが、残念ながら延命効果がない」「PDE3 阻害薬などの強心薬はやせ馬に鞭打つ悪い治療薬である」などと臨床医からは不評で、一部を除いて顧みられなくなりました。ところが現在では、超高齢の慢性心不全患者数が爆発的に増加して社会と臨床医の

意識が変化してきています。新規経口強心薬のニーズが高まり、その上に検査法などが進歩して患者状態や病状の趨勢の把握が簡便化、適切化してきた中で、かつては評価の低かった薬物が見直されています。心不全の増悪には種々の因子が関与しているので、患者に合わせた個別治療にはバイオマーカーを用いることができます。たとえば、sST2: soluble ST2 (心臓リモデリングを反映する炎症ストレス; encoded by the IL1RL1 gene)、hs-cTnT: high-sensitivity cardiac troponin T (心筋壊死)、NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (心筋伸展負荷)などです¹²⁾。でも、われわれが開発した当時の新強心薬はもはや新薬とは言えませんので、自分としては30年以上も待たされた感があります¹³⁾。

当分野で進行中のものでは、アジドチミジン (AZT) 誘発ミトコンドリア機能障害やミトコンドリア関連心筋・神経傷害 (副作用) の分子細胞機序の研究¹⁴⁾をもとに、ミトコンドリア病の新規治療薬の **mitochonic acid (MA)-5** が治験に入ろうとし¹⁵⁾、一次繊毛の短縮と細胞周期制御に関わる分子機序の研究に基づき、細胞分化・分裂調節の新薬も視野に入ってきています¹⁶⁾。これらの進歩を原著論文ばかりでなくだれもがダウンロードできて読める東北大学機関リポジトリ **TOUR** でも発信しています¹⁷⁾。治療薬は社会とともに進歩してゆきます。世界中の患者さんの治療に、そして社会の皆さんに我々薬理学者の知見を活用してもらいたいものです。

最後に、勉強や研究はやっている間におもしろくなってくるので、おもしろくなるまで精一杯やって、さらに頭がしびれるくらい考えて下さい。一方、世代が違う教育者は若者におもねることなく、例えば、試験問題を英語にするなど若者に負荷をかけ鼓舞することを希望します。

文献

- 1) Endoh M., Yanagisawa., Taira N. (1978) Effects of calcium-antagonistic coronary vasodilators, nifedipine and verapamil, on ventricular automaticity of the dog. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **302**, 235-238.

- 2) 柳澤輝行, 増宮晴子, 渡邊春男 (2006) Ca拮抗薬: 電位依存性 Ca²⁺チャネルの分子薬理学 Ca拮抗薬の差異化. in 『新目で見える循環器病シリーズ 21 循環器病の薬物療法』 斎藤宗靖 (編) メジカルビュー社, 東京 2006. pp.188-199. 参考サイト: <http://hdl.handle.net/10097/40208>
- 3) Yanagisawa T., Satoh K. et al. (1979) Circumstantial evidence for increased potassium conductance of membrane of cardiac muscle by 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75). *Jpn. J. Pharmacol.*, **29**, 687-694.
- 4) Yanagisawa T., Taira N. (1980) Effect of 2-nicotinamidethyl nitrate (SG-75) on the membrane potential of left atrial muscle fibres of the dog: Increase in potassium conductance. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **312**, 69-76.
- 5) Yanagisawa T., Endoh M., Taira N. (1984) Involvement of cyclic AMP in the positive inotropic effect of OPC-8212, a new cardiotonic agent, on the canine ventricular muscle. *Jpn. J. Pharmacol.*, **36**, 379-388.
- 6) Endoh M., Yanagisawa T., Morita T. et al. (1985) Differential effects of sulmazole (AR-L 115 BS) on contractile force and cyclic AMP levels in canine ventricular muscles: Comparison with MDL 17,043. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **234**, 267-273.
- 7) 柳澤輝行 (2009) ハイブリッド薬ピモベンダンの薬理学. 臨床医のための循環器診療 11, 36-42. 参考サイト: <http://hdl.handle.net/10097/40206>
- 8) Yokoyama H., Yanagisawa T., Taira N. (1988) Details of mode and mechanism of action of denopamine, a new orally active cardiotonic agent with affinity for β 1-receptors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **12**, 323-331.
- 9) Yanagisawa, T., Sato T., Yamada, H. et al. (2000) Selectivity and potency of agonists for the three subtypes of cloned human beta-adrenoceptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Tohoku J. Exp. Med.*, **192**, 181-193. 参考サイト: <http://hdl.handle.net/10097/52676>
- 10) Takayanagi Y., Yoshida M., Bielsky I.F. et al. (2005) Pervasive social deficits, but

normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 16096-16101. 参考サイト : <http://hdl.handle.net/10097/6431>

- 11) Saito M., Sugai M., Katsushima Y. et al. (2005) Increase in cell-surface localization of parathyroid hormone receptor by cytoskeletal protein 4.1G. *Biochem. J.*, **392**, 75-81.
- 12) Pascual-Figal D.A., Manzano-Fernández S., Boronat M. et al. (2011) Soluble ST2, high-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, **13**, 718-725.
- 13) 柳澤輝行 (2016) 薬理的視点からみた各種強心薬の特徴. in 『強心薬のさじ加減』 北風政史 (監修), 中外医学社, 東京, pp. 73-84. 参考サイト : <http://id.nii.ac.jp/1330/00000487/>
- 14) Sato, T., Neschadim, A., Lavie, A. et al. (2013) The engineered thymidylate kinase (TMPK)/AZT enzyme-prodrug axis offers efficient bystander cell killing for suicide gene therapy of cancer. *PLoS ONE*, **8**, art. no. e78711.
- 15) Suzuki T., Yamaguchi H., Kikusato M. et al. (2015) Mitochonic Acid 5 (MA-5), a derivative of the plant hormone indole-3-acetic acid, improves survival of fibroblasts from patients with mitochondrial diseases. *Tohoku J. Exp. Med.*, **236**, 225-232.
- 16) Yeh C., Li A., Chuang J.-Z., Saito M. et al. (2013) IGF-1 Activates a cilium-localized noncanonical G β γ signaling pathway that regulates cell-cycle progression. *Develop. Cell*, **26**, 358-368.
- 17) 本最終講義内容「新薬開発は社会とともに」の参考サイト : <http://hdl.handle.net/10097/62970>