

薬理学者から市民への伝言

伝統を踏まえ未来に向けて

- 薬草という伝統から、古典的医薬品開発
 - エールリッヒ、色素療法; サルファ薬(抗菌薬)からの創薬
 - ジェームズ・ブラック卿(医師から薬理学者へ)
 - 橋本虎六先生
- SG-75からニコランジル(シグマート®)へ
 - 東北大学の伝統、カリウム(K^+)チャンネル開口薬の発見
- 医薬品開発(創薬)と適正使用

清庵の里 記念講演会

20190529 世嬉の一酒造 クラストン

柳澤輝行

東北福祉大・健康科学部 / 東北大・医・分子薬理学 (名誉教授)

自己紹介：柳澤輝行

- 1950年生まれ、1970年入学、1980年博士号。
- 東北大学医学系研究科分子薬理学分野教授
- 2016年3月、定年退職(名誉教授)。
- 2016年4月、東北福祉大学教授
- 循環器系・神経薬理学；イオンチャネル・受容体の分子薬理学；構造と機能；新薬開発(創薬)
- 東北大学機関リポジトリTOURに66 + 3 files
- 東北福祉大学機関リポジトリに14 files
- 薬理学教科書、循環・神経系専門書

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

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]

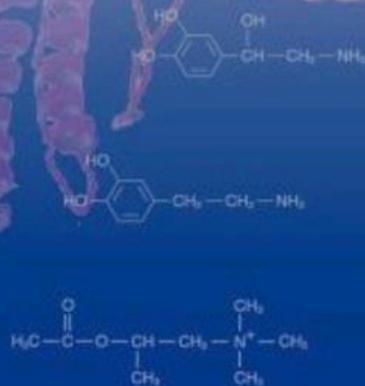
強心薬ピモベンダン（アルカディ®）、

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 勛川 淳



休みの時間の 薬物治療学

1テーマ10分



柳澤輝行 藤下まり子
 Teruaki Yanagisawa Mariko Fujishita

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！

講義社

リップンコット シリーズ イラストレイテッド 薬理学

Wolters Kluwer
**Lippincott
 Illustrated
 Reviews**

[原書6版]

Pharmacology

6th Edition

A. Harvey
 Len,
 nkel,
 Panavelli

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 |
| 油田 龍二 | 田中 秀和 |
| 石井 邦明 | 中野 大介 |
| 石井 邦雄 | 西堀 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 貞 | 丸山 敬 |
| 高多紗斗美 | 三輪 聡一 |
| 栗原 順一 | 朝山 俊彦 |
| 浜林なごみ | 谷内 一彦 |
| 齊藤 浩康 | 柳澤 輝行 |
| 坂本 隆司 | 山下 直美 |
| 横井 隆 | 吉岡 充弘 |



丸善出版

建部清庵の功績：飢饉に備えて、

食用となる樹木を植え食料を備蓄する方法と具体的に草や木の葉を食べる方法、解毒法、応急手当法などを述べた「民間備荒録」を著し、その後、食べても害のない草木類を「備考草木図」としてまとめた。

2 建部清庵を顕彰するキーワード

(1) 四木一草

- ・ 柿、栗、桑、棗（なつめ）、菜種
- ・ 徳川幕府が提唱した四木三草を受けて清庵が民間備荒録で四木一草を勧めた。

「清庵の里」

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。

薬はリスク！

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。

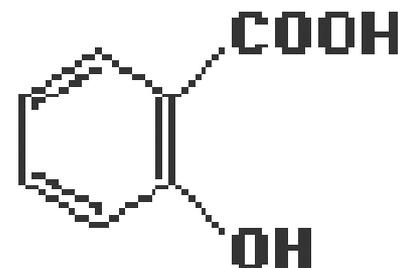
薬草という伝統から

- 大昔からのくすりに、民話「因幡の白兔」にも出てくる蒲(がま)の花粉があります。蒲は水辺に多い多年草の植物で、この花粉には**止血・鎮痛**の効果があります。
- アヘン(阿片)はシュメール人(六千年前)も**鎮痛**に用いていました。
- 昔から、**痛みや腫れ**をとる働きがあると伝えられてきたヤナギの木。日本でも、古くから食後の歯のそうじのほかに、歯の痛みもとってくれるようじとして使われてきました。

楊柳、ヤナギ

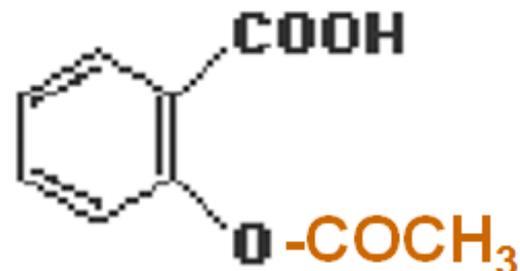
Salix alba

楊柳観音



サリチル酸

リード化合物

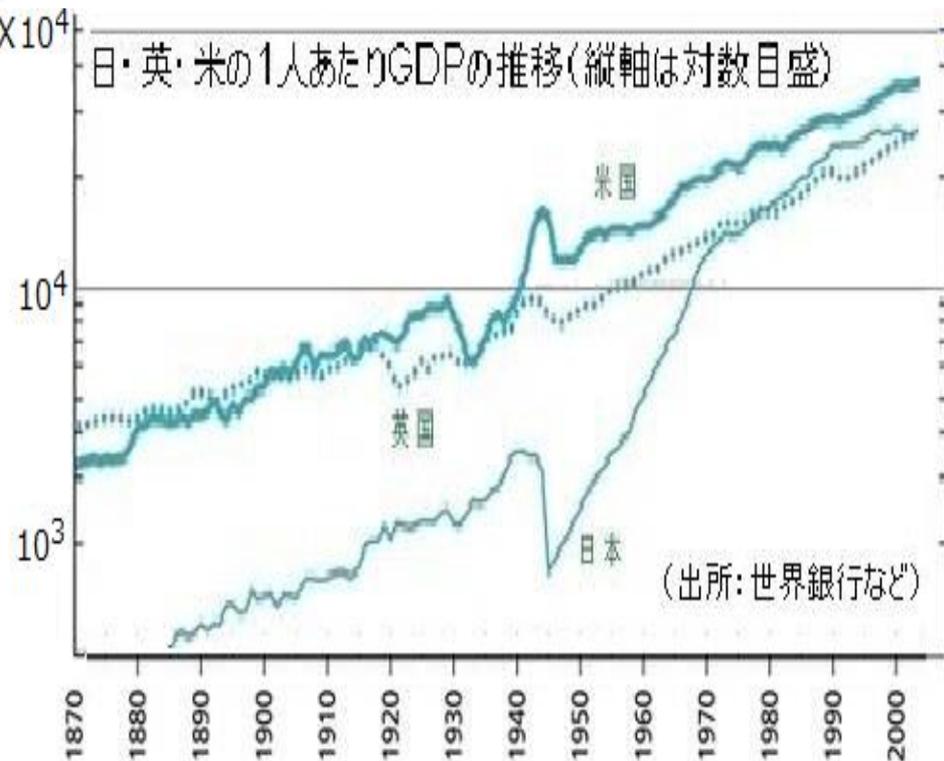
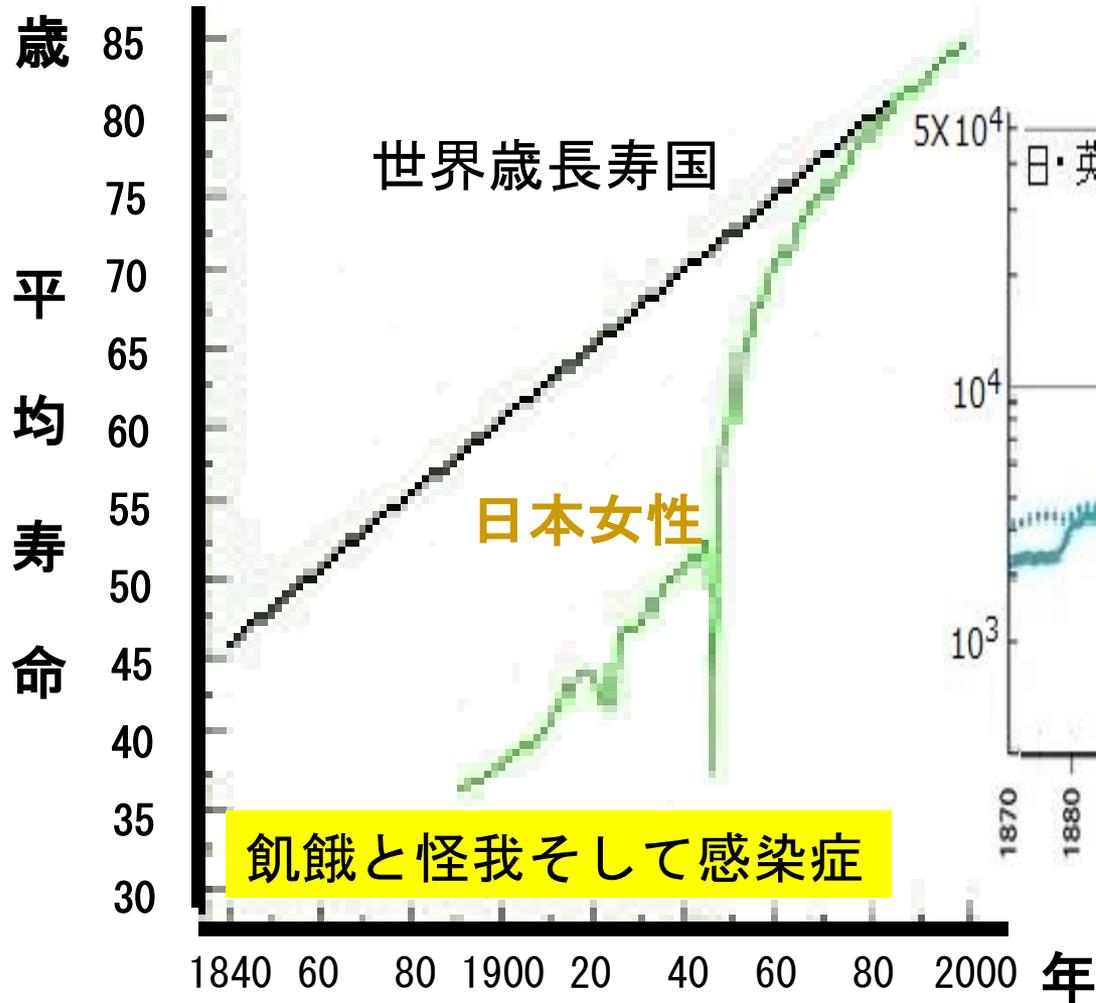


アスピリン

痛みや炎症をとる働きがあるヤナギの木。日本でも、古くから楊枝として使われてきた。その後、化学的な研究を重ね、1819年にヤナギの木から有効成分サリシン、1829年サリチル酸(スピール酸)を発見し、1859年に合成した。

飲みやすいようにと解熱鎮痛薬(アセチルサリチル酸、アスピリン®)をつくり、バイエル社が1899年に販売に成功した。

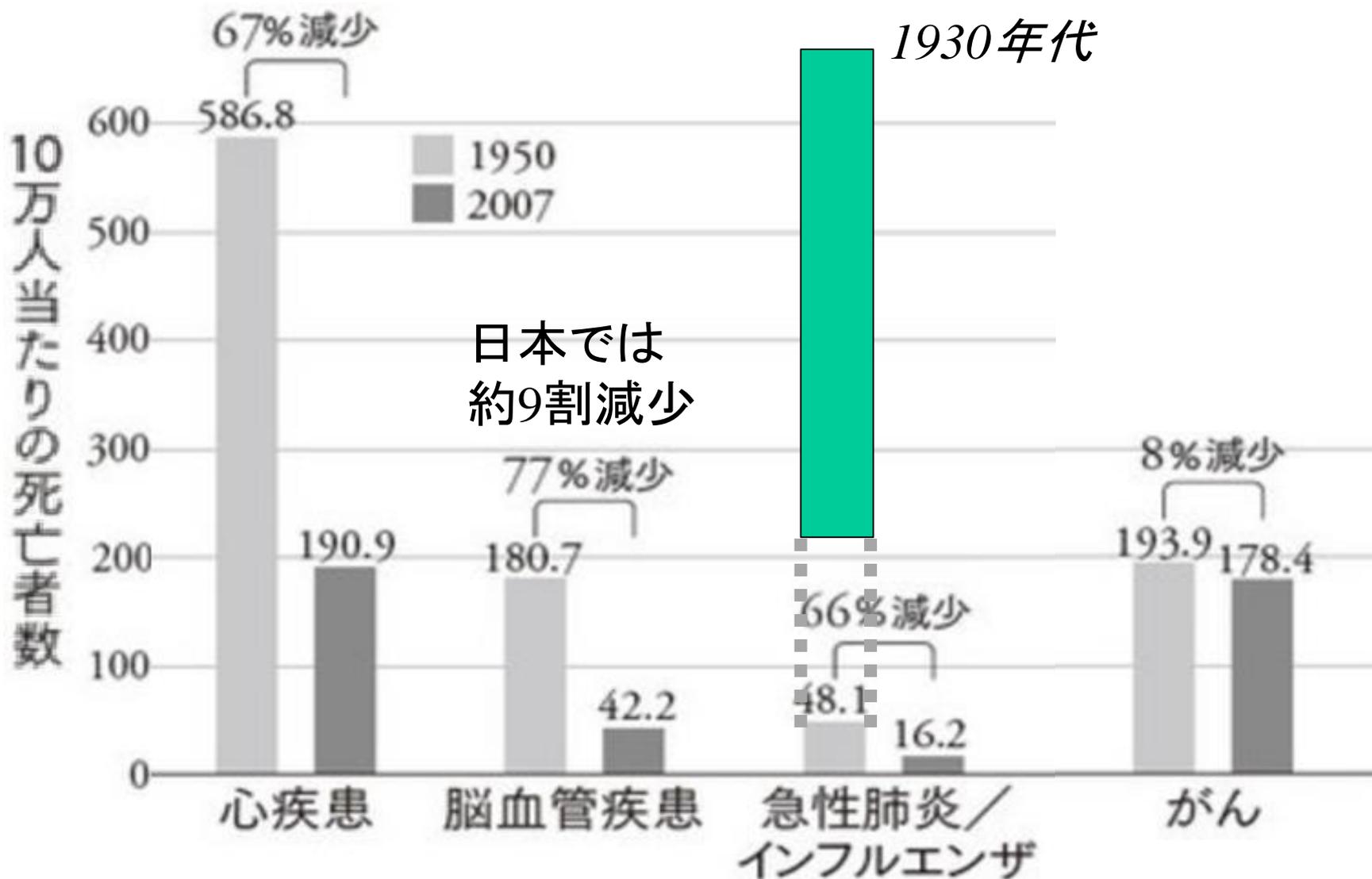
女性の寿命の伸び 1人当たりのGDPの伸び



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



エールリッヒ「結合せざるもの、作用なし。」



1854-1915。ドイツの医学・免疫学者。ブレスラウ、ストラスブルク大学で学び、コッホ研究所をはじめ諸研究機関を経て、フランクフルト実験治療研究所所長(1899-1915)。

主な業績は組織染色法、毒素と抗毒素の定量法、最初の抗体産生理論である側鎖説の提唱(1900)、**色素療法**、化学療法の開発(梅毒特效薬サルバルサン(606号))。

1908年、ノーベル生理学医学賞受賞。

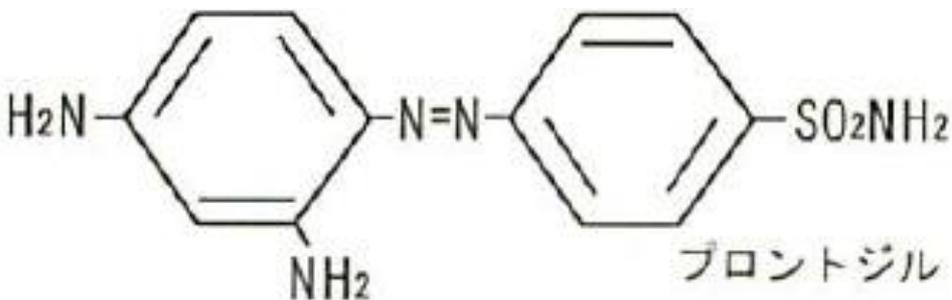
Ehrlich, Paul: Corpora non agunt nisi fixata.

『まんが医学の歴史』茨木保 医学書院、2008

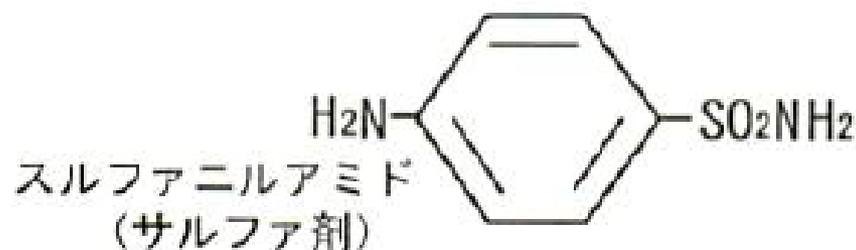
『薬の散歩道—薬理学入門』仁木一郎 メディカル・サイエンス・インターナショナル社、2010

Ehrlichから Domagk, Gerhard (1895-1964) へ

後に、薬効と色とは関係のないことがわかり、サルファ薬という感染症治療薬が生まれた。またこの系列の薬や色素をもとにして、利尿薬、スルホニル尿素薬（糖尿病治療薬）やクロロプロマジン（抗精神病薬）などが生まれた。



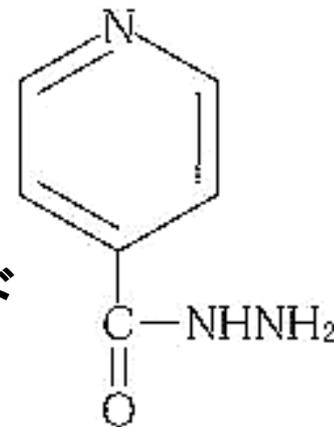
赤色、1935年



サルファ薬誘導体

ドーマック: 1939年にノーベル生理学・医学賞を辞退、1947年、第二次世界大戦後にあらためて受賞

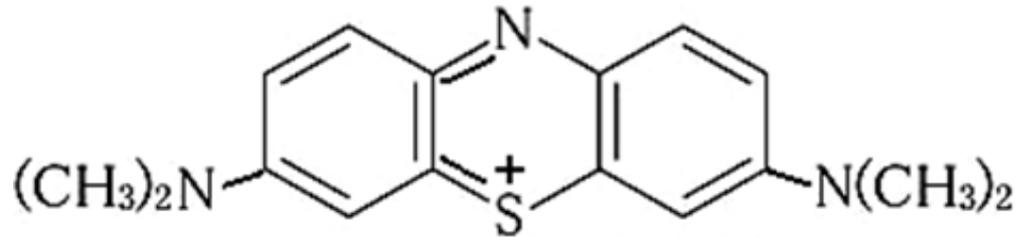
抗結核薬
イソニアジド
1951年



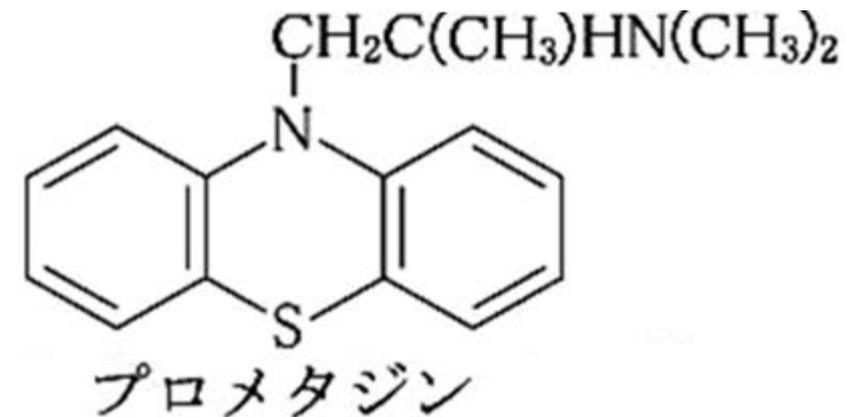
『まんが医学の歴史』茨木保 医学書院、2008

『薬の散歩道—薬理学入門』仁木一郎 メディカル・サイエンス・インターナショナル社、2010

色素療法(メチレンブルー)から



3,7-bis(Dimethylamino)-*phenothiazin-5-ium*

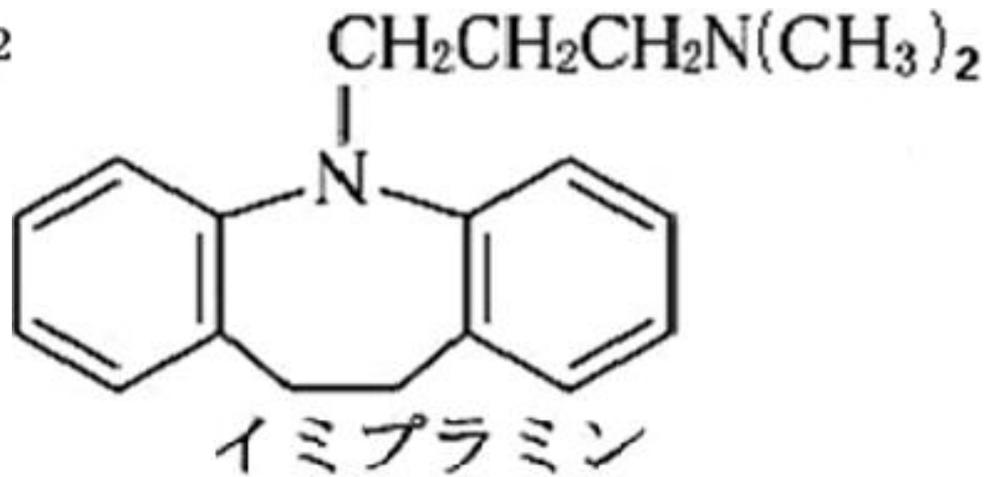
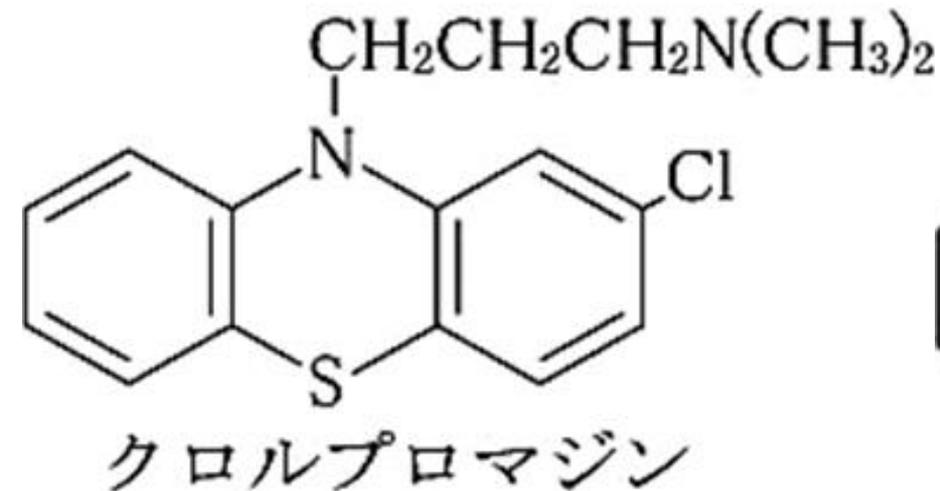


フェノチアジン系抗ヒスタミン薬

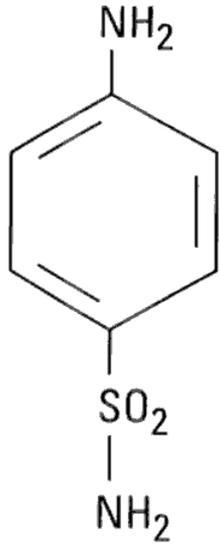


抗精神病薬

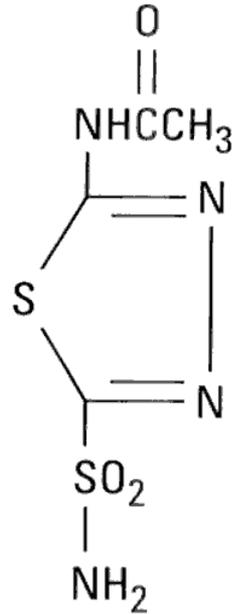
統合失調症・うつ病治療薬



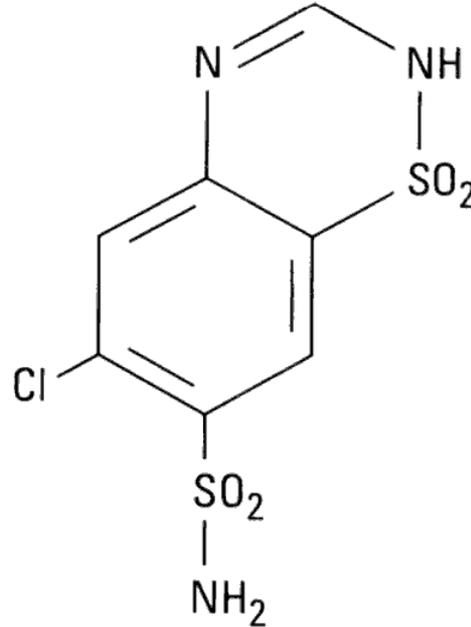
利尿薬の開発はサルファ薬から



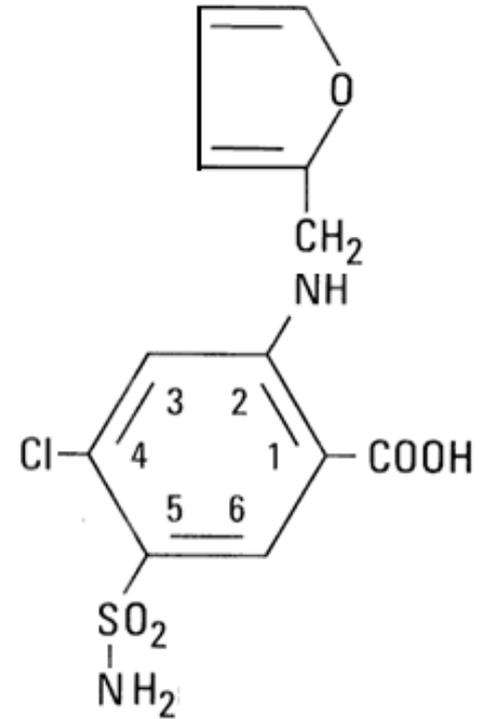
サルファ薬



アセタゾラミド
(緑内障治療薬)



チアジド系利尿薬
利尿降圧薬

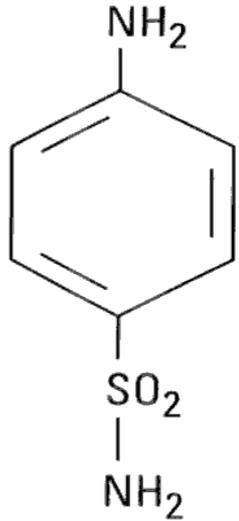


フロセミド
浮腫・肺水腫治療薬

セレンディピティ serendipity (「偶察力」偶然と察知力)

「当てにしていけないものを偶然にうまく発見する才能」 科学技術においては、間違いがもたらした偶然から発見や開発につながっていく話がよく聞かれる。

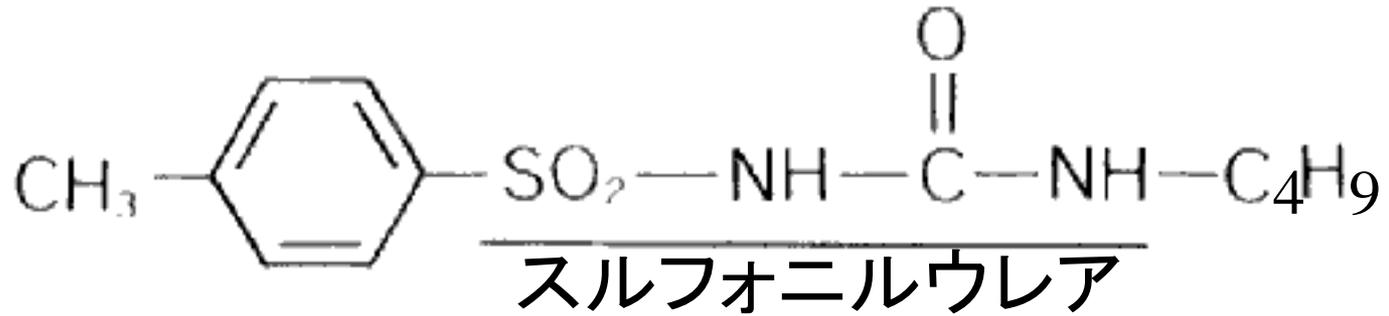
スルフォニルウエア; 血糖降下薬



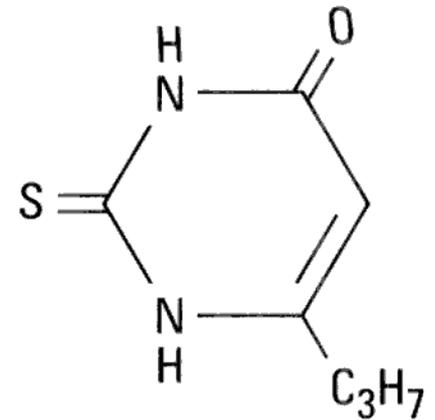
サルファ薬

**低血糖
(副作用)**

トルブタミド



**甲状腺腫
(ラット)
TSH分泌↑
T4生成↓**



プロピルチオウラシル

チオウレア;
バセドウ病治療薬

薬理学者から市民への伝言

伝統を踏まえ未来に向けて

- 薬草という伝統から、古典的医薬品開発
 - エールリッヒ、色素療法; サルファ薬(抗菌薬)からの創薬
 - ジェームズ・ブラック卿(医師から薬理学者へ)
 - 橋本虎六先生
- SG-75からニコランジル(シグマート®)へ
 - 東北大学の伝統、カリウム(K⁺)チャネル開口薬の発見
- 医薬品開発(創薬)と適正使用

清庵の里 記念講演会

20190529 世嬉の一酒造 クラストン

柳澤輝行

東北福祉大・健康科学部 / 東北大・医・分子薬理学 (名誉教授)

Sir James W. Black (医師から薬理学者に)

(14 June 1924 – 22 March 2010)



標的は受容体
出発はアゴニスト

橋本虎六先生

1911.3.2

1990.3.14

メキシサミン(β遮断作用発見、1961年)

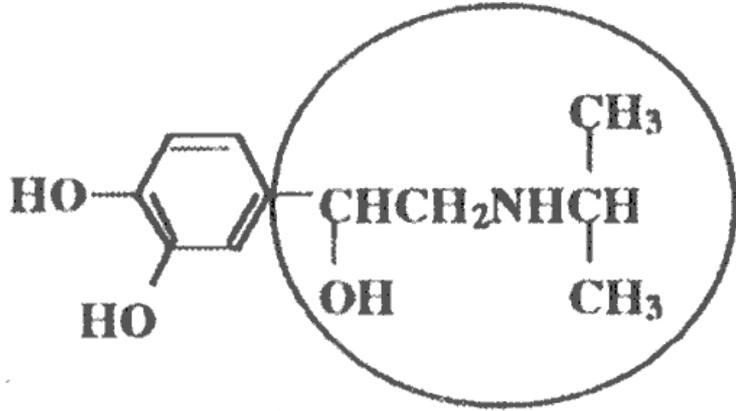
ニフェジピン(カルシウム拮抗薬)

1988年ノーベル賞

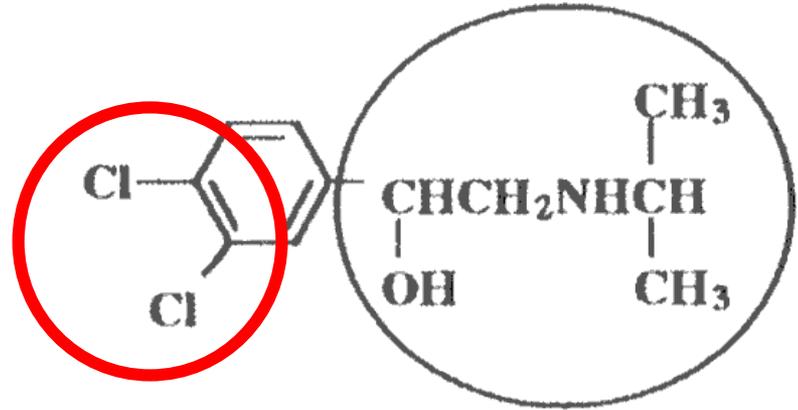
プロプラノロール(1964年、β受容体遮断薬、狭心症治療薬)

シメチジン(1976年、ヒスタミンH₂遮断薬、胃潰瘍治療薬)

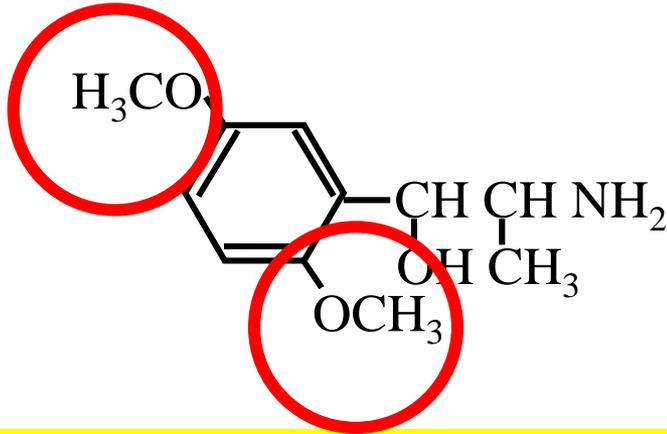
アドレナリンβ 受容体拮抗薬 (Dr. Black)



イソプロテレノール



ジクロロイソプロテレノール(β_2 blocker)

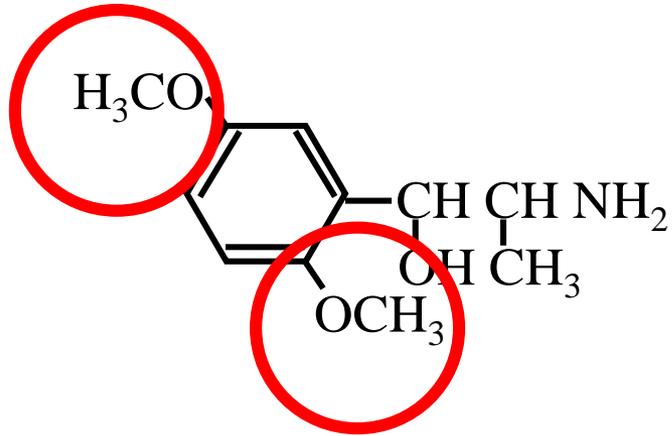


Cf. 橋本虎六先生メトキサミン
(α_1 agonist; β_2 blocker)

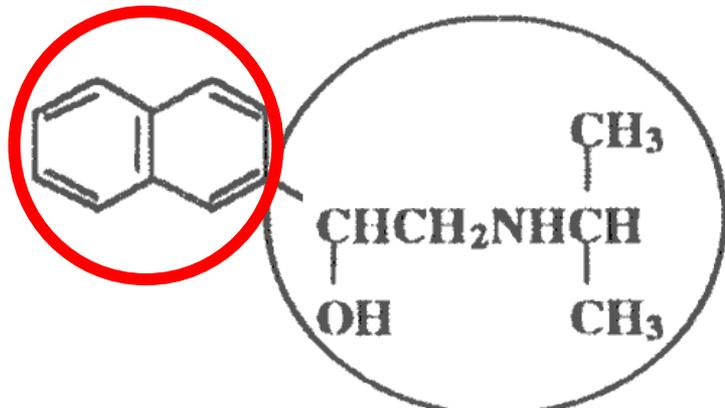
アイデア

選択制と高親和性を保証している側鎖はそのままに、ベンゼン環を大きくすると、 β 受容体の遮断作用を示す。

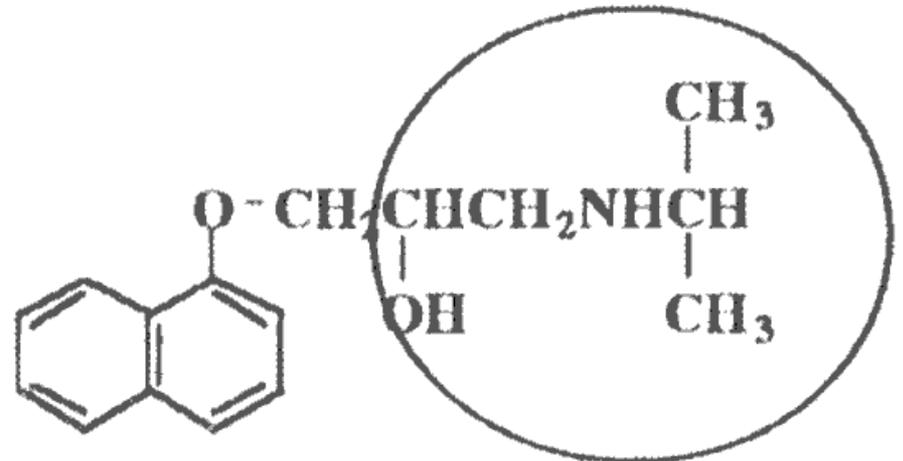
アドレナリンβ 受容体拮抗薬 (Dr. Black)



Cf. 橋本虎六先生メキシサミン
(α_1 agonist; β_2 blocker)



プロネサロール

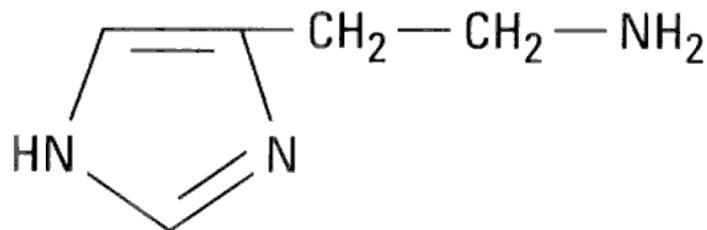


プロプラノロール

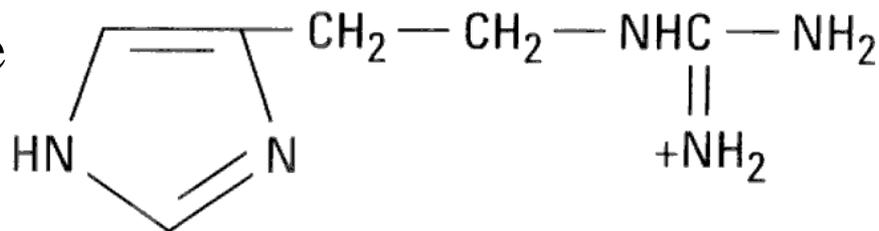
ヒスタミンH₂ 受容体拮抗薬;

Sir James W. Black (薬理学者)

ヒスタミン
(アゴニスト)

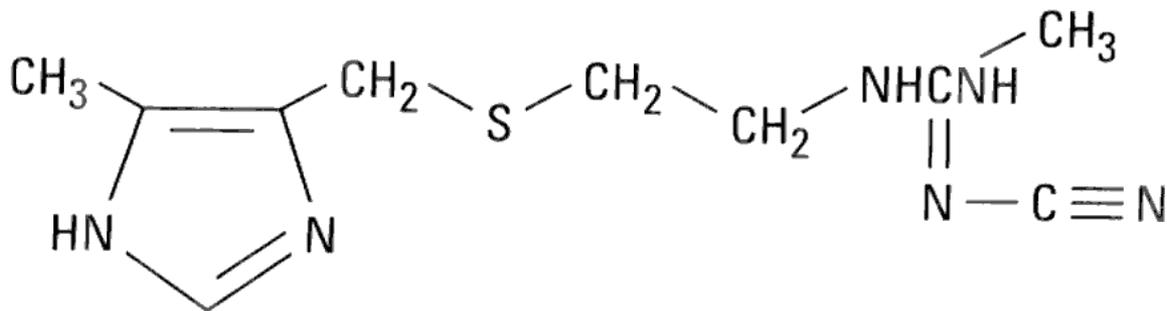


N-Guanylhistamine
(部分アゴニスト)



metiamide (1973) 白血球減少症の副作用

シメチジン
1976年





「越後三山、陽春」

薬理学者から市民への伝言

伝統を踏まえ未来に向けて

- 薬草という伝統から、古典的医薬品開発
 - エールリッヒ、色素療法; サルファ薬(抗菌薬)からの創薬
 - ジェームズ・ブラック卿(医師から薬理学者へ)
 - 橋本虎六先生
- SG-75からニコランジル(シグマート®)へ
 - 東北大学の伝統、カリウム(K^+)チャンネル開口薬の発見
- 医薬品開発(創薬)と適正使用

清庵の里 記念講演会

20190529 世嬉の一酒造 クラストン

柳澤輝行

東北福祉大・健康科学部 / 東北大・医・分子薬理学 (名誉教授)

ニコランジル SG-75 の開発



- 橋本一平—柳澤 東北大学医学部薬理学教室の伝統の中で生まれた
- 血液灌流心標本を駆使して
- 新作用機序発見のセレンディピティ



平 則夫先生
1931.11.14

平 則夫
三浦 傳
千葉茂俊
安田圭吾
橋本敬太郎
遠藤政夫
佐藤 進
中山貢一
飯島俊彦

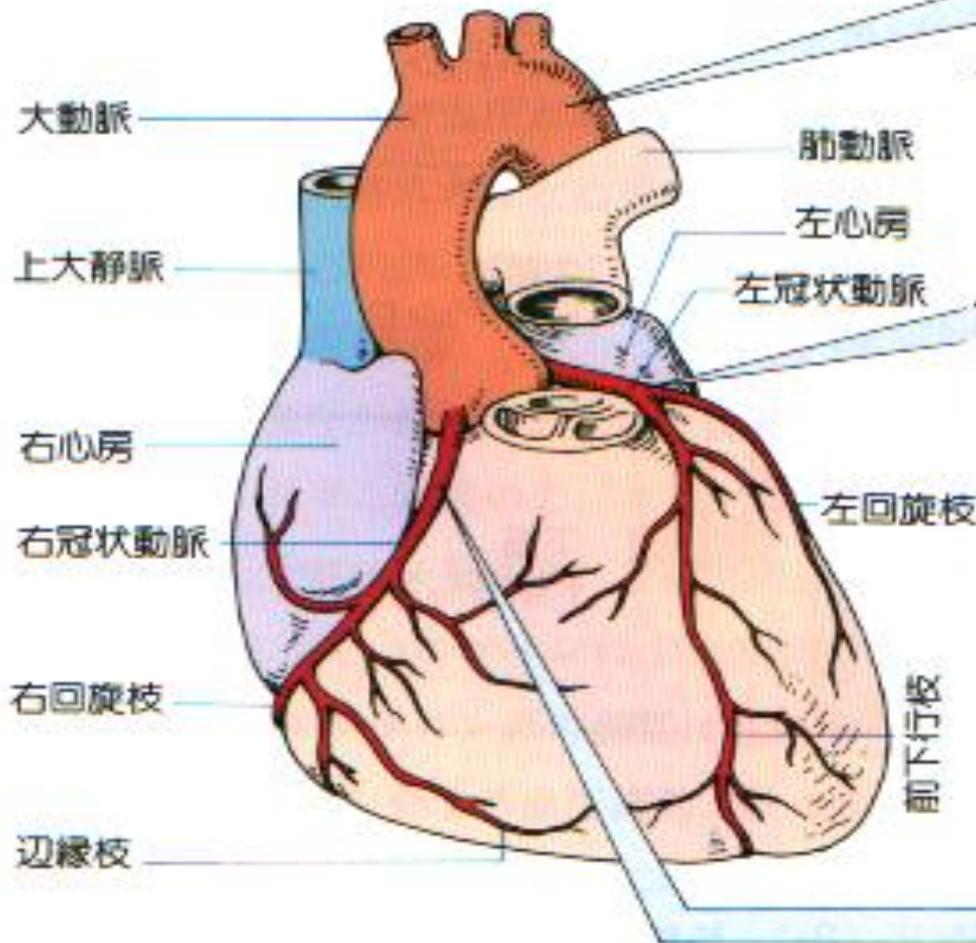
元村 成
今井 潤
佐藤慶佑
柳澤輝行
布木和夫
石井邦明

村上 学
横山 齊
助川 淳
佐藤栄作
折戸謙介

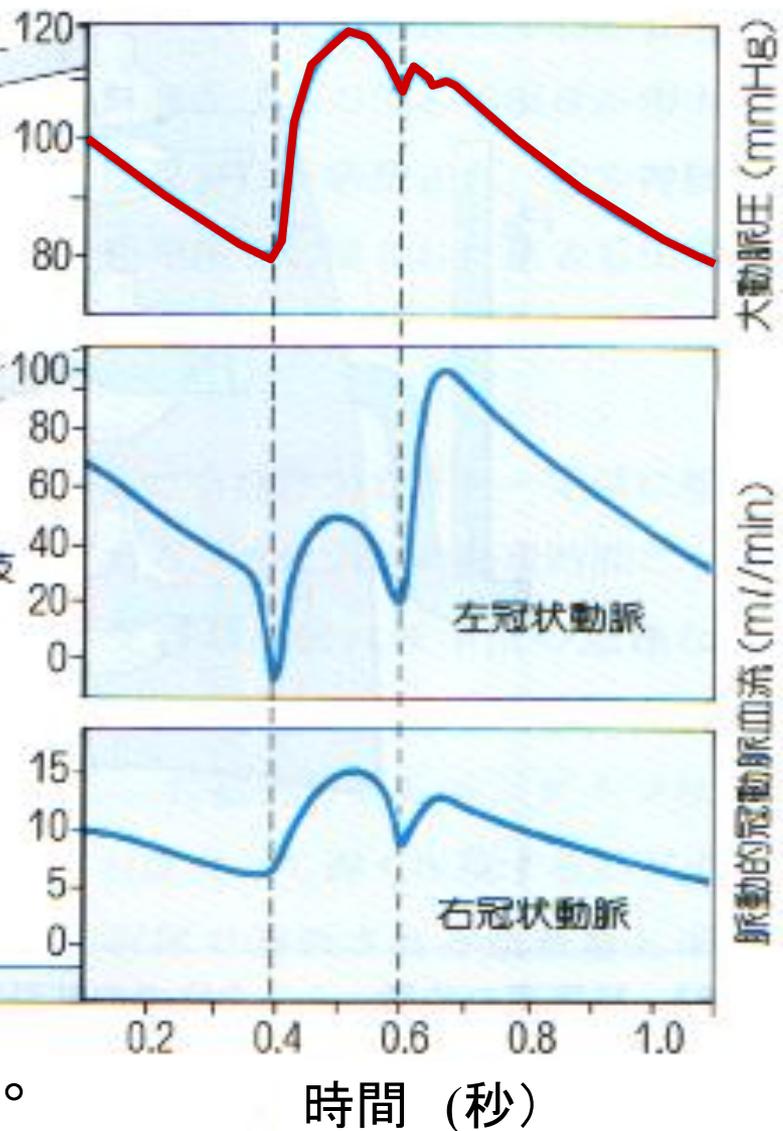
境一成(中外製薬)



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。

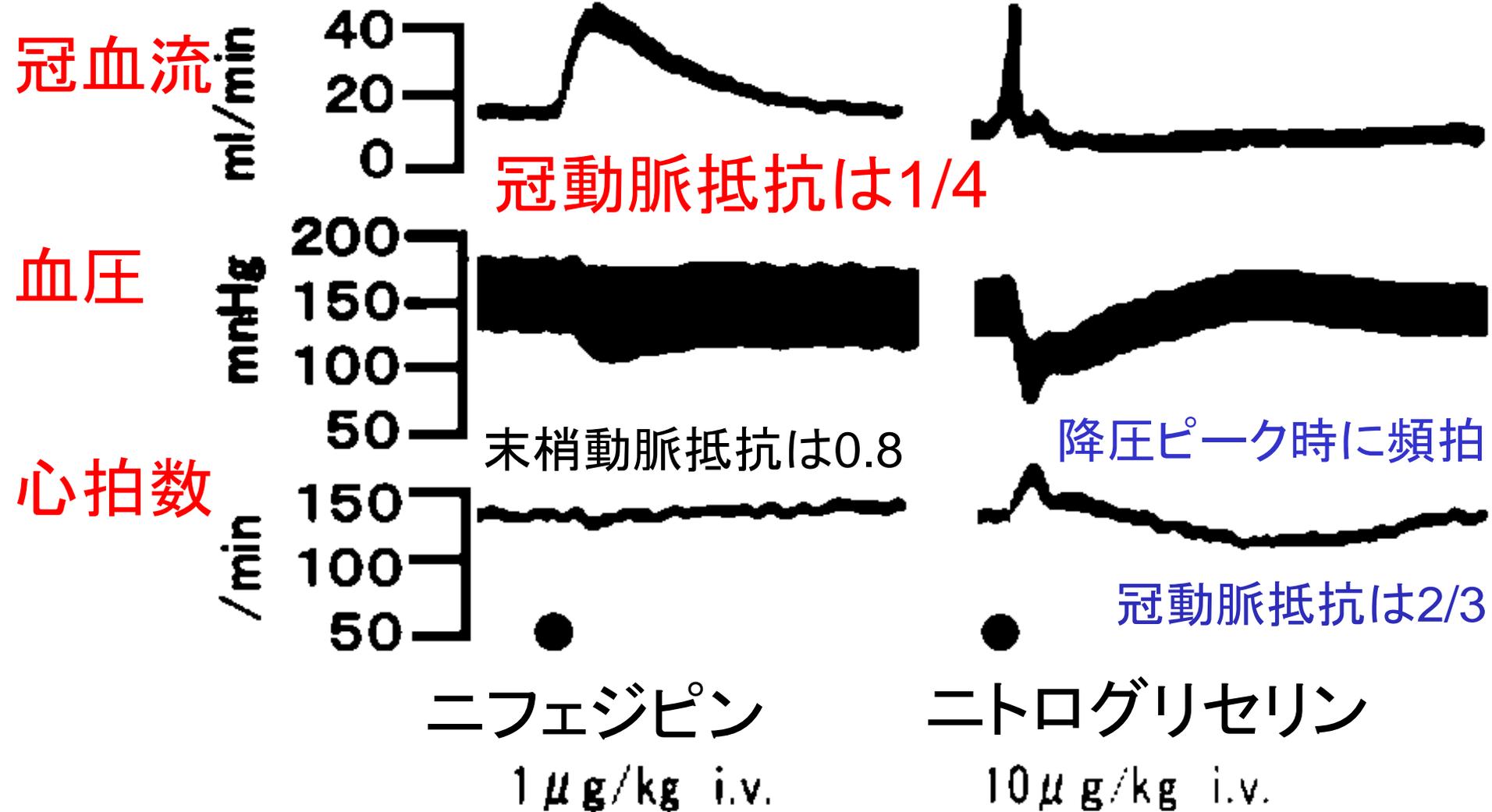
2本の点線の間は心室の拍出期で、

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)

橋本虎六先生ニフェジピン 1968年

血流ピーク時

血流ピーク時



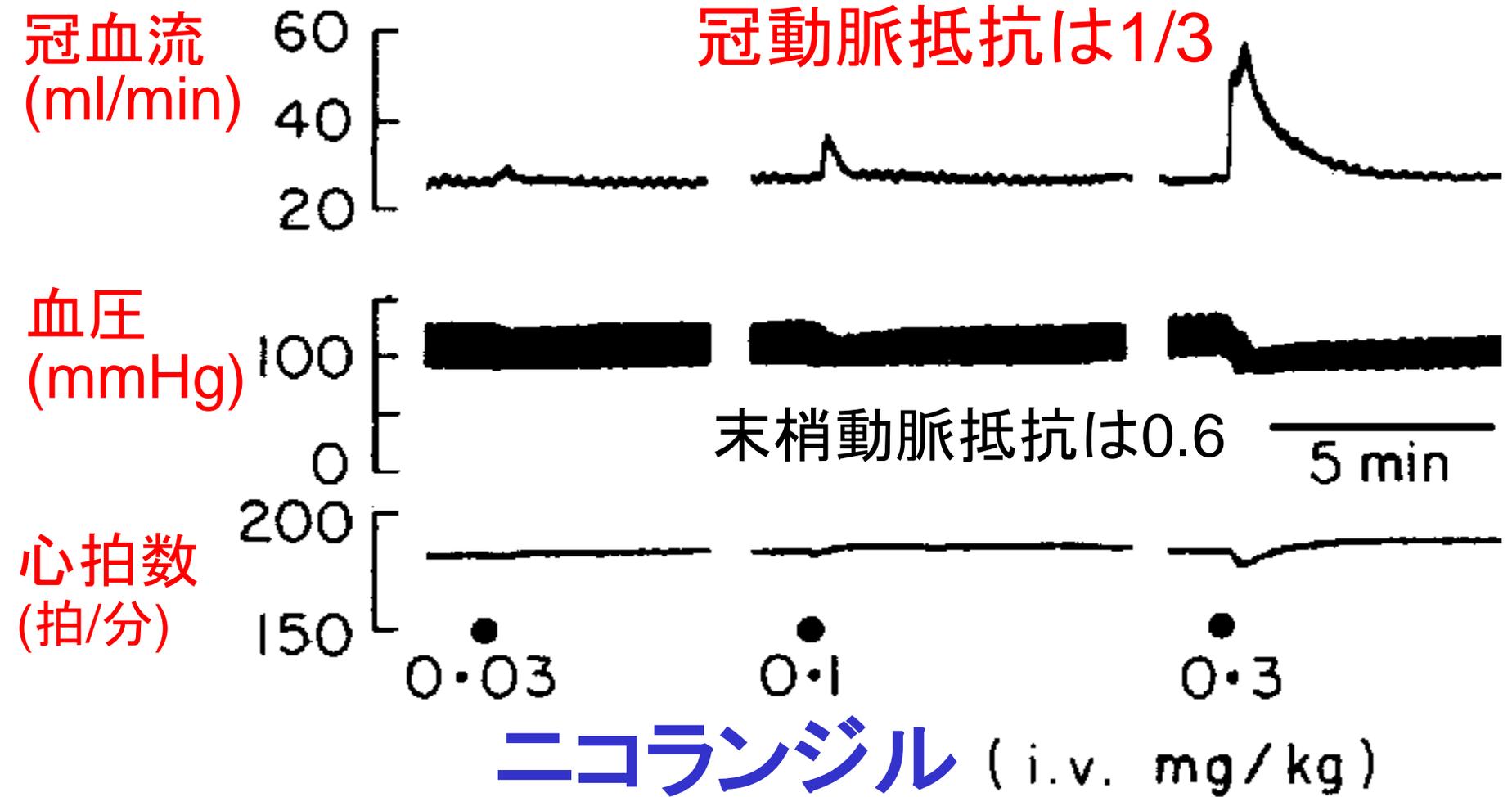
ニフェジピン

1 μg/kg i.v.

ニトログリセリン

10 μg/kg i.v.

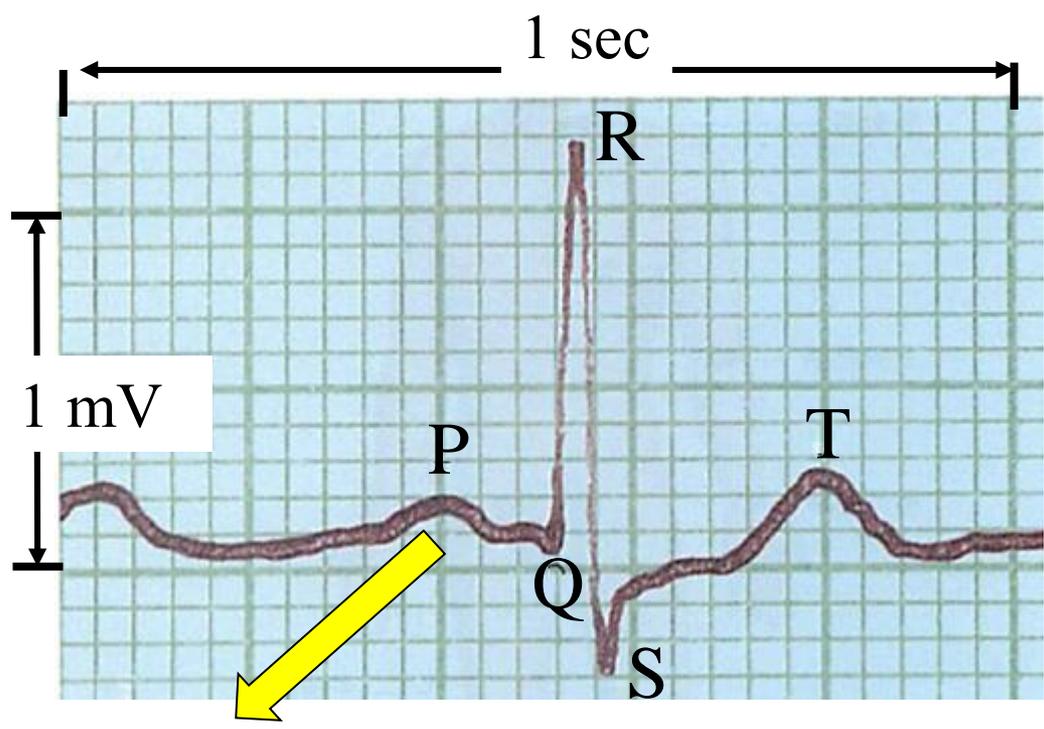
ニコランジルの冠血流増加作用



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

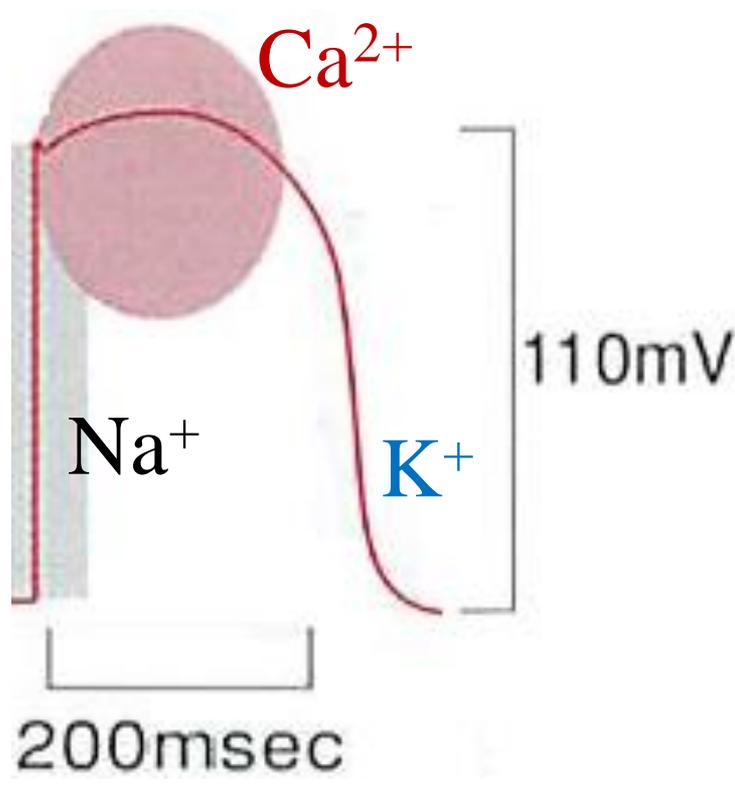
i. v.: 静脈内投与

心電図electrocardiogram (ECG)

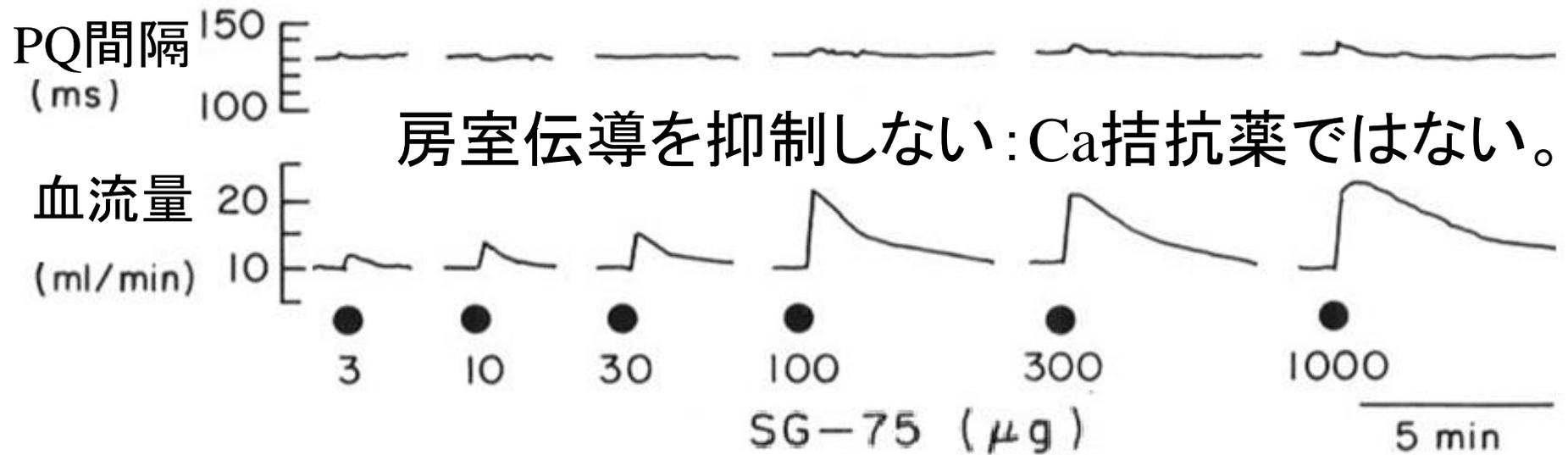
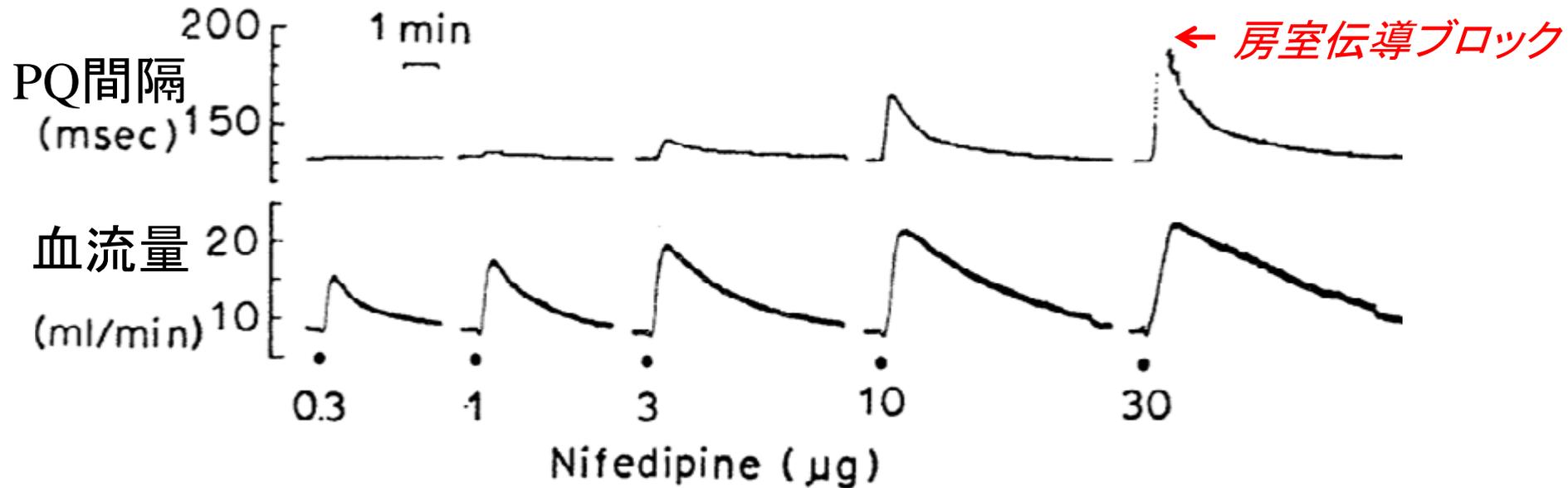


心房の興奮波 心室の興奮波 心室の再分極波

心室筋細胞の活動電位振幅は ~110mV

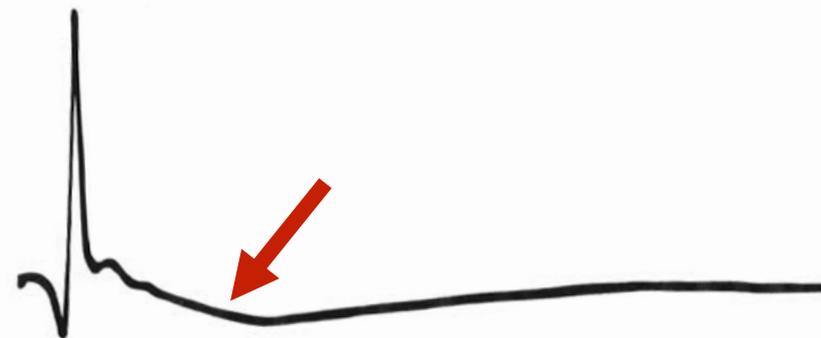


房室伝導に対するニコランジルとニフェジピンの作用



ニコランジル1mg動脈注

細胞外電位



10 mV

50 ms

収縮力



血液灌流乳頭筋標本

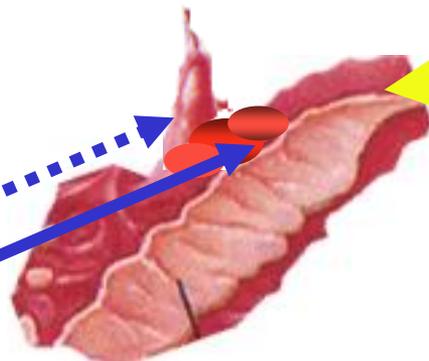
収縮力

張カトラスデューサー

動脈血

細胞外電位

ニコランジル

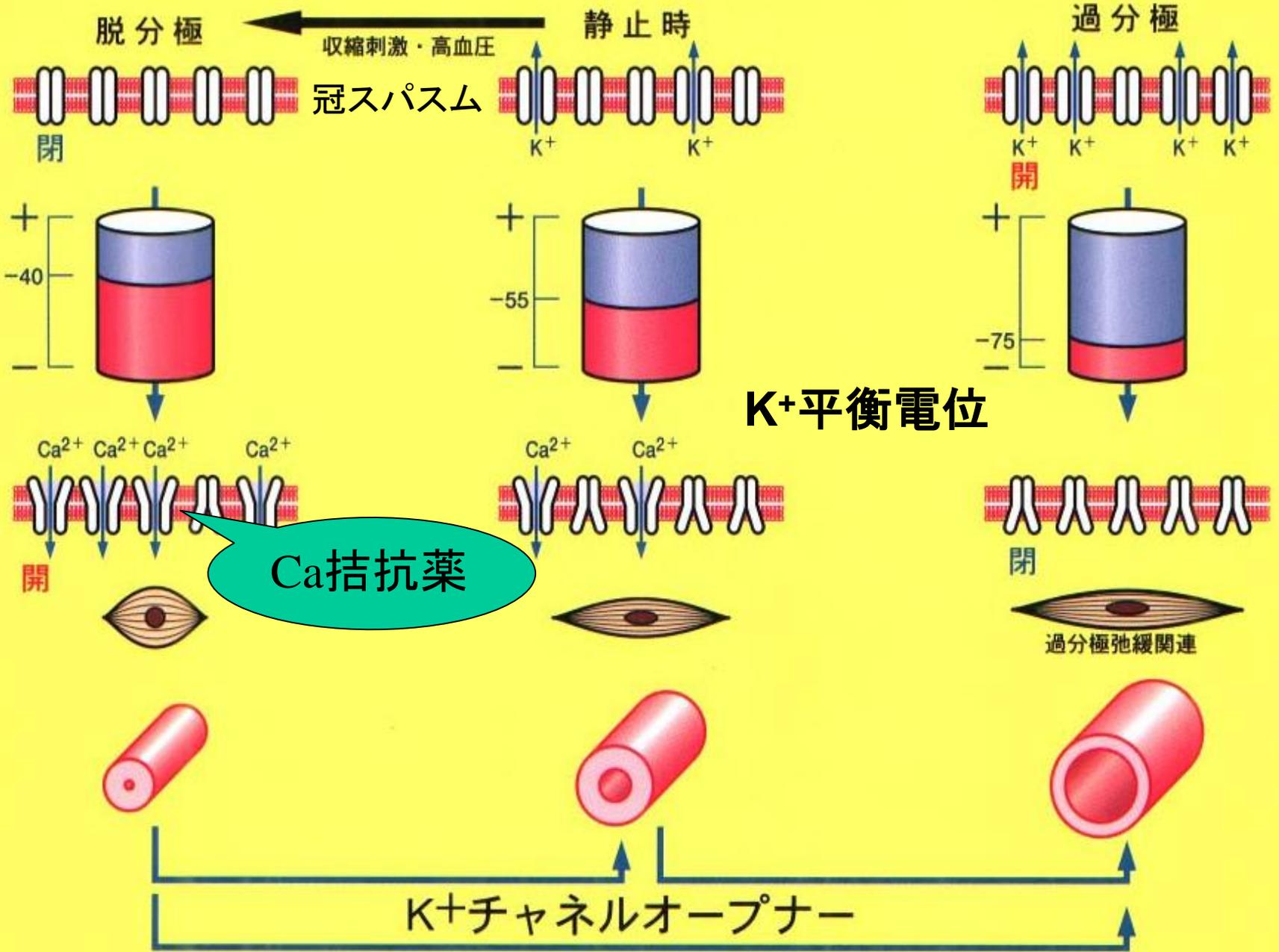


血液灌流標本で明らかになったこと

- ニコランジルSG-75は冠血流量を増加する。
- 房室伝導にはほとんど影響がない。
- QT時間の短縮を生じる。
- 心室筋の再分極を速める。

Ca拮抗薬とは異なった作用機序に違いない。

K⁺ チャンネル開口作用に違いない。



IONA

(Impact Of ニコランジル in Angina)

- 出典 : Dargie et al. 2001 AHA
- Lancet 359: 1269-1275、2002

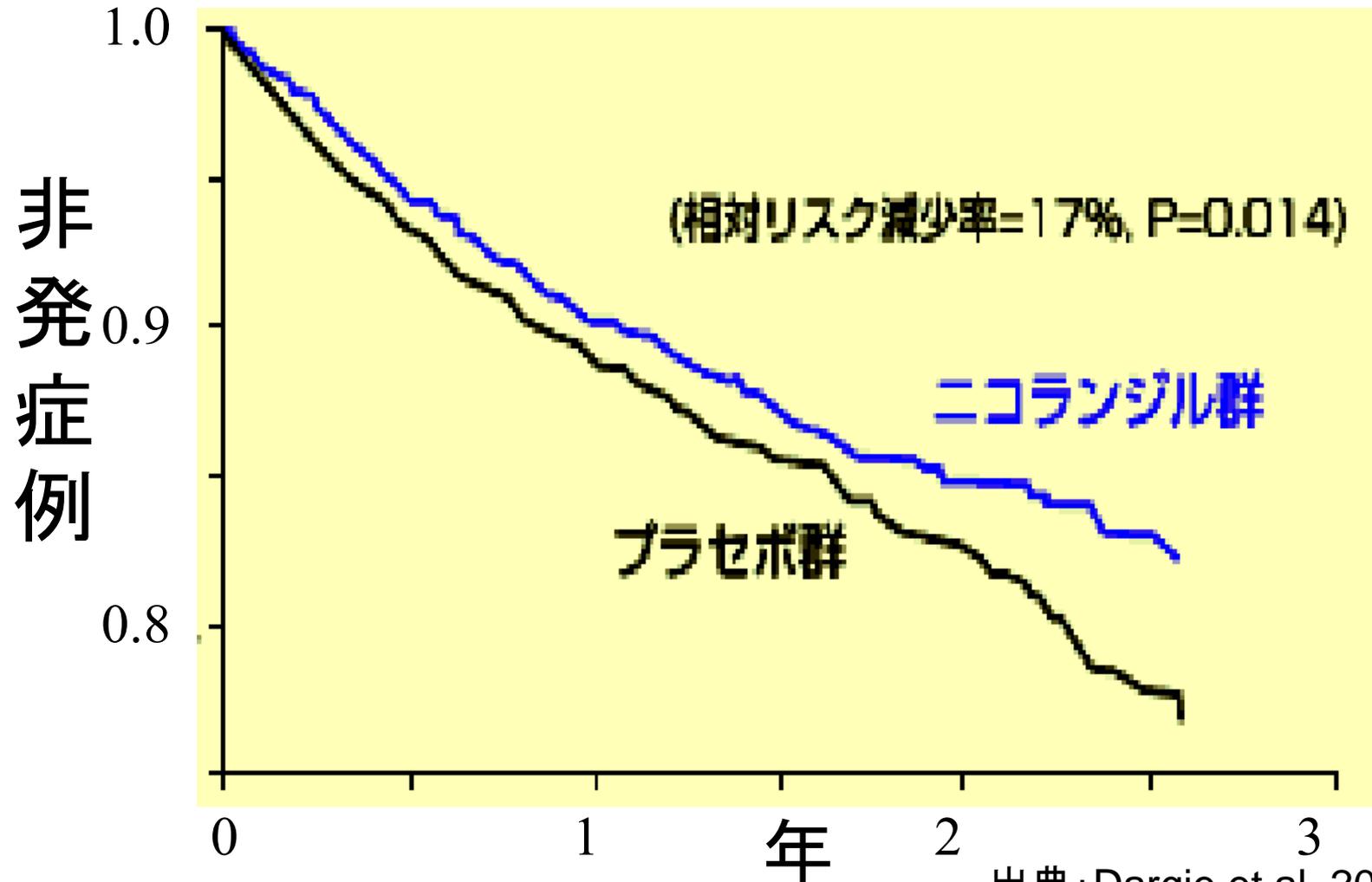
目的：安定労作狭心症例に対する「通常治療へのニコランジル追加」が、予後に与える影響を検討する。

標準的薬物治療を受けているハイリスク安定狭心症の男女。従来服薬していた薬剤を継続した上で、ニコランジル群（2、565例）またはプラセボ群（2、561例）に無作為割り付けされ、二重盲検法にて平均1.6年間（1～3年間）追跡。

なぜニコランジルなのか？

- ニコランジルは硝酸薬様の作用に加え、ATP感受性カリウム (K_{ATP}) チャンネルを開口することにより、血管拡張作用をもたらす。ニコランジルはこの K_{ATP} チャンネル開口により、さらに、「心筋保護作用」を示す。その機序の1つが「薬理的プレコンディショニング」といわれる効果。
- 「プレコンディショニング」: 先行する短時間の虚血により心筋細胞が虚血耐性を獲得し、その後の長時間虚血の際に心筋傷害が軽減される現象。
- この現象の機序として K_{ATP} チャンネル開口が考えられている。 K_{ATP} チャンネル開口作用を持つニコランジルは、ヒトにおいて薬によるプレコンディショニングをもたらすことが確認されている (J Am Coll Cardiol 2000; 35: 345、Eur Heart J 1999; 20: 51)。

第一評価項目「冠動脈疾患死、非致死的心筋梗塞、胸痛による予定外の入院」はプラセボ群に比べニコランジル群で相対的に17%有意に減少していた($p=0.014$)



出典: Dargie et al. 2001 AHA

IONA (Impact Of ニコランジル in Angina)

「薬理的プレコンディショニング preconditioning」 実証

初めて抗狭心症薬の予後改善

これからの安定狭心症治療

抗狭心症薬

硝酸薬

β 遮断薬

Ca拮抗薬

ニコランジル

予後改善薬

抗血小板薬

スタチンHMG-CoA還元酵素阻害薬

ACE阻害薬

ニコランジル



将来への展望

- **硝酸薬 + K^+ チャンネル開口薬**
- 心筋保護作用、心不全への適応
- 内皮機能補完薬＜動脈硬化予防治療＞
- 抗不整脈作用（特に虚血性）
- 肺水腫・肺高血圧症治療薬の可能性
- 骨格筋運動量の増加、歩行距離の延長



薬理学者から市民への伝言

伝統を踏まえ未来に向けて

- 薬草という伝統から、古典的医薬品開発
 - エールリッヒ、色素療法; サルファ薬(抗菌薬)からの創薬
 - ジェームズ・ブラック卿(医師から薬理学者へ)
 - 橋本虎六先生
- SG-75からニコランジル(シグマート®)へ
 - 東北大学の伝統、カリウム(K^+)チャンネル開口薬の発見
- 医薬品開発(創薬)と適正使用

講演の最後に皆様からの質問やご意見をお聞かせください。

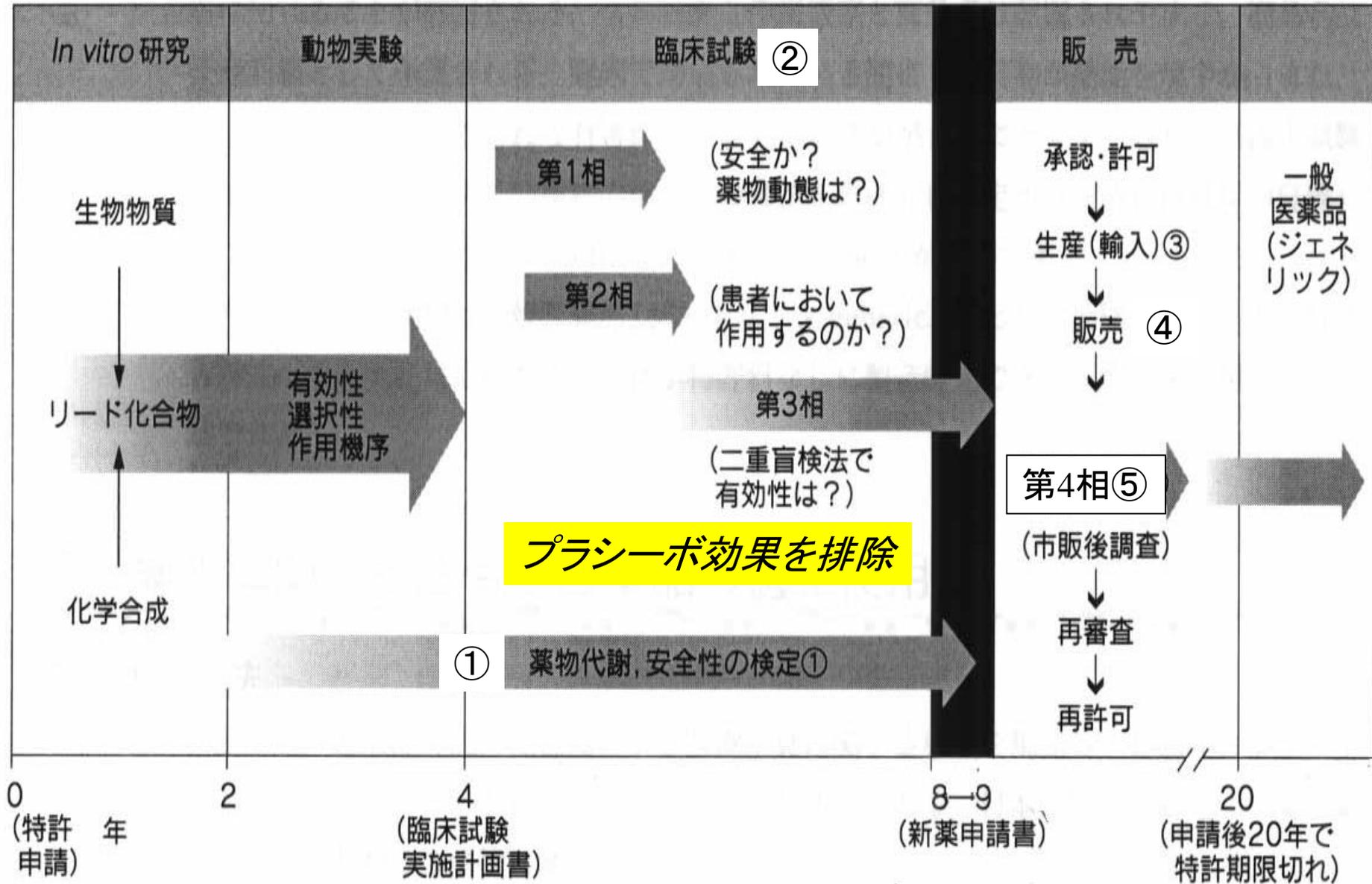


図 1-13 薬物開発と販売までの過程 文献^{1,4,5)}より改変.

①GLP; ②GCP; ③GMP; ④GQP、GVP; ⑤GPSP

臨床試験の成功率



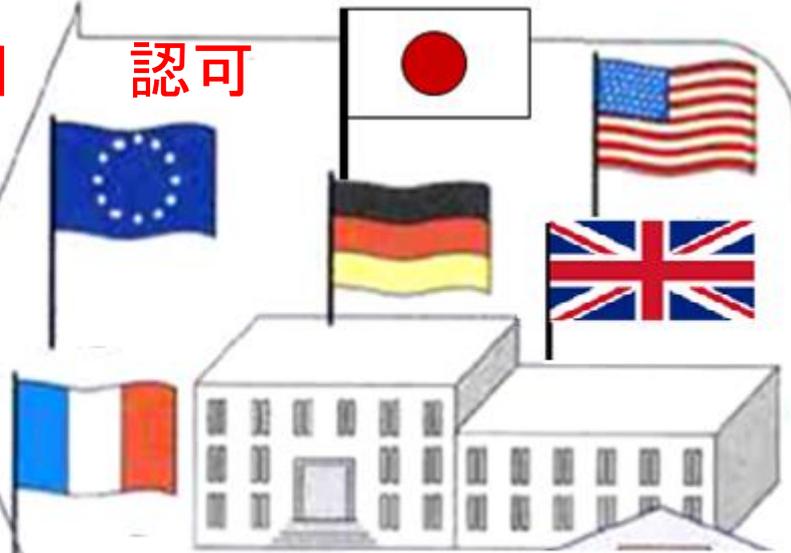
新薬開発力のある国はわずか！



ジェネリック薬
長期的な評価

第4相

認可



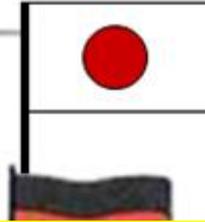
新薬の開発においては、医学や薬学だけでなく理学、工学など幅広い分野の技術が必要で、しかもゲノムやITなど最先端で高度な知識・技術が求められる。こうした技術力を備えている国は世界でも10カ国にも満たない。日本はそれらの国々の中でもトップクラスの技術を持つ国として、世界中で認められるような新薬を開発している。日本で開発されたくすりは、欧米をはじめ多くの国々でも発売され、世界中の患者さんの治療に使われている。

新薬開発力のある国はわずか！



第4相

認可

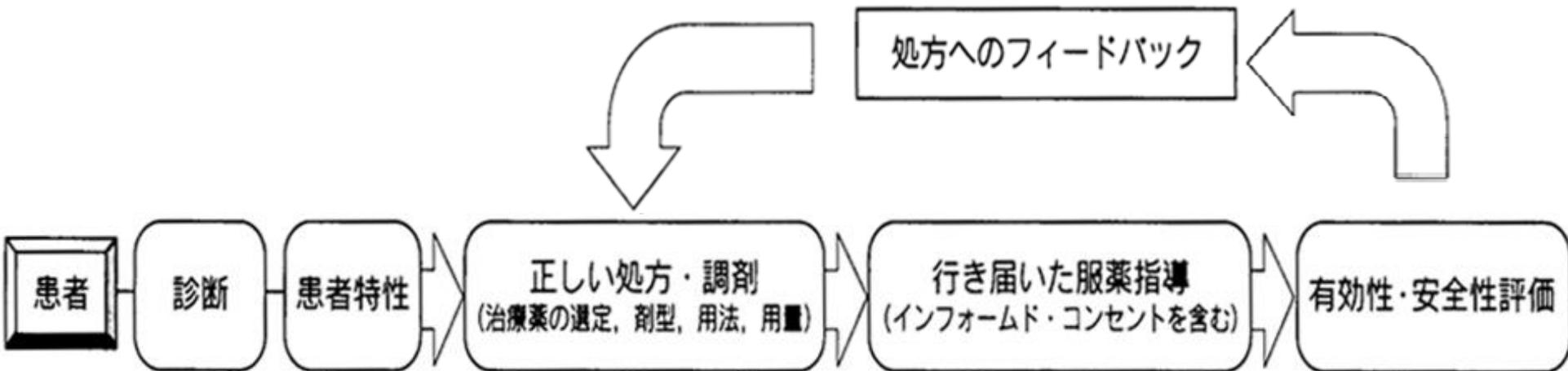


現在用いられている医薬品は消毒薬も含め、**95%は最近の80年間に開発された。**

ジェネリック薬
長期的な評価

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。

医薬品の適正使用法



適正使用法とは、① 的確な診断、② 患者の特性、③ 病態にかなった正しい処方と調剤(治療薬の選定, 剤型, 用法, 用量)、④ 行き届いた服薬指導(インフォームド・コンセントを含む)、⑤ 有効性・安全性評価、⑥ 医薬品についての絶えざる評価の処方へのフィードバックからなっている。

薬物開発シーズの可能性・ニーズの掘起し

副作用は
新薬の種

このような不具合を良くして。

「創薬」を支える社会経済的基盤

1 先端医学研究活動が活発である

2 質の高い研究者(生物・医学・薬学・化学・
情報工学・工業技術)が確保できる

3 知的財産権制度が確立されている

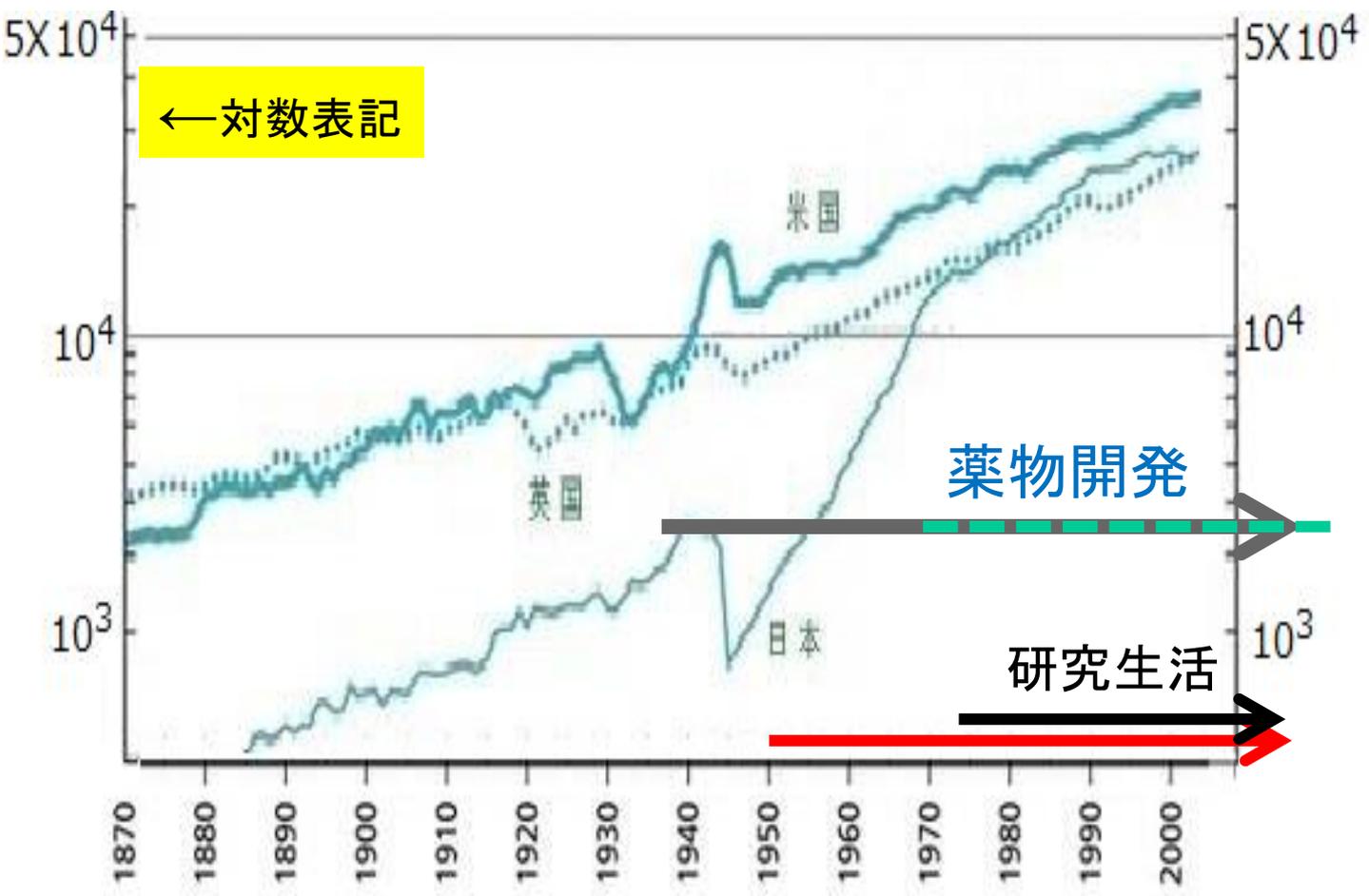
4 発達した精密化学・精密機械・情報技術など
周辺関連産業がある

5 組織だった臨床評価が可能な
医療システムがある

6 開発投資に見合う市場がある

7 人々の理解と協力が得られる

国民一人当たりのGDP（ドル）の推移と研究生活



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)

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、よい国であって欲しい、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。



『清庵の里』令和元年度総会記念講演

千葉晴美様を通じてのご質問に次のスライドでお答えします。

「**毒と薬の境目**」は何処なのでしょう？（白澤様）

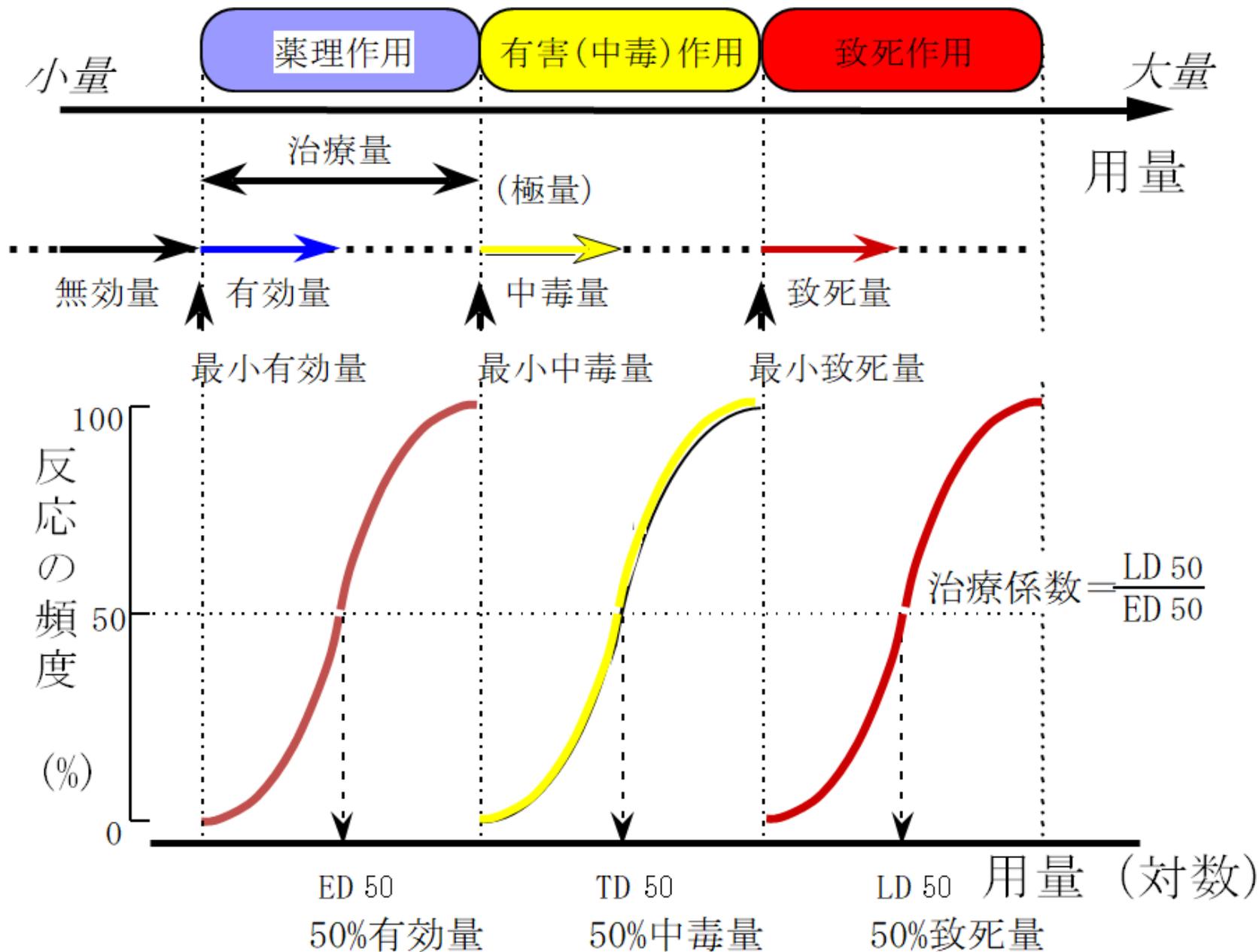
主要な疾病や症状についてのご質問もありましたが、時間の都合がつけばお答えしたいと存じます。

今後の予定

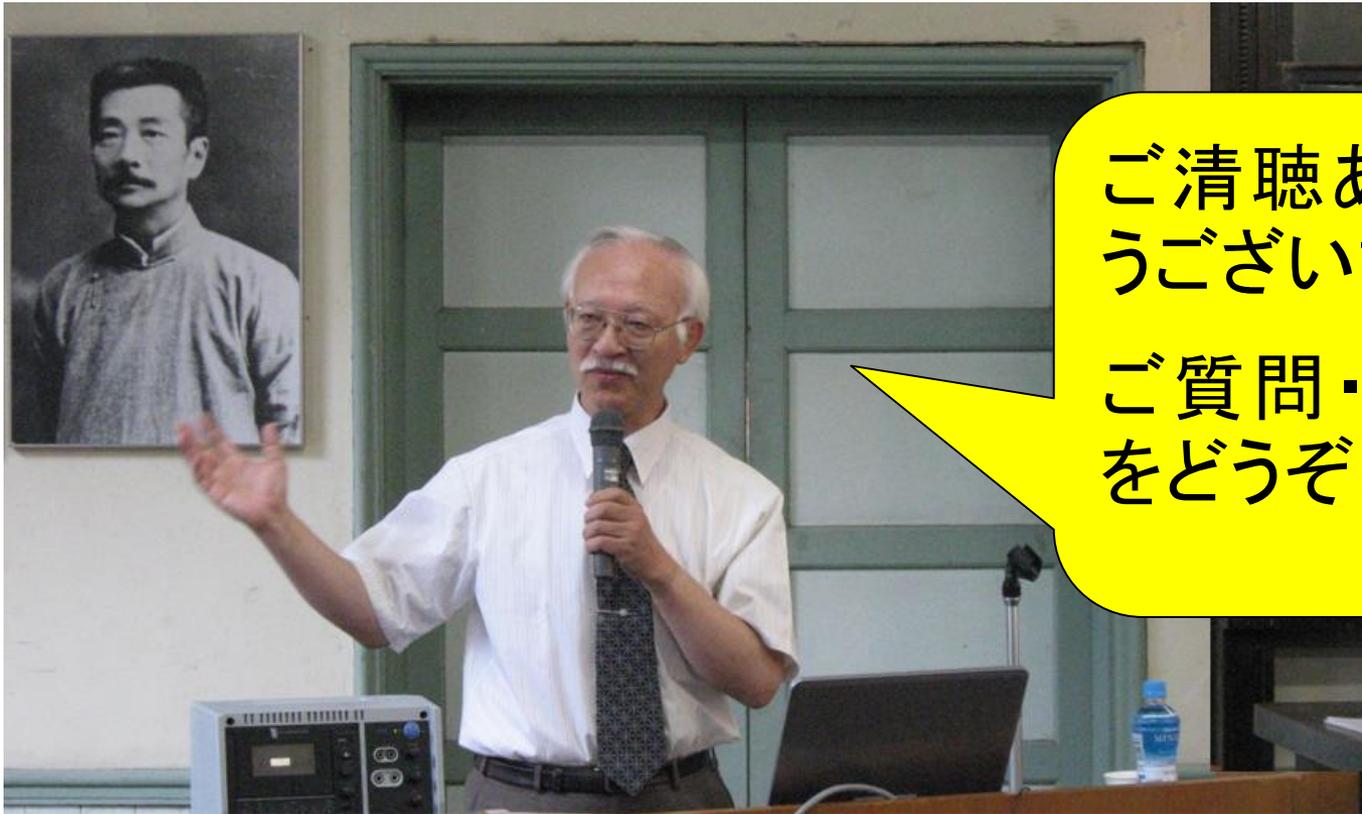
館ヶ森ハーブフェスタでのセミナー的講演

6月23日（日）午前 一関市藤沢町黄海字上中山89

毒と薬を分けるもの：用量そして人の特性



東北大学百周年事業



ご清聴ありがとうございました。

ご質問・ご意見をどうぞ。

20070828 片平、魯迅階段教室にて市民に「心臓を守る薬物」講義
友人（東北大学工学部出身）による撮影。



参考図書・文献

柳澤輝行(編著):新薬理学入門 第3版、南山堂、2008

渡邊建彦、上崎善規:分子を標的とする薬理学 第2版、医歯薬出版、2008

Katzung BG (Ed.): Basic & Clinical Pharmacology、(13th Ed.)
McGraw-Hill、2014; 柳澤輝行他(監訳):カッツング薬理学、丸善 2009

Hardman JG et al. (Eds.): Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics、(13th Ed.) McGraw-Hill、2018

Pratt WB & Taylor PM (Eds.): Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology、(3rd Ed.) Churchill Livingstone、1990

Rosenthal W.: Encyclopedic References of Molecular Pharmacology、Springer Verlag、2003

大地陸男:生理学テキスト(第8版)、文光堂、2017

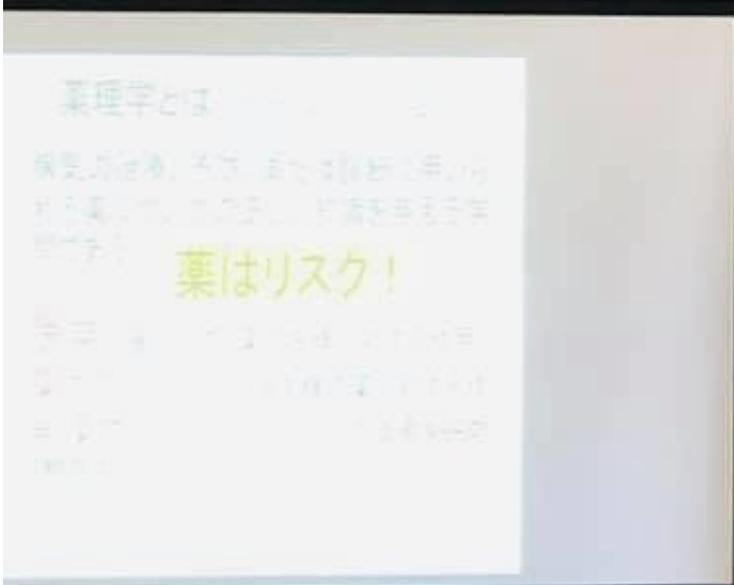
日本薬理学雑誌122巻5号 2003年11月 365-366、463; 367-374

清庵の里 記念講演会

演題 「薬理学者から市民への伝言」

「伝統を踏まえ未来に向けて」

講師 東北大学名誉教授 柳澤輝行氏



ご意見・質問

一番印象的だった事は、新薬を開発販売するまでの道のりについてのお話でした。予めレジメを読んで望んだ講演会ですが、やはり先生ご自身から発せられる言葉のリアルな重み深みが胸に迫って来ました。何年もかけて治験を重ねて行く中で多くの犠牲のもと新薬が世に送り出される事実を、今しっかりと受け止めております。お薬を飲むという事の重みと感謝を常に心して生きます。

☆葉酸は大事☆

ほうれん草、グリーンアスパラガス、春菊、納豆、苺🍓にも多く含まれるのですね～

★カリウムも大事★

バナナとヨーグルトは仲良しですね～🌸🌟🌟

夏バテ対策にも朝バナナがオススメです🌸🌟

マンゴー🍑やスイカ🍉にもカリウムが多いです

創薬 日本は最先端

柳澤東北大名譽教授 支援基盤の必要性説く

清庵の里講演会

支えるには「知的財産権制度が確立されている」「発達した精密化学・精密機械・情報技術など周辺関連産業がある」「人々の理解と協力が得られる」「開発投資に見合う市場がある」といった社会経済的基盤をつくることが大事だと強調した。

療できないものを治療したいという思いで研究を続けてきた」と研究に懸ける思いを述べ、創薬を

一関で活躍した蘭学者として講演した。

柳澤さんは、現在の医薬品(消毒薬も含める)について「95%がここ80年間に開発された。開発には幅広い分野の最先端な技術が必要だ」と切り出し、「その中でも日本は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新薬を開発し、欧米をはじめ多くの国々で発売され、世界中で治療に使われている」と説明した。

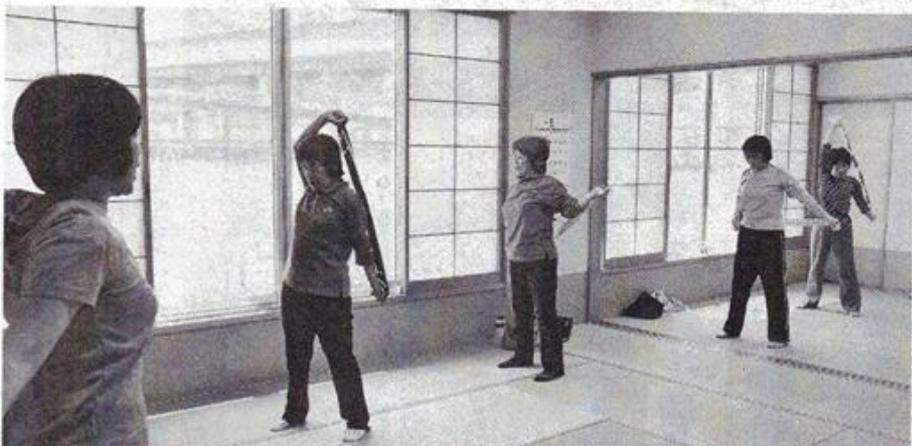
総会に合わせて実施し、約50人が聴講。柳澤さんは「薬理学者から市民への伝言―伝統を踏まえ未来に向けて」と題し



医薬品開発を支える社会経済的基盤を構築する重要性を訴えた柳澤さん

肩凝り、疲れもすっきり

真柴市民セ 軽体操&ストレッチ教室



一関市の真柴市民センターが主催する軽体操&ストレッチ教室は、同セ

ンターで開かれている。地域の女性が家の中でもできる体操で汗を流し、

い 務