

第341回秋桜会 科学的医療を薬理学からも

20190417 (水) 東北福祉大学 柳澤輝行

東北大学名誉教授 (薬理学)

まがいものの代替医療などではなく

- 新薬開発と死亡原因の変化
- ニコランジル (SG-75、シグマート®) の開発
 - カリウムチャネル開口薬の発見 (1979年)
- 心不全と経口強心薬そして臨床適用<ピモベンダン>
 - 個別治療にはバイオマーカーを
- 現在の東北大学・医・分子薬理学分野の活動
 - ミトコンドリア病治療薬から心不全治療薬へ
- 最後に一学生こそ財産であり未来の希望



東北福祉大学
TOHOKU FUKUSHI UNIVERSITY



東北大学

自己紹介

柳澤輝行

1950年新潟県魚沼市（旧小出町）に生まれ、1970年東北大学医学部入学。1995年同教授、2016年同退職。

専門：循環器・神経系：イオンチャネル、受容体、情報伝達
新薬開発（カルシウム拮抗薬[狭心症治療薬、高血圧治療薬]、
ニコランジル[狭心症治療薬、急性心不全治療薬]、強心薬ピ
モベンダン、 β_3 アドレナリン受容体刺激薬[過活動膀胱治療
薬、抗肥満薬]）

休み時間の薬物治療学 講談社（2009）

新薬理学入門（3版） 南山堂（2008）

イラストレイテッド薬理学 丸善出版（2016）

東北大学・東北福祉大学機関リポジトリ

自己紹介

柳澤輝行

新薬開発（カルシウム拮抗薬[狭心症治療薬、
高血圧治療薬]、

ニコランジル[狭心症・急性心不全治療薬]

強心薬ピモベンダン（アカルディ）、

β 3アドレナリン受容体刺激薬[過活動膀胱治療薬、
抗肥満薬]）

新薬理学入門

改訂3版

東北大学大学院教授 柳澤輝行 編著
東北大学大学院教授 谷内一彦
尚絅学院大学大学院教授 布木和夫 著
東北大学大学院准教授 助川 淳

休み時間の 薬物治療学

1テーマ10分



柳澤輝行 藤下まり子
Teruaki Yanagisawa Mariko Fujishiro

薬の作用機序や治療機序を踏まえた
薬物治療の基本が身につく
たかが10分、されど10分。

練習問題付きで、理解が深まります！

医研社



Walters Kluwer

リップンコット シリーズ イラストレイテッド 薬理学

[原書6版]

Lippincott
Illustrated
Reviews

Pharmacology

Sixth Edition

Series Editor:
Richard A. Harvey

Karen Whalen,
Richard Finkel,
Thomas A. Panavellil

監訳
柳澤輝行 / 丸山 敬

青山 晃治	清水 孝洋
有賀 純	平 英一
安西 尚彦	武田 泰生
池田 龍二	田中 秀和
石井 邦明	中野 大介
石井 邦雄	西尾 正洋
今井由美子	西山 成
岩本 隆宏	林 啓太郎
牛首 文隆	東 洋一郎
大内 基司	前山 一隆
河上 良	丸山 敬
高多紗斗美	三輪 聡一
栗原 康一	鶴山 俊彦
眞林なごみ	谷内 一彦
齊藤 寿康	柳澤 輝行
坂本 隆司	山下 直美
櫻井 隆	吉岡 充弘

丸善出版

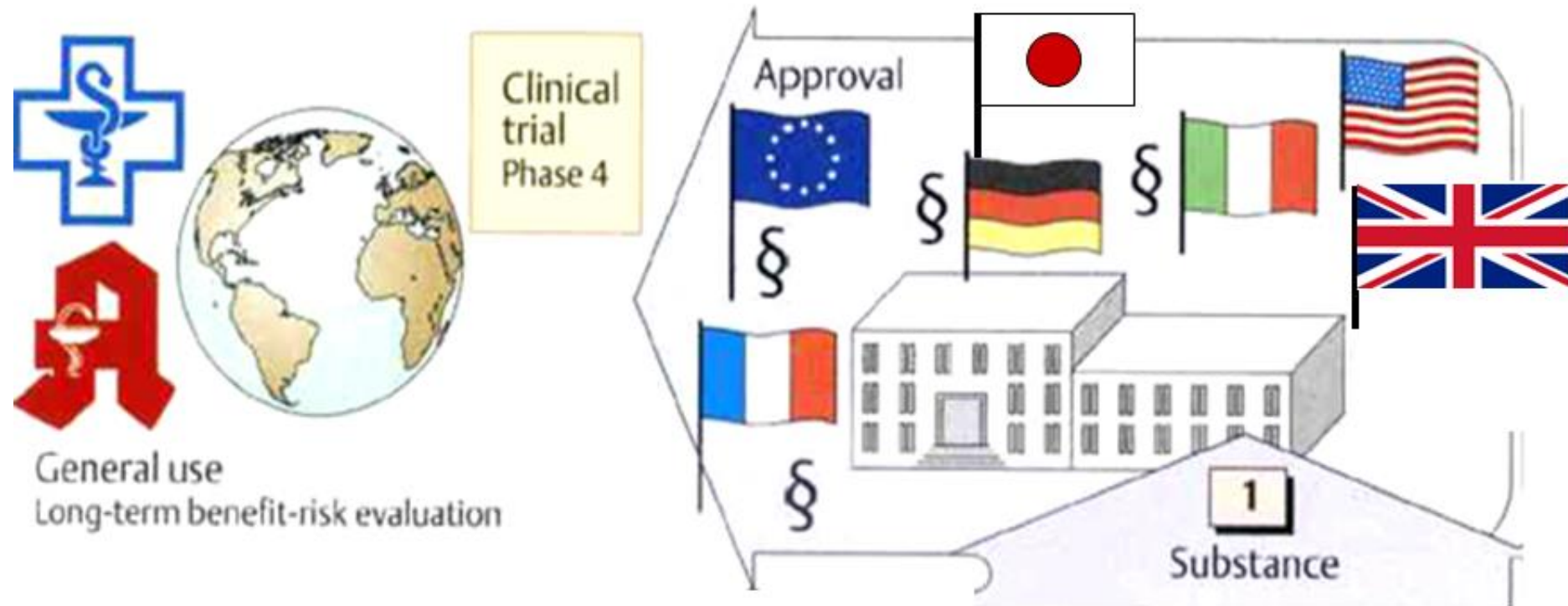
薬理学とは pharmac + -ology

病気の治療、予防、または診断に用いられる薬についての正しい知識を与える学問である。

医学に基づいて、薬の生体に対する作用（薬力学、どうする？）と生体の薬に対する作用（薬物動態学、どうなる？）の両者を研究・教育する。

<http://www.pharmacology.med.tohoku.ac.jp>

新薬開発力のある国はわずか！



新薬の開発においては、医学や薬学だけでなく理学、工学など幅広い分野の技術が必要で、しかもゲノムやITなど最先端で高度な知識・技術が求められる。こうした技術力を備えている国は世界でも10カ国にも満たない。日本はそれらの国々の中でもトップクラスの技術を持つ国として、世界中で認められるような新薬を開発している。日本で開発されたくすりは、欧米をはじめ多くの国々でも発売され、世界中の患者さんの治療に使われている。

新薬の創出力

じつは日本は世界第3位です。
新薬の開発力。



医療の進化を支える、新薬開発をこれからもがんばります。

医療の進化は日進月歩。内視鏡手術など医療技術の発展とともに人々の健康に貢献してきたのが革新的な新薬の開発です。そんな新薬の開発は、医学、薬学はもちろん幅広い知識と技術をもった人材とそれを活かす環境が必要です。だからこそ、新しくすりを開発できる国は世界でも限られています。日本はその新薬の開発国として、アメリカ、スイスに次いで世界第3位。かつての新薬大国ドイツやイギリスを超え、もちろんアジアではNo.1。新薬の開発力がこれからの日本を元気にしていきます。

日本の新薬開発力は世界第3位!

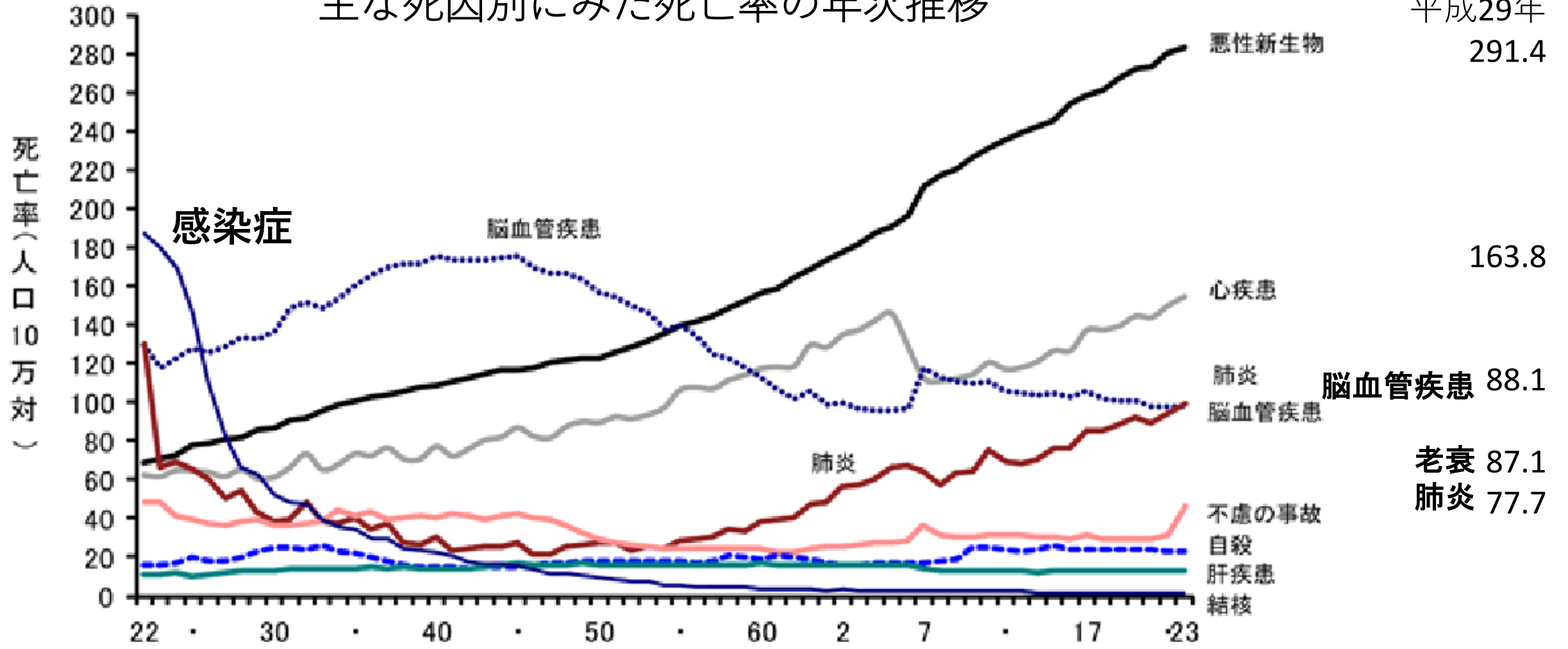


2010年世界売上
上位100品目の新薬開発品目数

1位：アメリカ	44品目
2位：スイス	16品目
3位：日本	13品目
4位：イギリス	9品目
5位：フランス	5品目

出典：Pharmaprojects、
©2013 IMS Health. IMS World Reviewを
もとに医薬産業政策研究所にて作成(転写・複製禁止)

主な死因別にみた死亡率の年次推移



昭和・年

平成・年

注:1) ()内の数字は死因順位を示す。

2) 女の9位は「大動脈瘤及び解離」で死亡数は7385、死亡率は11.4である。

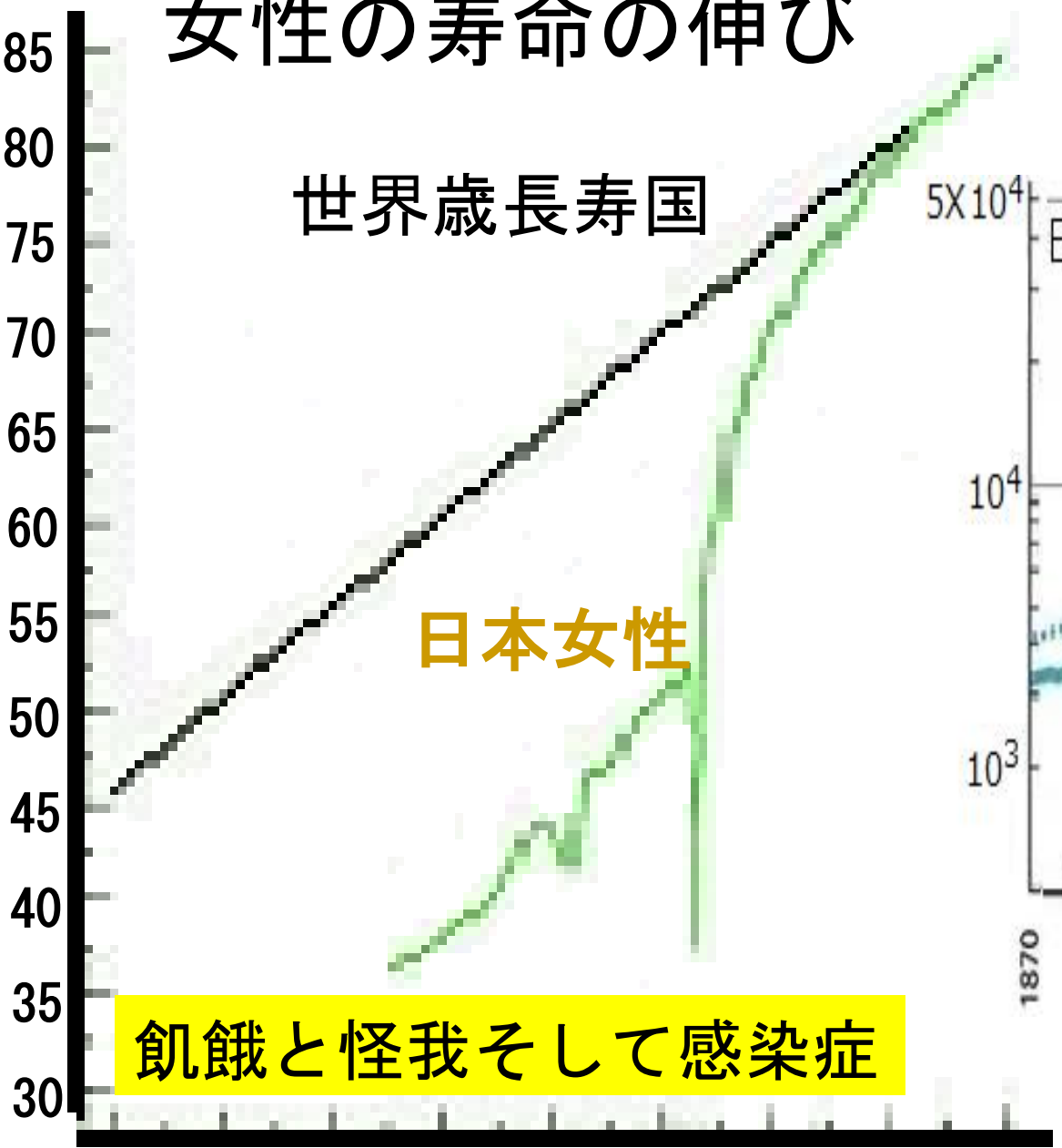
3) 女の10位は「糖尿病」で死亡数は6915、死亡率は10.7である。

4) 「結核」は死亡数が2162、死亡率は1.7で第25位となっている。

5) 「熱中症」は死亡数が942、死亡率は0.7である。

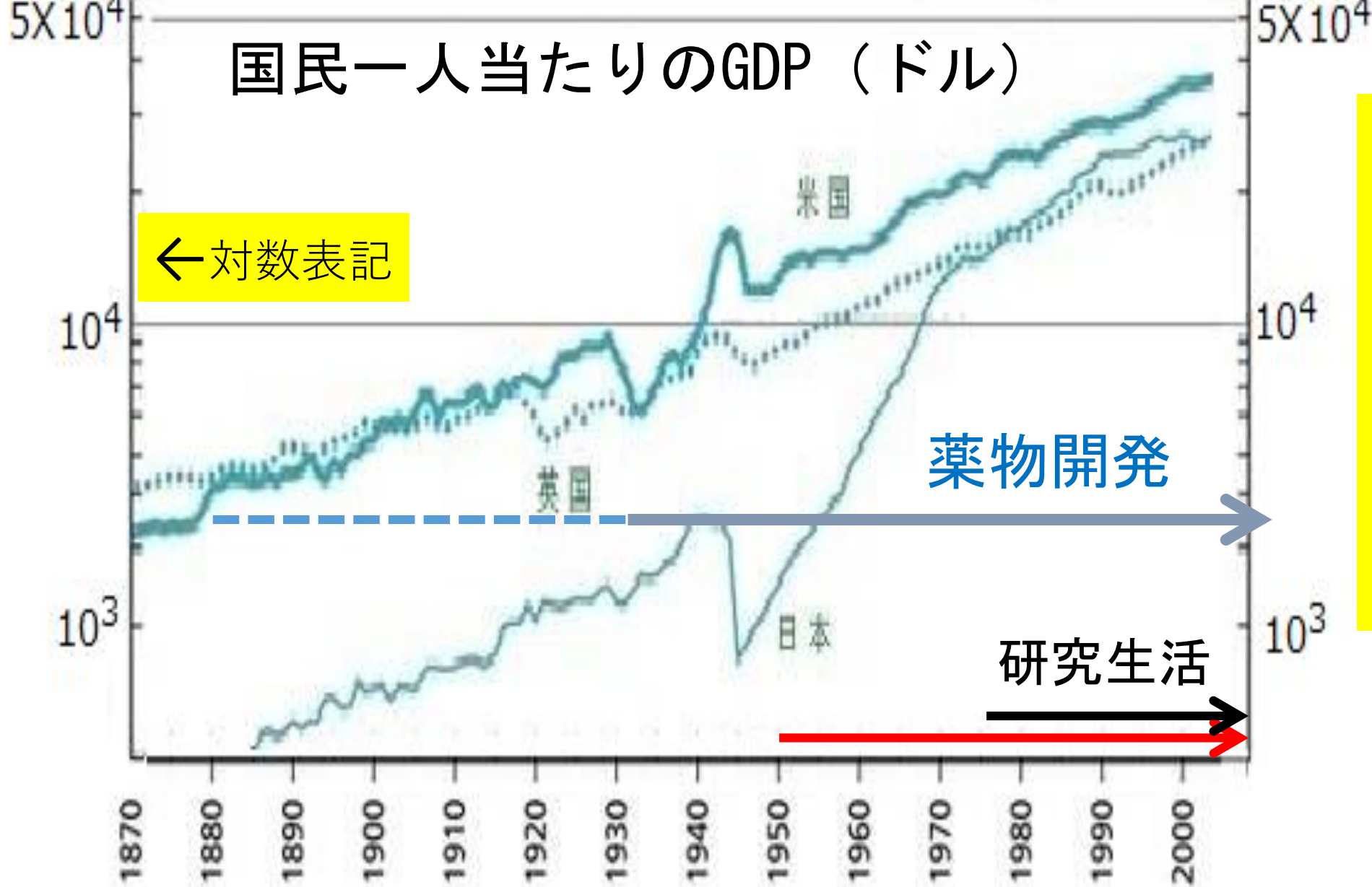
女性の寿命の伸び

歳
平均
寿
命



1840 60 80 1900 20 40 60 80 2000 年

国民一人当たりのGDP（ドル）



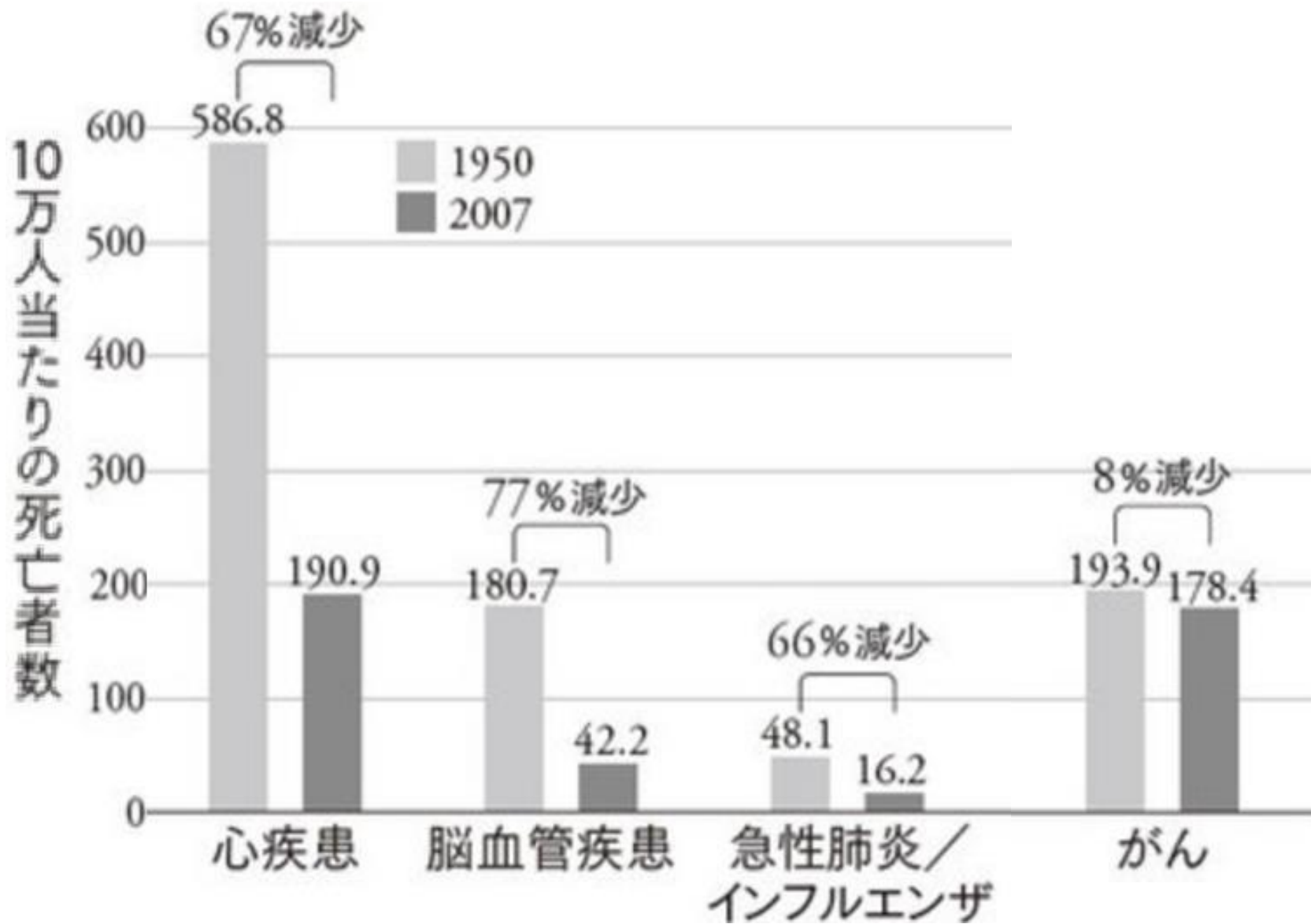
現在用いられている医薬品の95%は最近の80年間で開発された。

1870~2003年の日・英・米の1人あたりGDPの推移(縦軸は対数目盛)

(出所:世界銀行など)

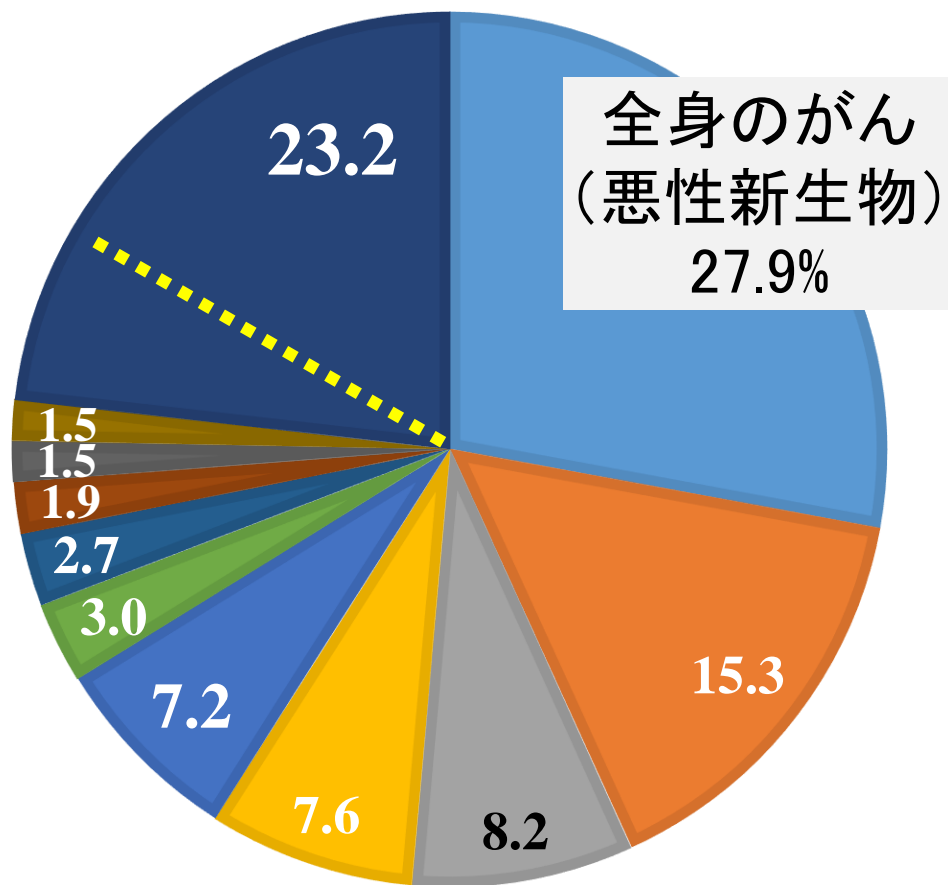
米国における死因の比率の変化

『ジエンド・オブ・イルネス』より 2000年時点の米国標準人口に年齢調整済み



日本人の死因 (平成29年、死亡数は 134万397 人)

肺がん
7.4万人



- 悪性新生物<腫瘍>
- 心疾患
- 脳血管疾患
- 老衰
- 肺炎
- 不慮の事故
- 誤嚥性肺炎
- 腎不全
- 自殺
- 血管性等の認知症
- その他

肺炎
9.9%

生活習慣の関与

- 11) 大動脈瘤及び解離 19 126 (人)
- 12) 間質性肺疾患 18 549
- 13) 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 18 523
- 14) アルツハイマー病 17 238
- 15) 肝疾患 17 018

腎臓 = ネフロン + 血管網

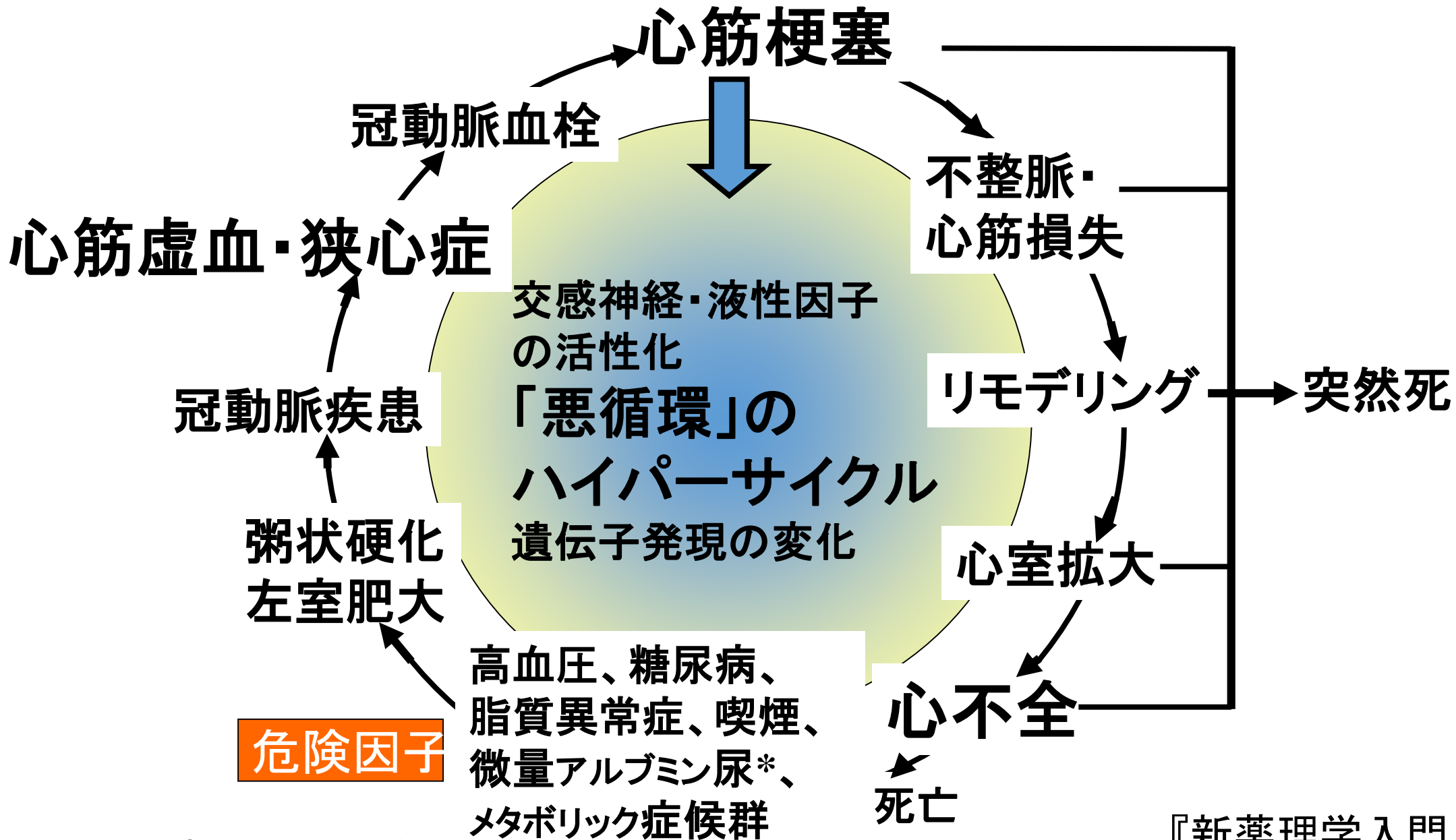
認知症と腎不全の半分を加えて

心血管系疾患死 = 28%

秋桜会 科学的医療を薬理学からも

- 新薬開発と死亡原因の変化
- ニコランジル (SG-75、シグマート®) の開発
 - カリウムチャネル開口薬の発見 (1979年)
- 心不全と経口強心薬そして臨床適用<ピモベンダン>
 - 個別治療にはバイオマーカーを
- 現在の東北大学・医・分子薬理学分野の活動
 - ミトコンドリア病治療薬から心不全治療薬へ
- 最後に一学生こそ財産であり未来の希望

心血管疾患の連続性



*: 慢性腎臓病CKD、心腎連関

ニコランジル (SG-75、シグマート®) の開発

- 東北大学医学部薬理学教室の伝統の下で
- カリウムチャンネル開口薬のセレンディピティ的発見

兄は
龍五、
甥が
龍太郎



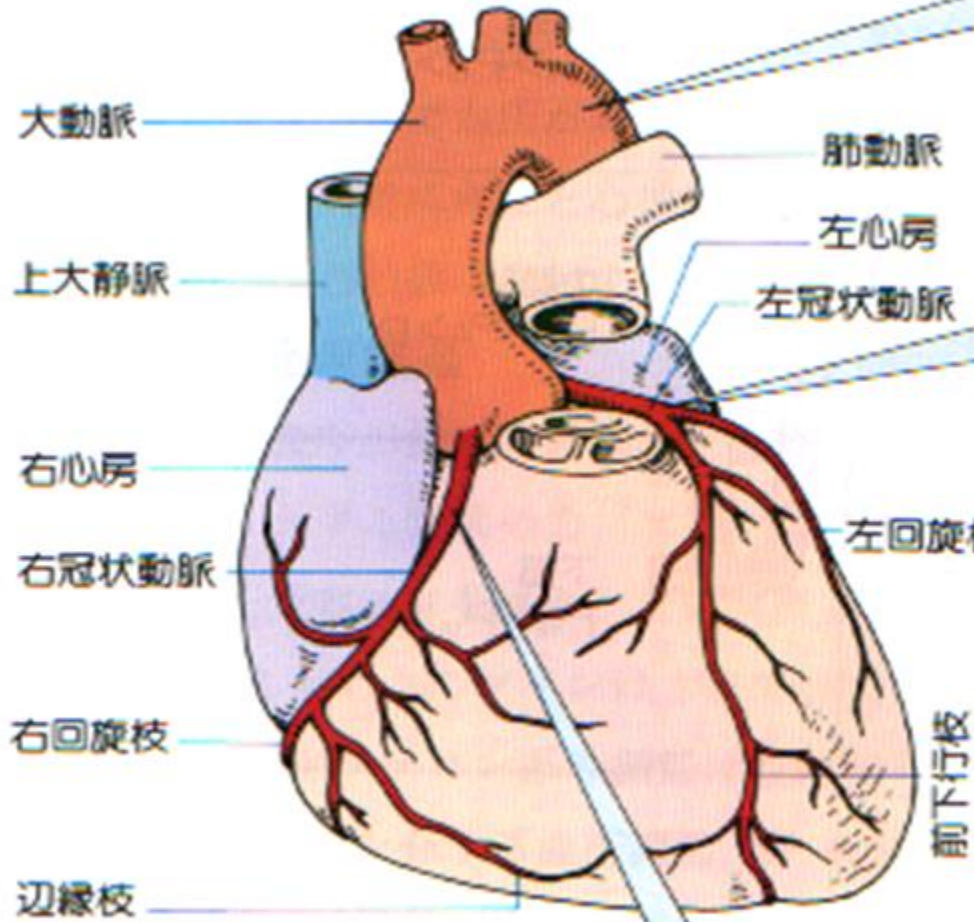
橋本虎六 1911.3.2
1990.3.14



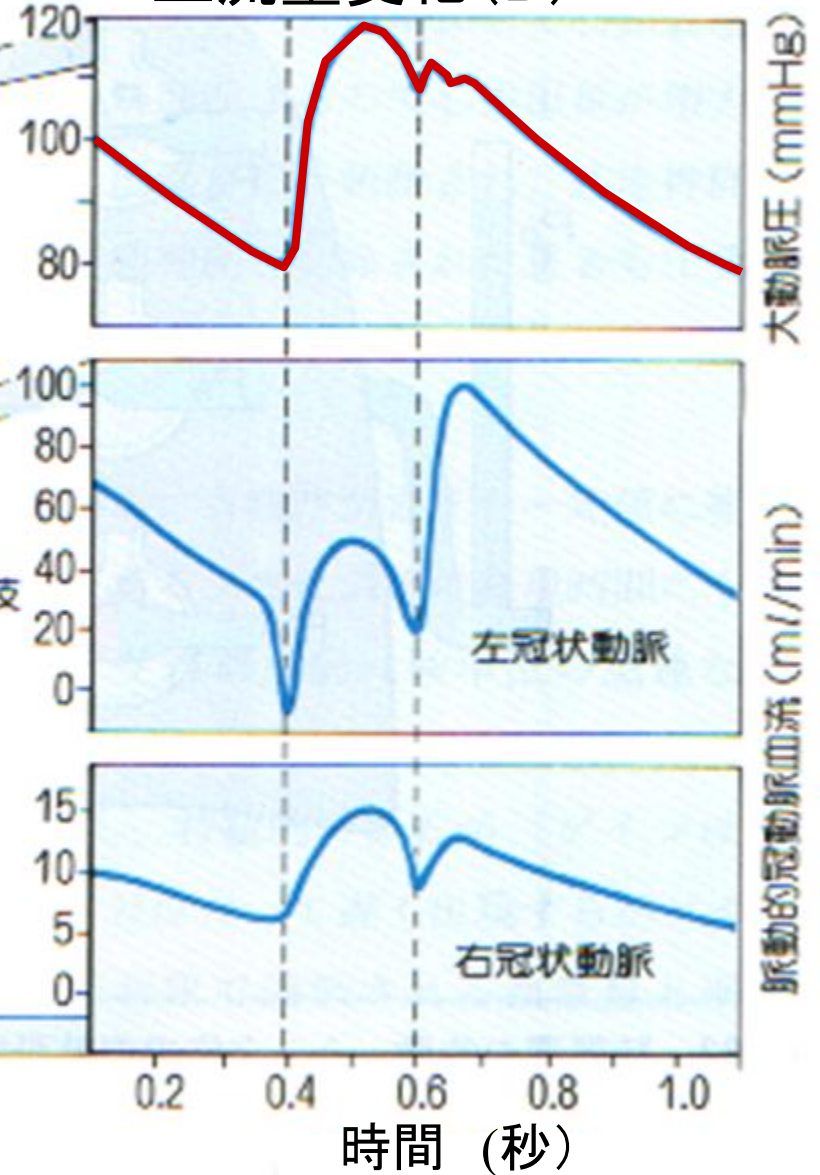
平 則夫 1931.11.14



冠動脈の分岐(A)



血流量変化(B)



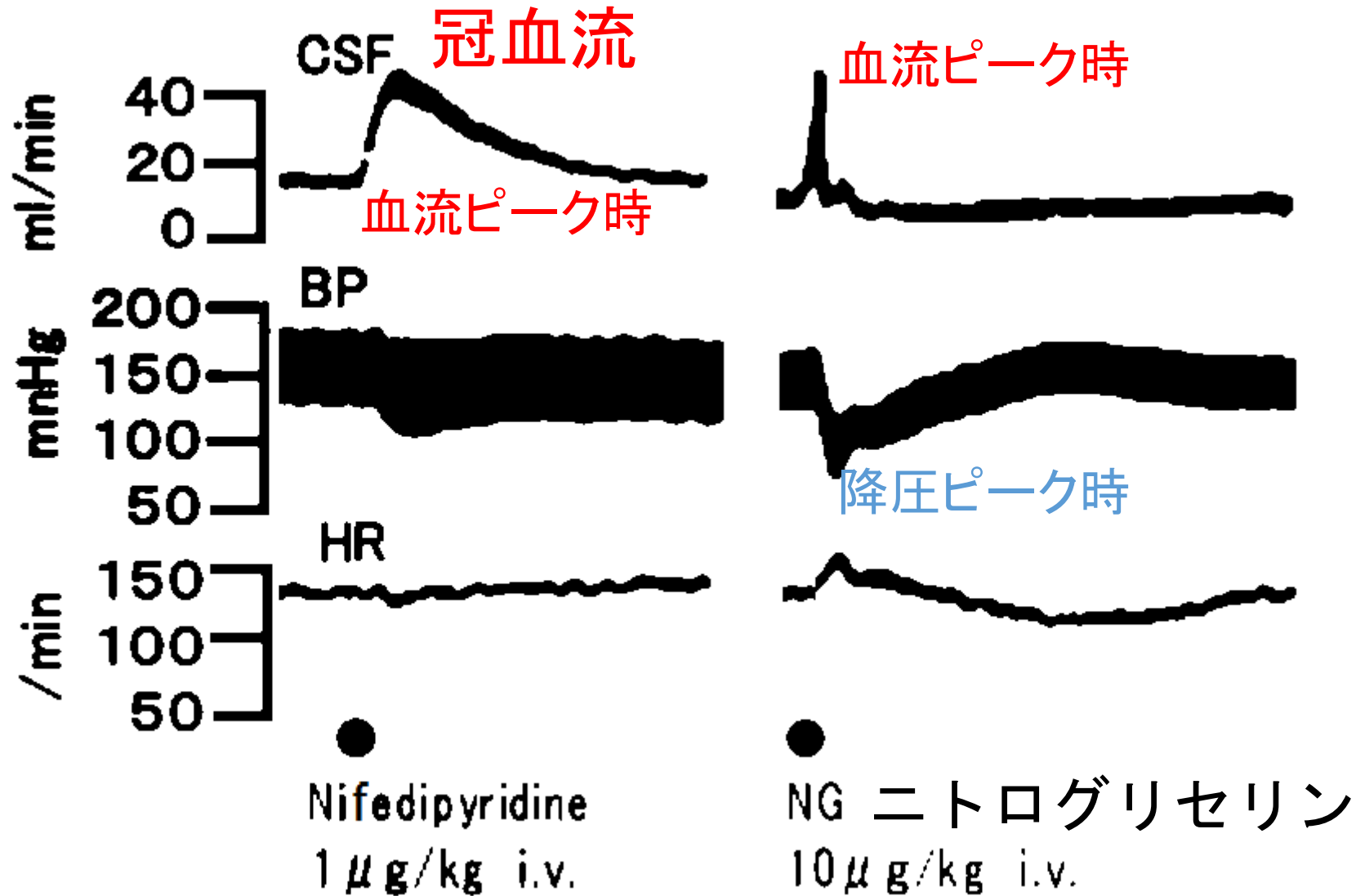
心周期中に冠動脈の血流は変化する。
2本の点線の間は心室の拍出期で、
大動脈圧は高いが、左心室の内圧がさらに高いために左冠状動脈の血流は減少している。
(図15-30, 大地陸男:生理学テキスト)

安静時の心拍出量の分布と酸素消費

Organs	Blood flow (mL/min)			O ₂ consumption	
	(/100g)	(Whole)	(%)	(mL/min)	(%)
Brain	57	750	15	46	20
Heart	70	200	4	27	11
Liver	95	1,350	27	33	14
Kidney	420	1,200	24	16	7
Sk. muscle	3	850	16	70	30
Skin	7	350	7	5	2
Others		400	7	36	16
Total		5,100	100	233	100

心組織の酸素分圧は極めて低く、比較的低酸素状態にある。
K_{ATP} チャンネルが開きやすく、Kチャンネル開口薬の効果が出やすい。

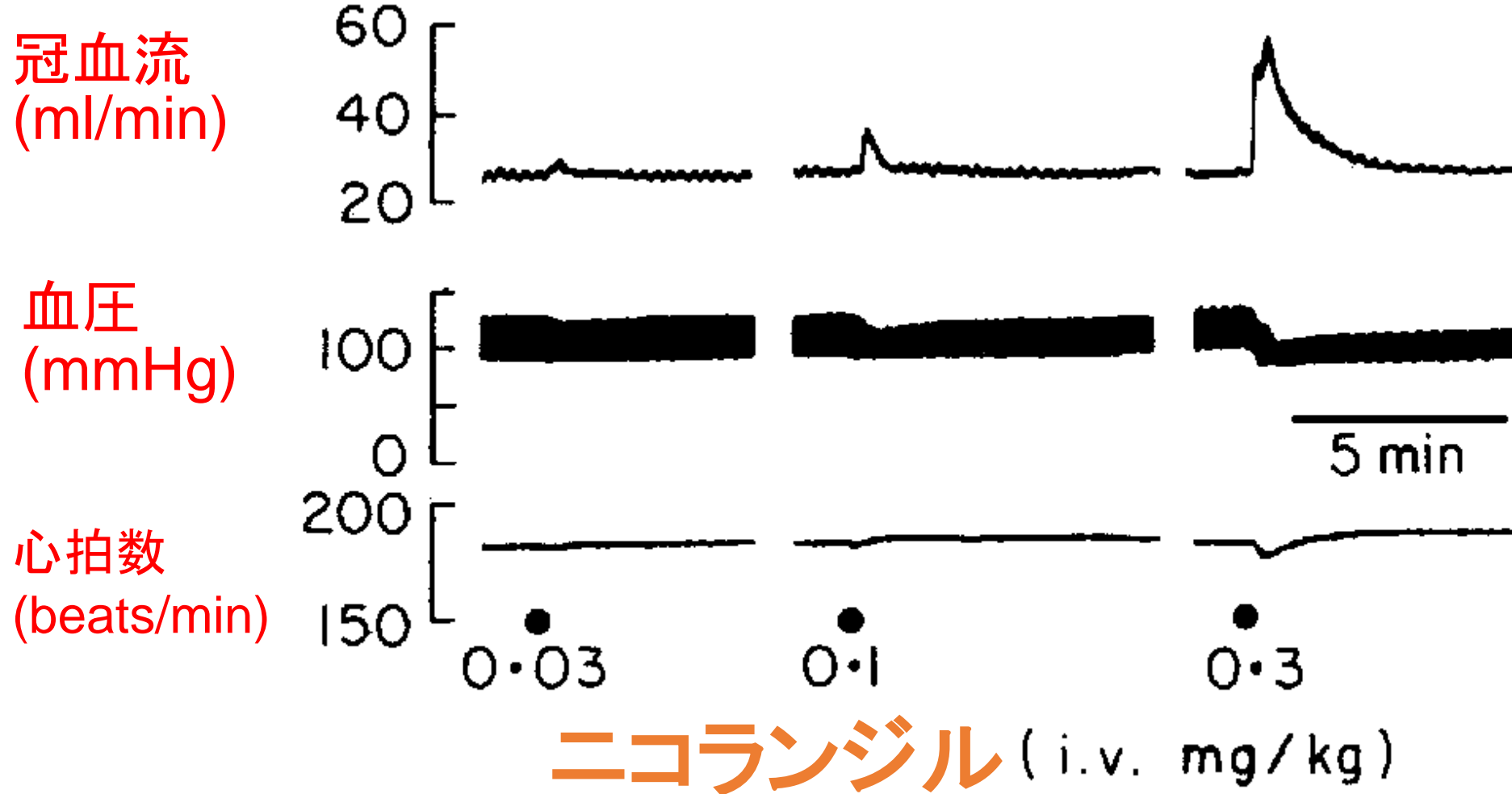
橋本虎六先生、ニフェジピン 1968年



冠動脈抵抗 Coronary resistance

	ニフェジピン	ニトログリセリン	
血流 (電流 I)	血流ピーク時	血流ピーク時	降圧ピーク時
15ml/min	50ml/min	50ml/min	15ml/min
平均血圧 (電圧 V)			
150mmHg	130mmHg	150mmHg	100mmHg
抵抗 (R=V/I)			
150/15=10		150/50=3.0	
130/50=2.6		100/15=6.7	
	(約1/4)		

ニコランジルによる冠血流量の増加作用



Modified from Taira N et al. Clin Exp Pharmacol Physiol 1979; 6:301-316.

i. v.: intravenous injection

ニコランジル (SG-75) : 冠動脈抵抗 ↓ ↓

	Basal value	Value after SG-75*
Coronary sinus outflow (ml/min)	21.6 (3.0)	40.4 (5.0)†
Mean blood pressure (mmHg)	89 (6)	53 (8)†
Coronary resistance (mmHg min/ml)	4.5 (0.8)	1.5 (0.4)†
Coronary a.v. O ₂ difference (vol.%)	12.1 (0.04)	6.9 (0.9)†
Myocardial O ₂ consumption (ml/min per 100 g)	4.1 (0.7)	4.4 (0.8)
Heart rate (beats/min)	180 (15)	170 (3)†
AV Conduction time (ms)	100 (2)	98 (1)

† : P < 0.05, SEM in parentheses, n=5.

a.v.: arterio-venous; AV: atrioventricular

Taira N, Satoh K, Yanagisawa T et al. Clin Exp Pharmacol Physiol 1979;6:301-16.

ニコランジル (SG-75) : 冠動脈抵抗 ↓ ↓

Coronary resistance 4.5 → 1.5

全身動脈抵抗: -40%

	Value before	Value after SG-75*
Coronary sinus outflow (ml/min)	21.6 (3.0)	40.4 (5.0)†
Mean blood pressure (mmHg)	89 (6)	53 (8)†
Coronary resistance (mmHg min/ml)	4.5 (0.8)	1.5 (0.4)†
Coronary a.v. O ₂ difference (vol.%)	12.1 (0.04)	6.9 (0.9)†
Myocardial O ₂ consumption (ml/min per 100 g)	4.1 (0.7)	4.4 (0.8)
Heart rate (beats/min)	180 (15)	170 (3)†
AV Conduction time (ms)	100 (2)	98 (1)

† : P < 0.05, SEM in parentheses, n=5.

a.v.: arterio-venous; AV: atrioventricular

Taira N, Satoh K, Yanagisawa T et al. Clin Exp Pharmacol Physiol 1979;6:301-16.

「越後三山、冬茜」



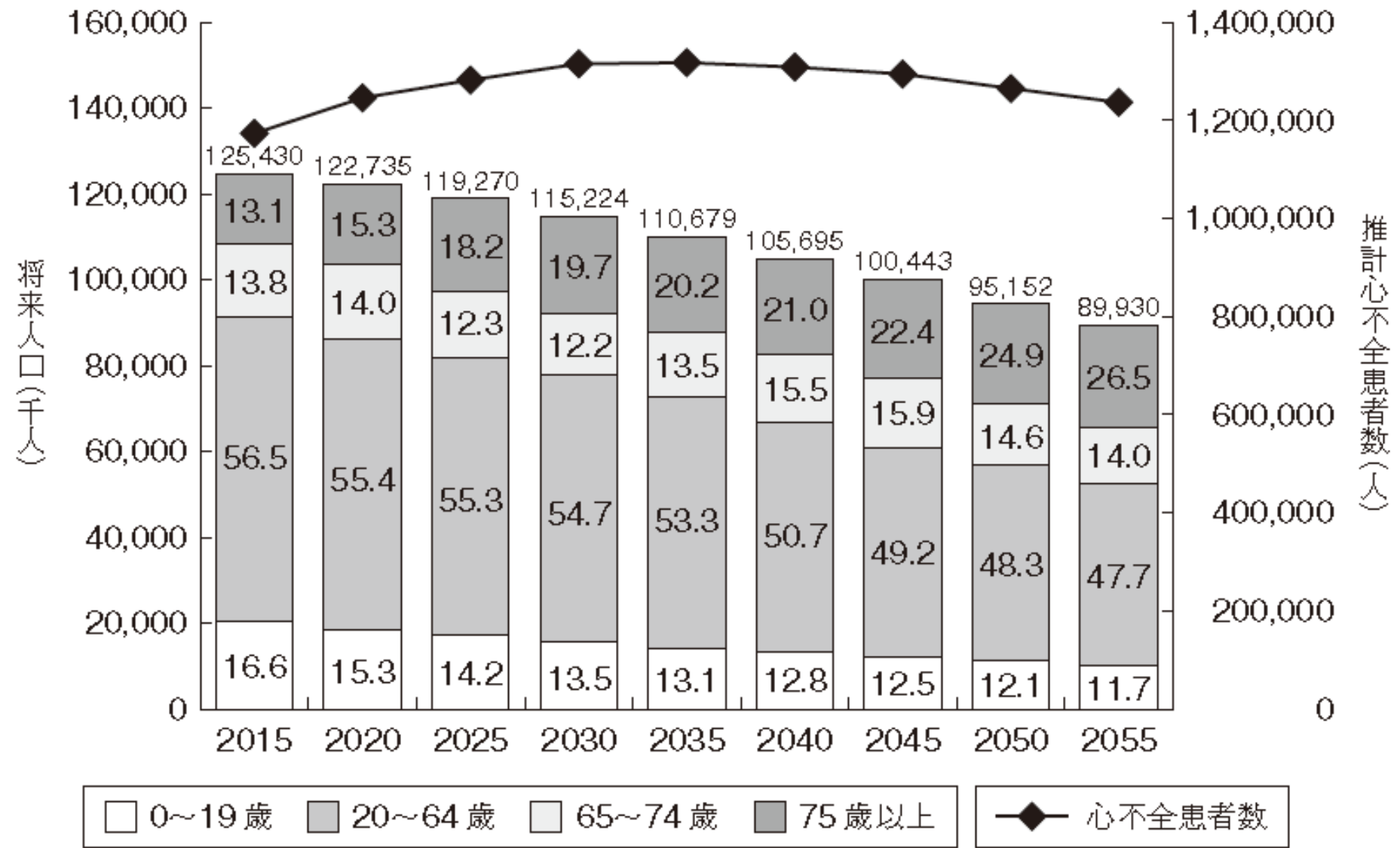
↑
只見線の鉄橋

← 小出駅前
「大五商店」
衣料品、布団

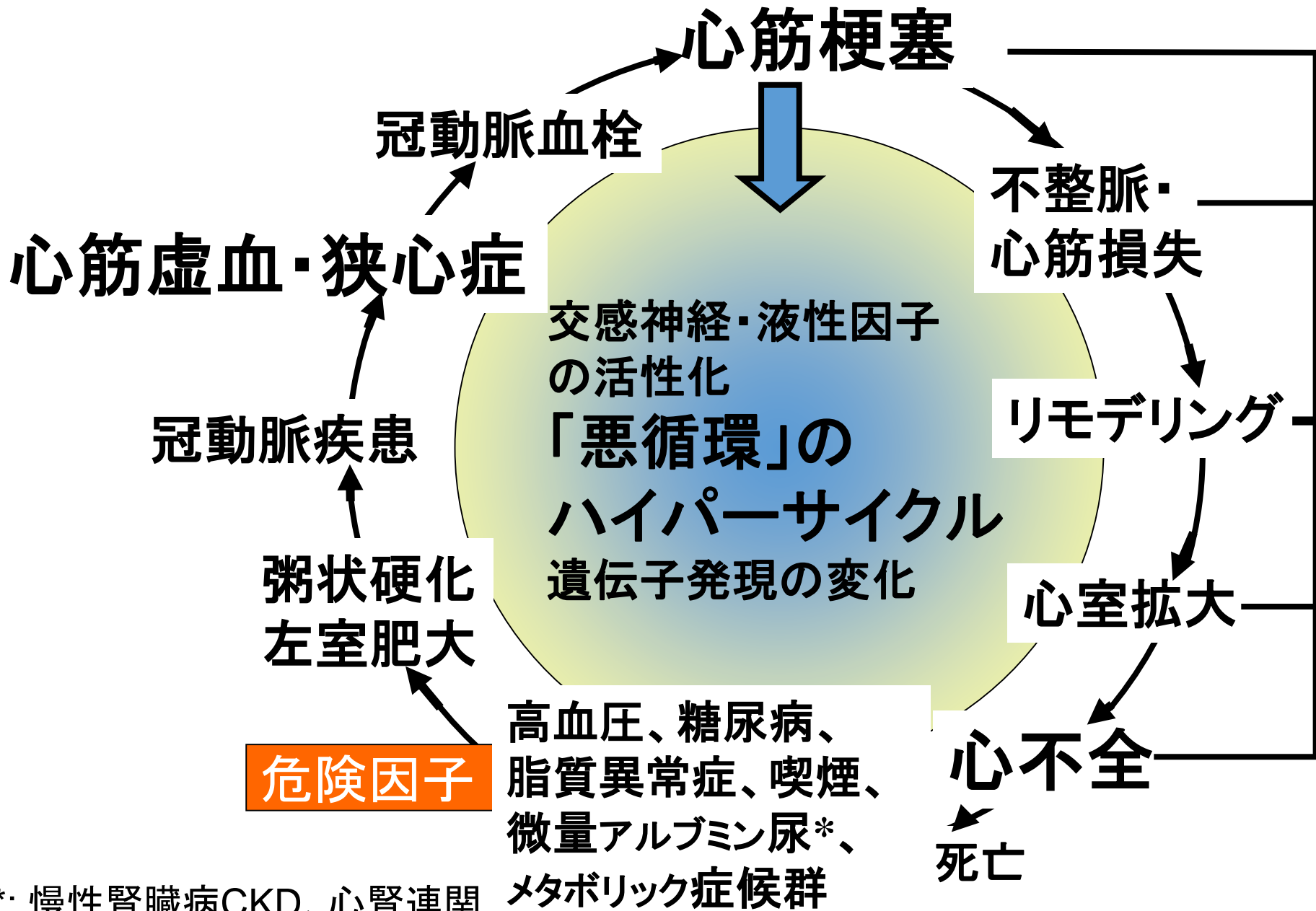
秋桜会 科学的医療を薬理学からも

- 新薬開発と死亡原因の変化
- ニコランジル (SG-75、シグマート®) の開発
 - カリウムチャネル開口薬の発見 (1979年)
- 心不全と経口強心薬そして臨床適用<ピモベンダン>
 - 個別治療にはバイオマーカーを
- 現在の東北大学・医・分子薬理学分野の活動
 - ミトコンドリア病治療薬から心不全治療薬へ
- 最後に一学生こそ財産であり未来の希望

人口、年齢構造と心不全患者数の将来推計 (2015～2055年)



心血管疾患の連続性



合併症	(%)
高血圧	74.3
糖尿病	23.3
心房細動	31.0
CKD	47.3
心室頻拍	6.8

基礎心疾患	
虚血性	47.1
高血圧性	9.9
弁膜症	23.8
その他	19.2

(CHART-2 Circ J. 2011;75:823-33.)

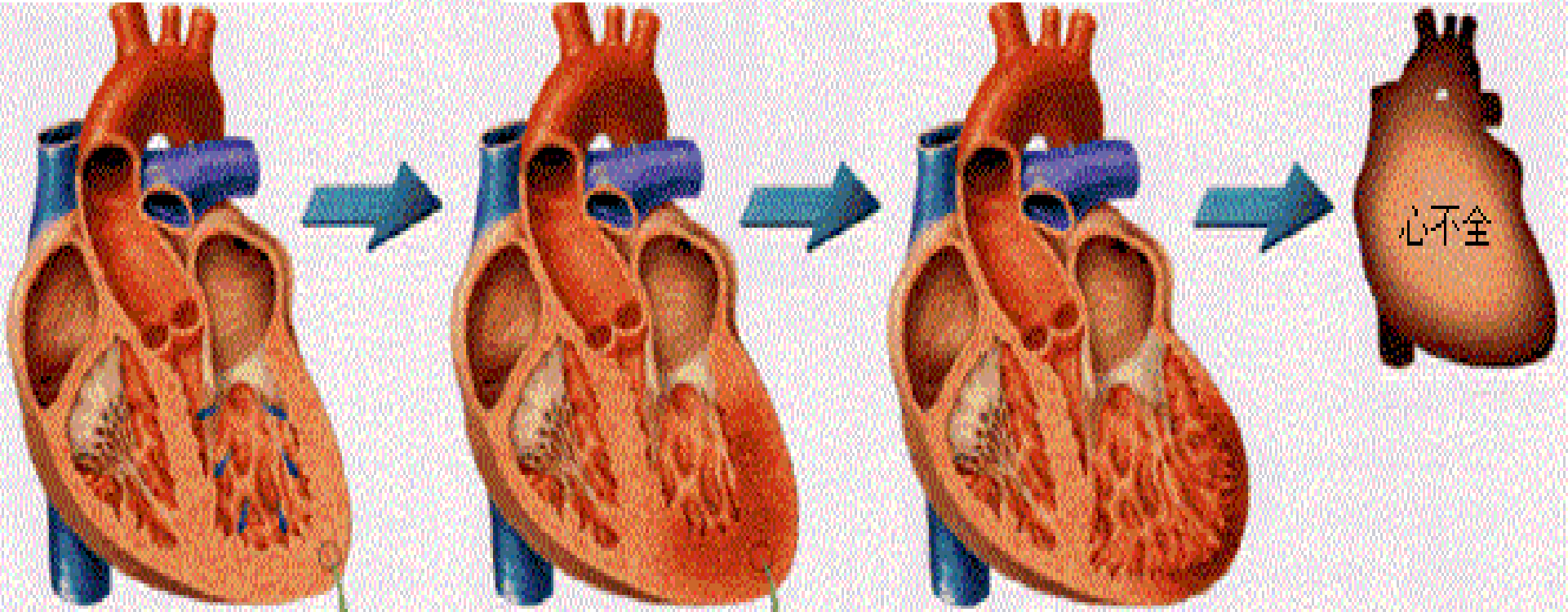
*: 慢性腎臓病CKD、心腎連関

正常→高血圧

心肥大

心拡大

心不全

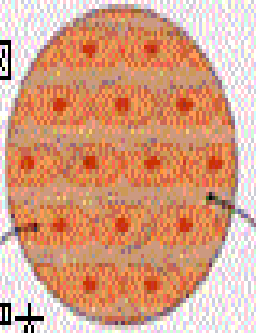
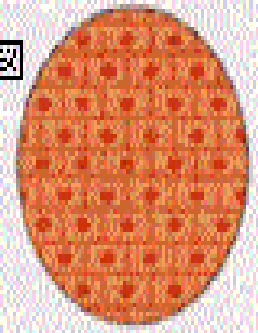


高血圧によって心筋に圧負荷が加わる。

心臓の内腔が拡大して、収縮機能が低下する。

拡大図

拡大図



心筋細胞の肥大

線維化

組織 AII

交感神経系や心筋局所のAII等によって、心筋細胞の肥大と線維化が進展する。心拡大には他の因子(例、endothelin等)が関与する。

薬物治療 (慢性心不全の管理)

ACE 阻害薬 44.6

ARB 31.8

β 遮断薬 49.0

ループ利尿薬 50.9

ジギタリス 23.5

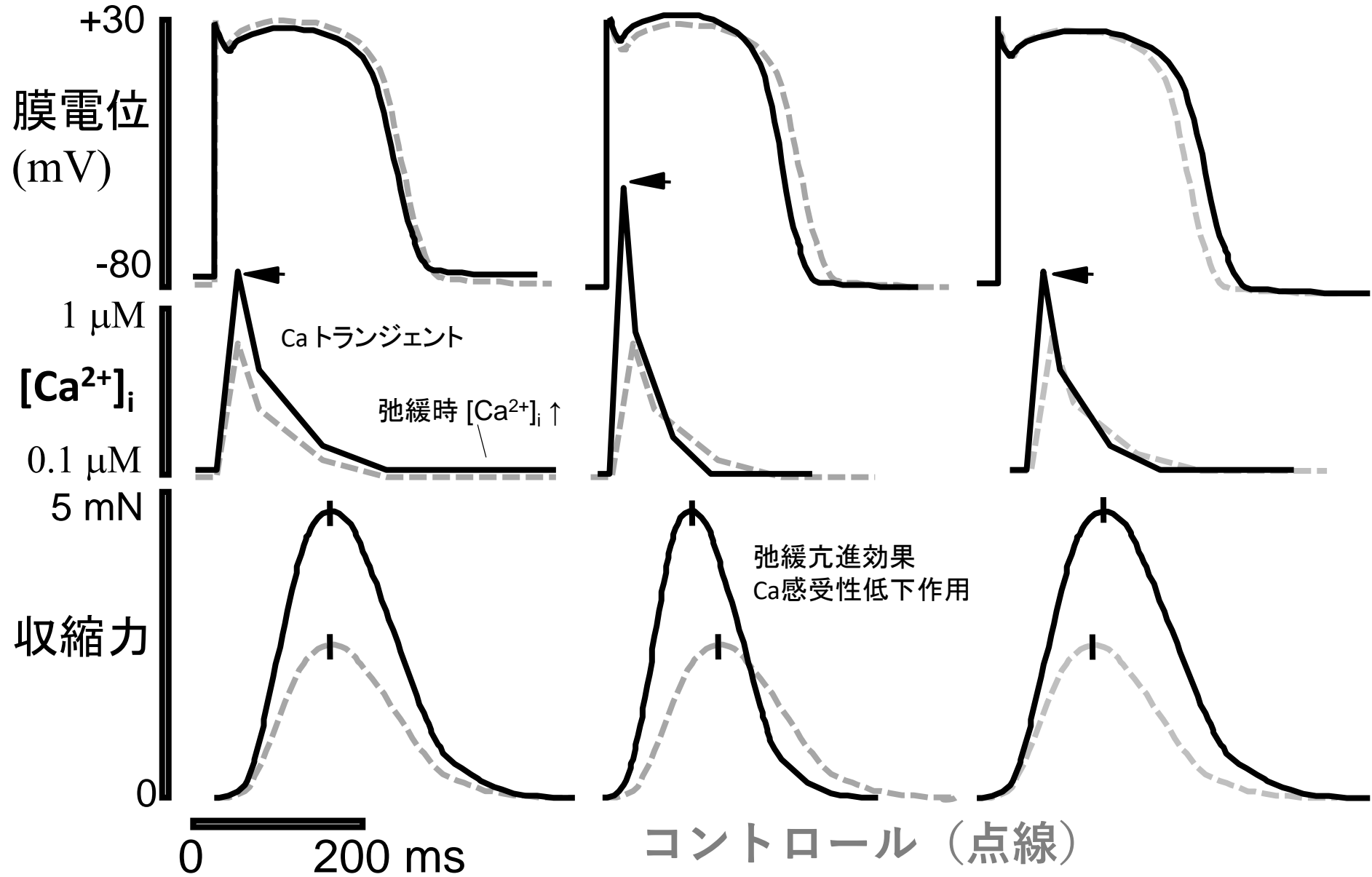
硝酸薬 26.3

急性心不全と慢性心不全（特に急性増悪時）に対して主に心筋に対する効果により強心作用をもたらす薬物（**強心薬**）が必要となる。

ジギタリス

ドブタミン

ピモベンダン



ジギタリス

ドブタミン

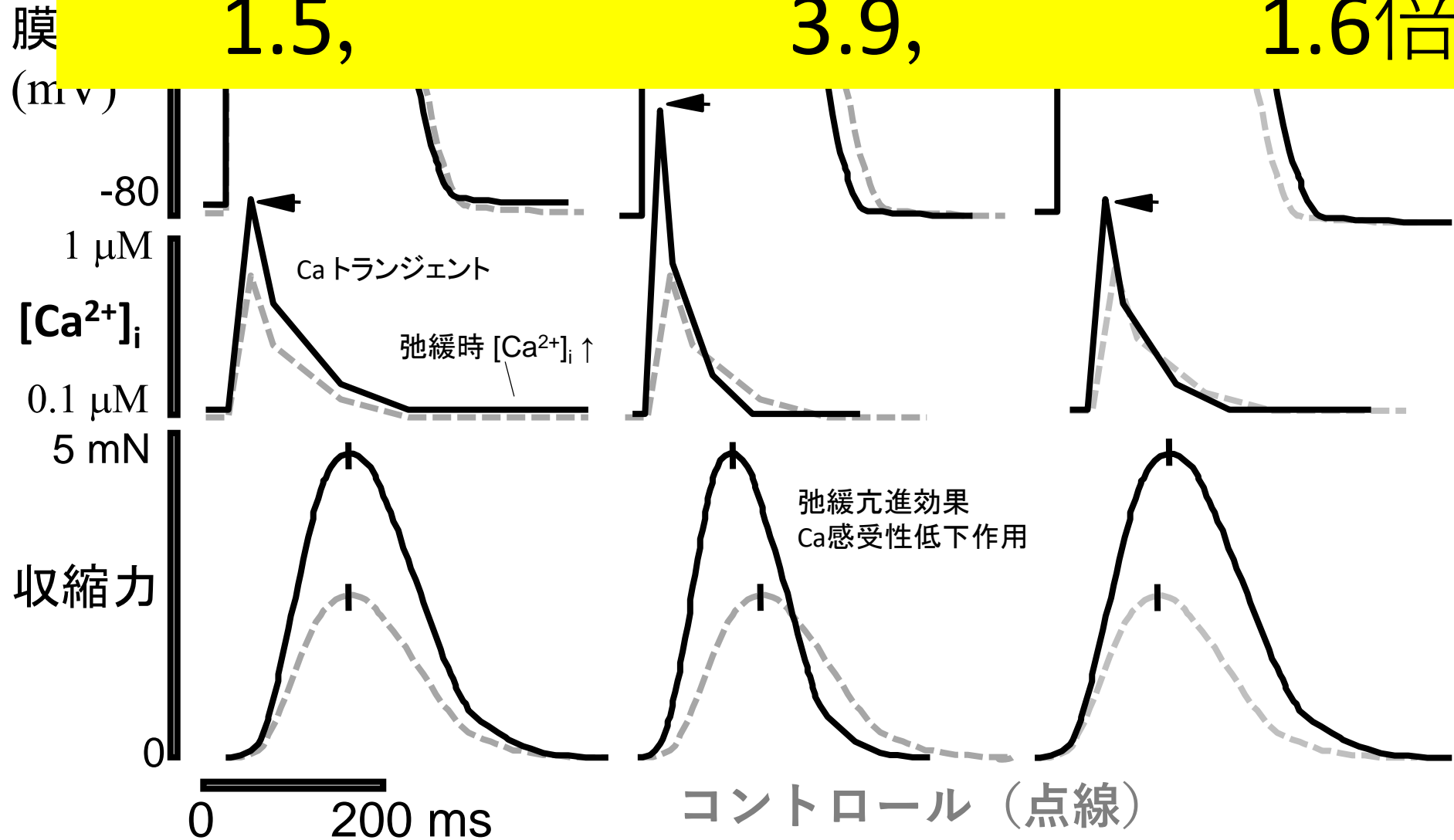
ピモベンダン

酸素消費 (積分収縮力 2倍時)

1.5,

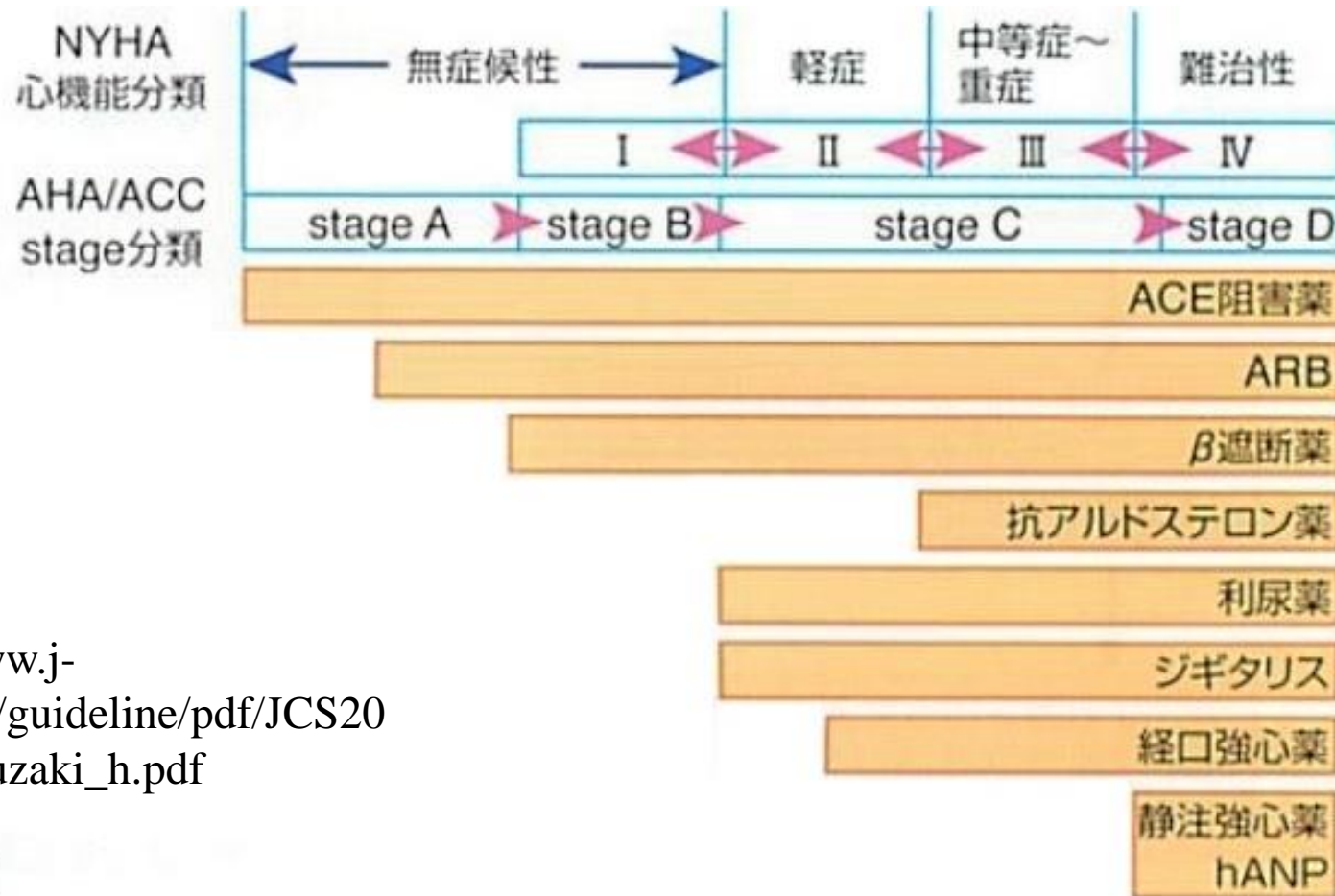
3.9,

1.6倍



心不全の重症度からみた薬物治療指針

(日本循環器学会：『慢性心不全治療ガイドライン（2005年改訂版）』 p.26, 図4より)



http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_matsuzaki_h.pdf

図

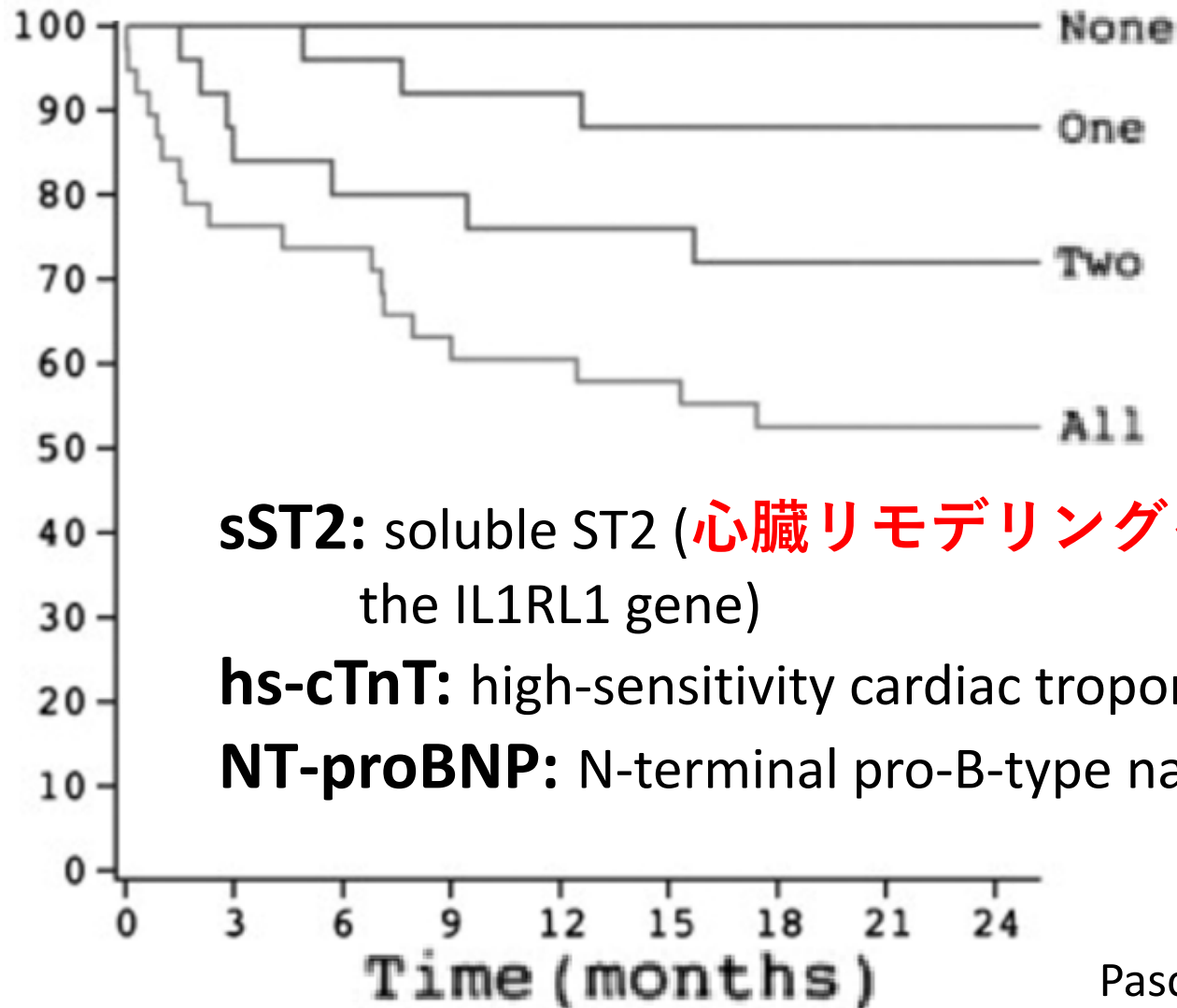
慢性心不全(収縮不全)の重症度からみた薬物治療指針

NYHA：ニューヨーク心臓協会，AHA：米国心臓協会，ACC：米国心臓病学会，ACE：アンジオテンシン変換酵素，ARB：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬，hANP：ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド

経口強心薬について

- 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自分が三十歳代前半の時であった。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年代末であった。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」と、一部を除いて顧みられなくなった。
- 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た。新規経口強心薬のニーズが高まり、その上に検査・診断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るようである。
- 慢性心不全の患者に対する採血で行える継時的に非侵襲的な検査として、血中BNP値の測定はすでに定着している。有望なバイオマーカーとして、・・・

3種のバイオマーカーによる慢性心不全（急性増悪） のリスク階層化； 各指標でハザード比は2.64



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。

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)

バイオマーカーなどで病態を見極めて強心薬を低用量で用いることで患者のQOLを改善できる。

- でも、自分が関与した強心薬はもはや新薬とはいええず、自分としては30年以上も待たされた感がある。
- ありがたいことに、細胞内情報伝達系や小器官の機能と病態に関する研究の進展とともに、新機序を有する有望な薬が特徴的なハイブリッド薬として登場してきている。

(柳澤輝行:薬理学的視点からみた各種強心薬の特徴
『強心薬のさじ加減』 北風政史(監修), 中外医学社, 2016年より)



「越後三山、陽春」

秋桜会 科学的医療を薬理学からも

- 新薬開発と死亡原因の変化
- ニコランジル (SG-75、シグマート®) の開発
 - カリウムチャネル開口薬の発見 (1979年)
- 心不全と経口強心薬そして臨床適用<ピモベンダン>
 - 個別治療にはバイオマーカーを
- 現在の東北大学・医・分子薬理学分野の活動
 - ミトコンドリア病治療薬から心不全治療薬へ
- 最後に一学生こそ財産であり未来の希望

幼少期から重い障害 遺伝子異常の指定難病

ミトコンドリア病に治療薬

脳卒中、筋力低下など多様な症状が現れる指定難病「ミトコンドリア病」の治療薬を開発したと、東北大学大学院医学系研究科の阿部高明教授（腎臓高血圧内科）のグループが26日、発表した。新薬の効果はマウスの実験で既に確認しており、3年後の臨床使用を目指す。

東北大院・阿部教授グループ

ミトコンドリア病は遺伝子の異常が原因で、エネルギーを生み出すことが困難になる病気の総称。幼少期から重い障害が起き、患者数は国内に700人程度いるとされる。これまで効果的な治療法がなかった。

グループは、腎臓病患者の腎臓に蓄積された血液から、骨髄の造血作用を刺激する物質を発見。化学合成で治療薬「MA-5」を生成した。細胞内の小器官ミトコンドリアのタンパク質と結合し、エネルギーを生み出す働きを取り

臨床使用18年にも 正常な働き促す

戻すこともできる。ミトコンドリア病のマウスにMA-5を投与した実験では、心臓と腎臓で機能の改善が確かめられた。ヒトの患者の皮膚片を使った実験でも、MA-5の投与でミトコンドリアの活性化を確認した。グループは2018年ごろの薬事承認を目指す。16年程度にも治療に入る。阿部教授は「MA-5は異常なミトコンドリアだけに効き、正常なものには毒性がない。幼くして亡くなる患者もいる。一刻も早く薬を届けたい」と話した。

ミトコンドリア病

ATPの枯渇（低酸素・虚血）
酸化ストレスによる細胞死

緊急性が高いが、治療薬が無い希少疾患

ミトコンドリア病



Leigh 脳症：
MELAS：
Leber病：
Keams Sayre症候群：

ミトコンドリア機能異常

エネルギー代謝異常

活性酸素 ↑ 酸化ストレス ↑

細胞・臓器

エネルギー産生低下
機能異常

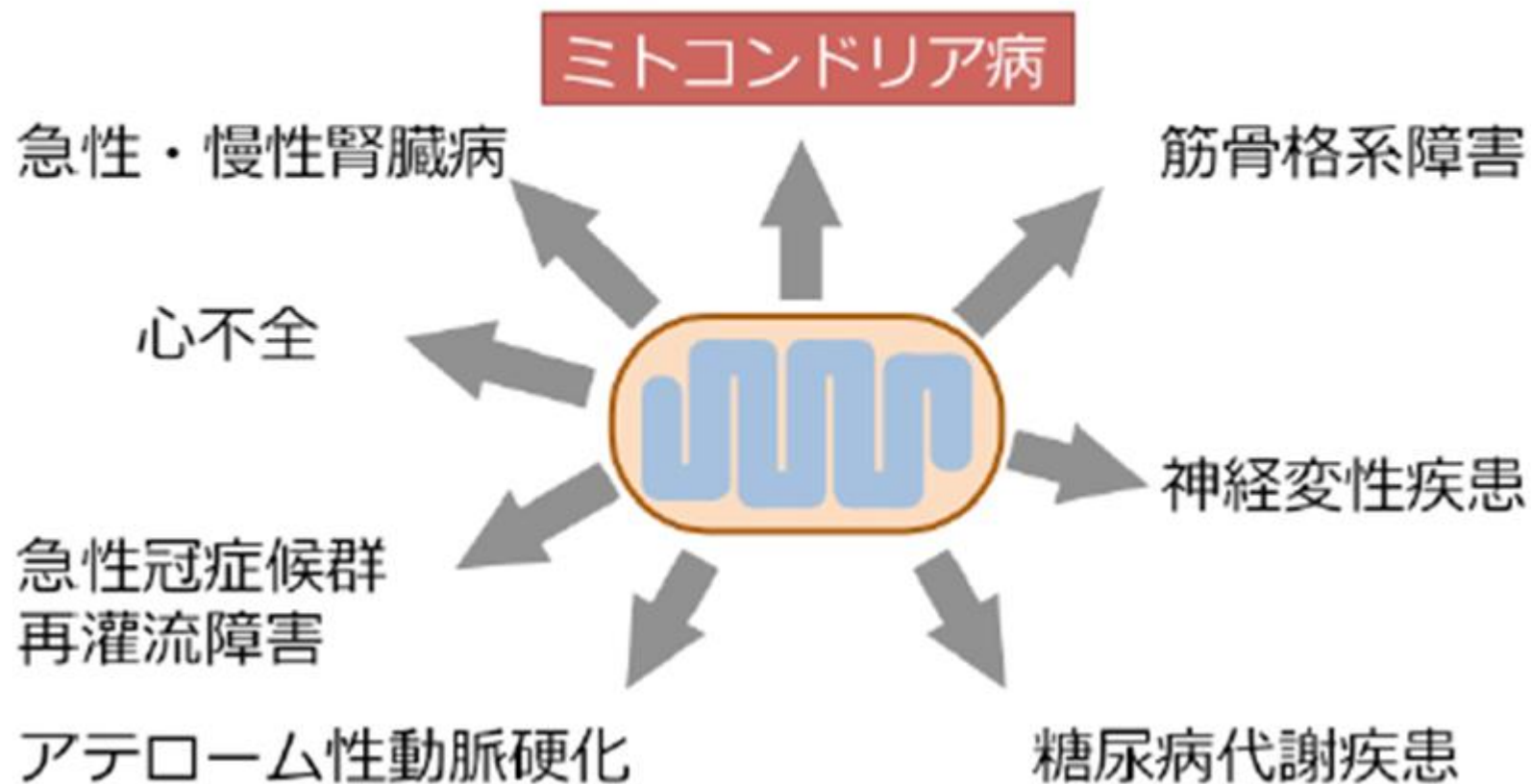
細胞死

MegaBuster from an orphan drug

極めて少数の難病治療から多数の一般病治療薬へ

MA-5は多くの疾患の治療薬になりうる

～希少疾患から生活習慣病まで～



学生ストライキと迫られた決断

昭和五十一年卒業

入学式もないまま我々が入学した昭和四十五年は、三月十四日に大阪で万国博覧会が開催され、七十年安保の大学紛争が全国的に鎮静化した時期であった。新入生が目にした教養部の様子はアジ演説の喧噪と立看板や張り紙だけが目につくお世辞にもきれいなと言えない校舎であり、暗れがましい気分との違和感は大きかった。それに対し中庭を持つ医学部のキャンパスは明るく、落ちつきと気品があり、「早くここで学びたい」と心から思った。

二年生の十一月に「授業料三倍値上げ反対」ストと講義棟封鎖が翌四十七年三月まで続いた。この一連の紛争はとうとう「学年末試験ボイコット」という事態へと発展した。試験を行おうとする大側に対し、試験阻止を主張する一部の学生が激しく対立し、その両者間で悩む学生も含め種々に意見や立場が分かれた。試験場の入り口にバリケードが築かれたため機動隊が川内構内に出動し、ますます紛糾した。この結果我々同級生の中からも、また各学部においても大量留年がでるといふ残念な事態となった。

学生数 87名

史上最少数クラスから最短のクラス史

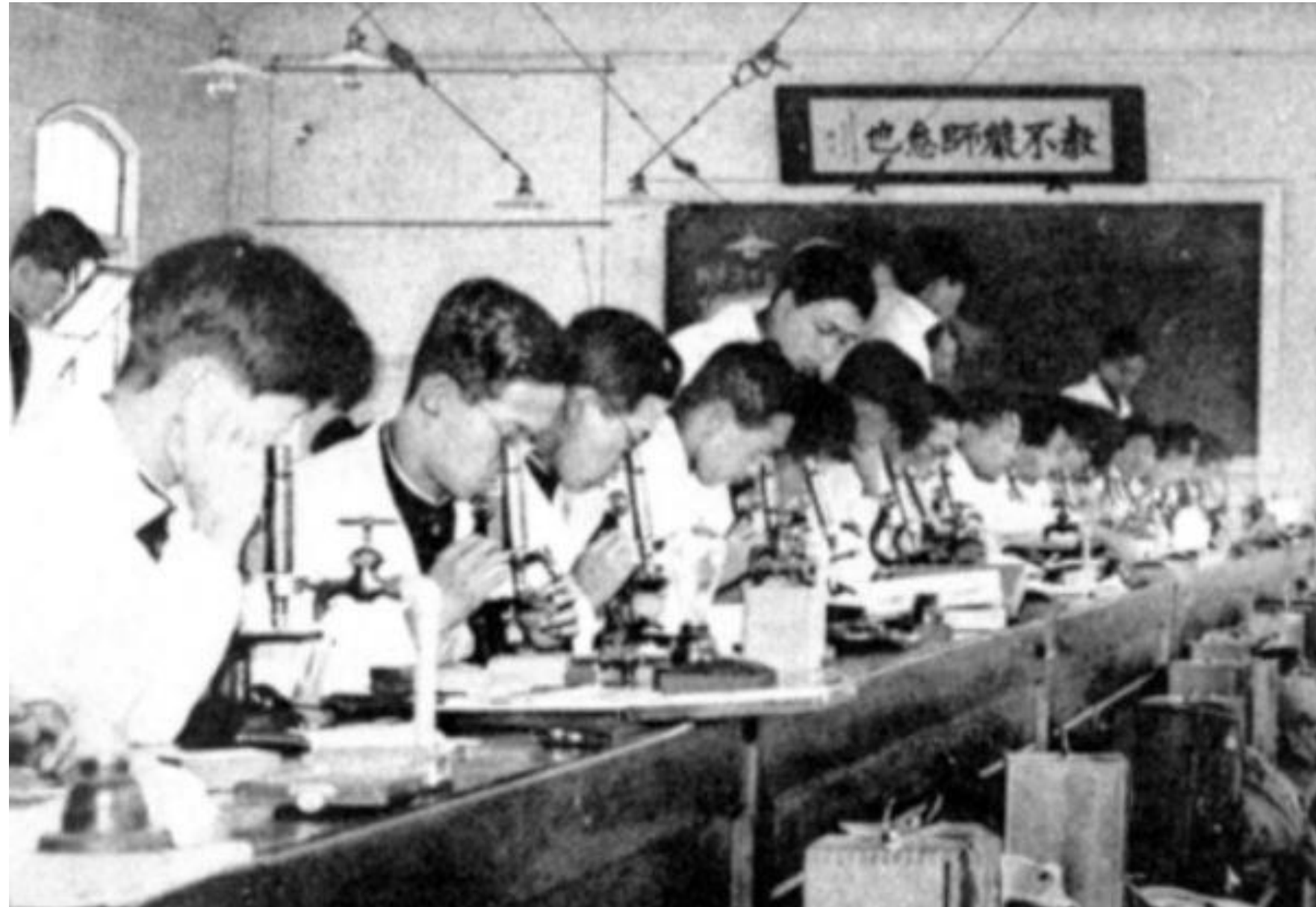
昭和五十二年卒業

学生数三十四名。

歴史的大所帯 昭和五十三年卒業 一七九名。

薬理学のH教授は退官直前で最終学年に当たる我々を大いに期待されていた。ところが、中間試験の結果が極めて不良なため、クラスの四〇％に警告が出され肝を冷やした同級生も多かった。

2015年度は帝国大学医科大学百周年です。



<http://www.med.tohoku.ac.jp/100th/index.html>

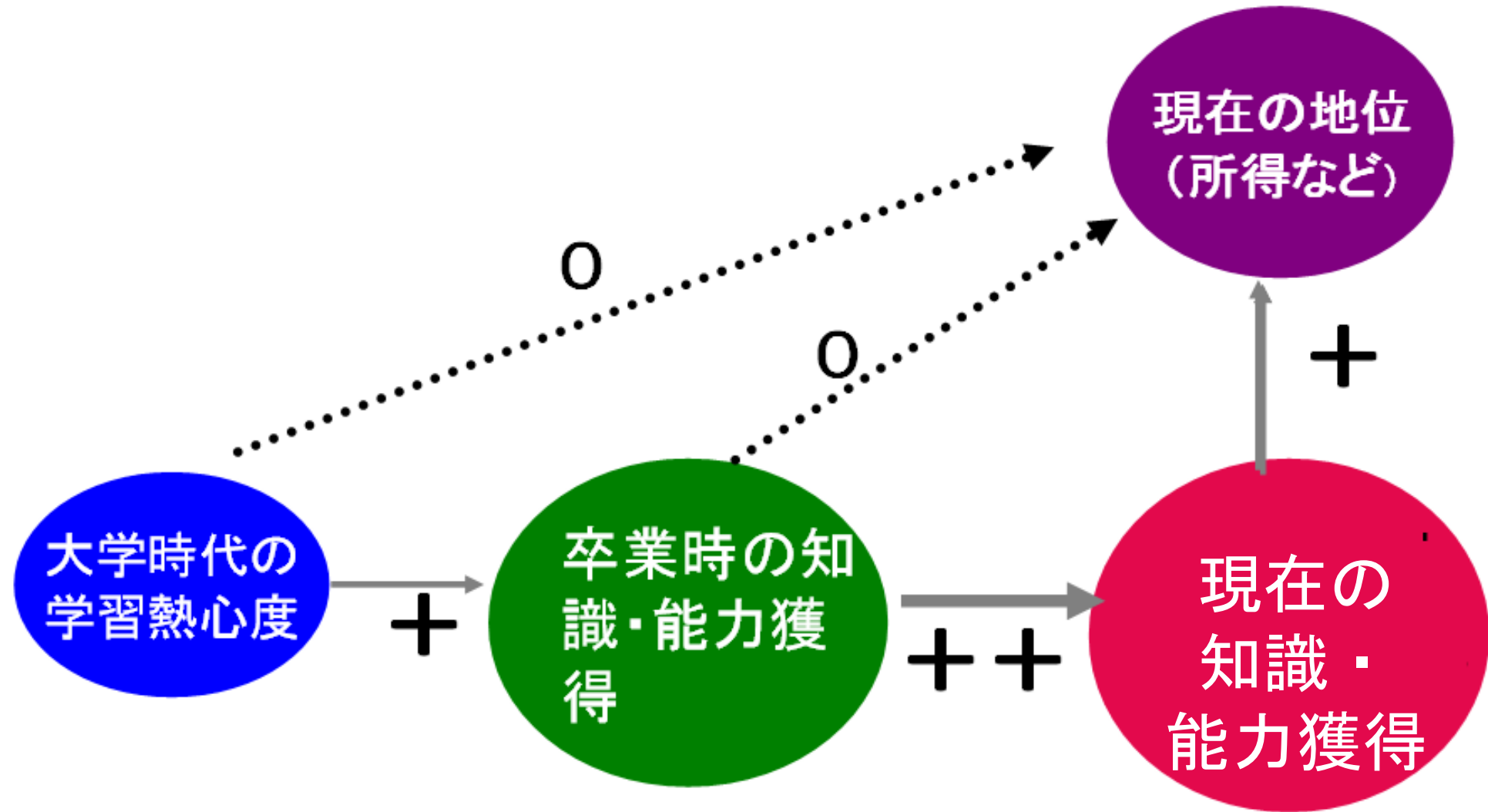


2015年度は帝国大学医科大学百周年です

教不嚴師怠也



「職業的意義」をめぐる「学び習慣」仮説



工学部卒業生の「学び習慣」仮説

出典: 矢野眞和『大学改革の海図』玉川大学出版部、2005年、275頁

大学に残って 研究を続けようと思った理由。

- この国はよい薬を創る、よい国であつて欲しい、と考えました。
- 新薬開発、富の獲得。
- 新薬開発の大波にも乗れました。

- よい師にもめぐり合えました。



東北大学百周年事業



20070828 片平、魯迅階段教室にて市民に「心臓を守る薬物」講義



東北大学