

STEMを知れば薬がわかる

【特別回】

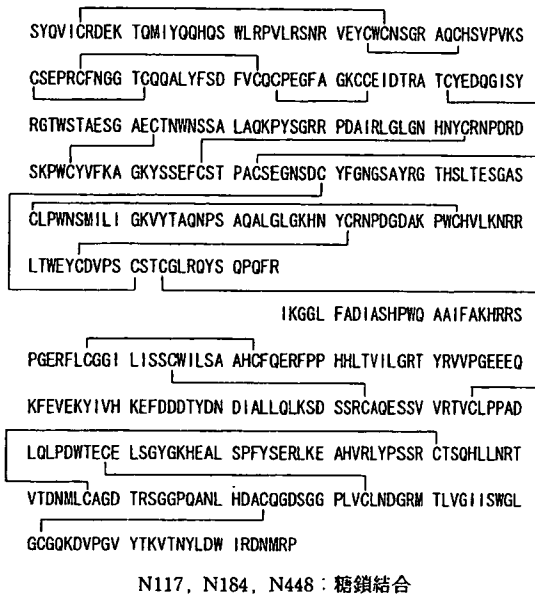


図3 アルテプラーゼの一次構造、ジスルフィド結合と糖鎖結合部位

アルテプラーゼは、遺伝子組換えヒト組織プラスミノゲンアクチベーターで、CHO細胞によって産生される(図3)。虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後3時間以内)および急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症6時間以内)に適用される。アルテプラーゼは、海外でも承認されており、EPおよびUSPにも収載されている。わが国では日局収載候補品目になっている。

t-PAは、血中からの消失が速く、静脈投与する場合は点滴投与が必要とされている。t-PAの肝臓での代謝には、クリングル1ドメイン上のAsn117に結合している高マンノース型糖鎖やEGFドメインが関与していると考えられている。そこで、血中での滞留時間を延長させるために、遺伝子工学的にt-PAを改変する研究が進められた。現在ではさまざまな改変型t-PAが血栓溶解薬として使用されている。

モンテプラーゼは、t-PAの84番目のシステインをセリンに変換した改変型t-PAで、ベビーハムスター腎細胞により産生される。わが国では急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)および不安定な血行動態に伴う急性肺塞栓症における肺動脈血栓の溶解に適用されている。

パミテプラーゼは、t-PAのクリングル1ドメインを欠失させることによって血中半減期を延長し、かつt-PAが2本鎖に解離しないように天然型t-PAのN末端から275番目のアルギニンをグルタミン酸に変換してフィブリン親和性を回復させた改変型t-PAで、CHO細胞によって産生される。パミテプラーゼは、急性心筋梗塞における冠動脈血栓の溶解(発症後6時間以内)に適用されている。

サブシステム「-teplase」を持つその他の品目としてJANには、Duteplase(デュテプラーゼ)、Lanoteplase(ラノテプラーゼ)、Silteplase(シルテプラーゼ)、Nateplase(ナテプラーゼ)、およびEcolteplase(エコルテプラーゼ)が収載されている。欧米では、TenecteplaseとRetepulseが承認されているが、いずれもJAN未収載である。

Tenecteplaseは、CHO細胞で産生されるt-PA改変体で、103番目および117番目のアミノ酸残基がそれぞれアスパラギンおよびグルタミンに変換され、さらに296~299番目のアミノ酸残基がアラニンに変換されている。Retepulseは、クリングル2ドメインとCatalyticドメインからなる改変体で、大腸菌で産生される糖鎖非結合タンパク質である。

その他サブシステム「-teplase」を持つ医薬品として、INNにはAnistreplaseおよびDesmotepulseが収載されている。

「-ase」の項で述べたTisokinase(チソキナーゼ)は、t-PAを示すサブシステム「-teplase」を持たないが、天然型t-PAである。チソキナーゼは、527個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質で、ヒト肺由来する2倍体繊維芽細胞で産生される。血栓溶解剤として承認されている。

(4)「-diplase」: プラスミノゲンアクチベーターと他の酵素との融合タンパク質

「-diplase」はプラスミノゲンアクチベーターと他の酵素との融合タンパク質に与えられたサブシステムである。サブシステム「-diplase」を持つ品目として、AmediplaseがINNに収載されている。Amediplaseは、t-PAのクリングル2ドメインとプロウロキナーゼのC末端側ドメインから構成される遺伝子組換えキメラ型プラスミノゲンアクチベーターである。

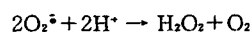
(5)「-lipase」: リパーゼ活性を持つ酵素

リパーゼ(lipase)活性を持つ酵素にはサブシステム

「-lipase」が与えられている。リパーゼはグリセロールエステルを加水分解し、脂肪酸を遊離する酵素である。サブシステム「-lipase」を持ちINNに収載されている品目として、遺伝子組換えヒト胆汁酸塩活性化リパーゼであるBucelipase Alfaや、*Rhizopus arrhizus*が産生するリパーゼRizolipaseがある。

(6)「-dismase」：スーパーオキシドジスムターゼ活性を持つ酵素

「-dismase」は、スーパーオキシドジスムターゼ(Superoxide dismutase)活性を持つ酵素に共通のサブシステムである。スーパーオキシドジスムターゼは、異性化酵素(isomerase)の1種で、スーパーオキシドアニオンラジカルの不均化反応(下式)を触媒する。



スーパーオキシドジスムターゼは、細胞内に発生したスーパーオキシドアニオンラジカル濃度を低下させることにより、DNA、膜脂質、タンパク質、炭水化物の酸化的損傷を抑制し、酸素障害を防御している。サブシステム「-dismase」を持ちINNに収載されている品目として、LedismaseとSudismaseがある。また、「-dismase」

を持たないが、INNに収載されているOrgoteinは赤血球由来スーパーオキシドジスムターゼである。そのPEG化体PegorgoteinもINNに収載されている。

システム「-ase」を持つその他の酵素性医薬品として、INNやJANには多くの糖分解酵素も収載されている。それらは本連載の第21回で紹介する予定である。

以上、今回は、酵素を示すシステム「-ase」を持つ医薬品の中から、タンパク質分解酵素、ウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベーター類、組織プラスミノゲンアクチベーター類、プラスミノゲンアクチベーターと他の酵素との融合タンパク質、リパーゼおよびスーパーオキシドジスムターゼ活性を持つ酵素を紹介した。

■参考文献

本稿作成に使用した参考文献は、本連載第5回(本誌2006年12月号)に記載している。また、以下の文献を参考にした。

- 1) 一瀬白帝編著：図説、血栓・止血・血管学、血栓症制圧のために、中外医学社、2005
- 2) 池田康夫編著：血栓症治療ハンドブック改訂第3版、メディカルレビュー社、1999
- 3) 鈴木宏治、松田道生編：止血・血栓・線溶、中外医学社、1994



薬の名前

ステムを知れば薬がわかる

Stems used in drug names. For the better understanding of pharmacological actions of drugs

第19回

名古屋市立大学大学院薬学研究科

宮田直樹

NAOKI MIYATA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University

はじめに

本連載第18回(本誌2008年1月号)では、酵索性医薬品を示すステム「-ase」のサブステムとして、

「-ase」: タンパク質分解酵素

「-uplase」: ウロキナーゼ型プラスミノーゲンアクチベーター

「-teplase」: 組織プラスミノーゲンアクチベーター類

「-diplase」: プラスミノーゲンアクチベーターと他の酵素との融合タンパク質

「-lipase」: リパーゼ活性を持つ酵素

「-dismase」: スーパーオキシドジスムターゼ活性を持つ酵素

を紹介した。

今回は、再び化学薬品類に戻り、平滑筋に作用する医薬品のステムを紹介する。

「-verine」: パパベリン作用を持つ鎮けい薬

「-verine」は、パパベリン作用を持つ鎮けい薬を示すステムである。Papaverine(パパベリン)は、ケシ科の植物に含まれるアヘンアルカロイドの1種であり、平滑筋弛緩作用を持ち、心筋に対しても抑制的に働く。麻薬性

はない。図1にパパベリンの構造を示した。パパベリンの平滑筋弛緩作用は、主にcAMPホスホジエステラーゼ(PDE)の阻害による。PDEは、3',5'-cAMPを分解して5'-AMPにする。パパベリンによりPDEが阻害されるとcAMPの細胞内濃度が上昇し、平滑筋が弛緩される。この状態は、アドレナリンβ受容体刺激薬が作用した状況と似ている。パパベリンは、血管平滑筋や消化管平滑筋を強く弛緩させるが、気管支平滑筋に対する作用は弱い。なお、パパベリンはINNではない。パパベリンの塩酸塩は、日局に収載されており、血管拡張・鎮けい剤として使用される。血管拡張作用があるが、高血圧治療に使用されることはない。

ステム「-verine」を持つ医薬品を図1に示す。Pentoxifyverine(ペントキシベリン)のクエン酸塩は、日局に収載されている。そのほかには、Propiverine(プロピベリン)の塩酸塩が日本で認可されている。Dicyclomine(ジサイクロミン)の塩酸塩も日本で認可されているが、そのINNはDicycloverineである。また、Temiverine(テミベリン)の塩酸塩水和物は、現在、国内で臨床試験中である。

「-dil」「-dyl」「-dilo」「-pendyl」: 血管拡張薬

「-dil」は血管拡張薬を示すステムである。「-dil」や

薬の名前

ステムを知れば薬がわかる

第19回

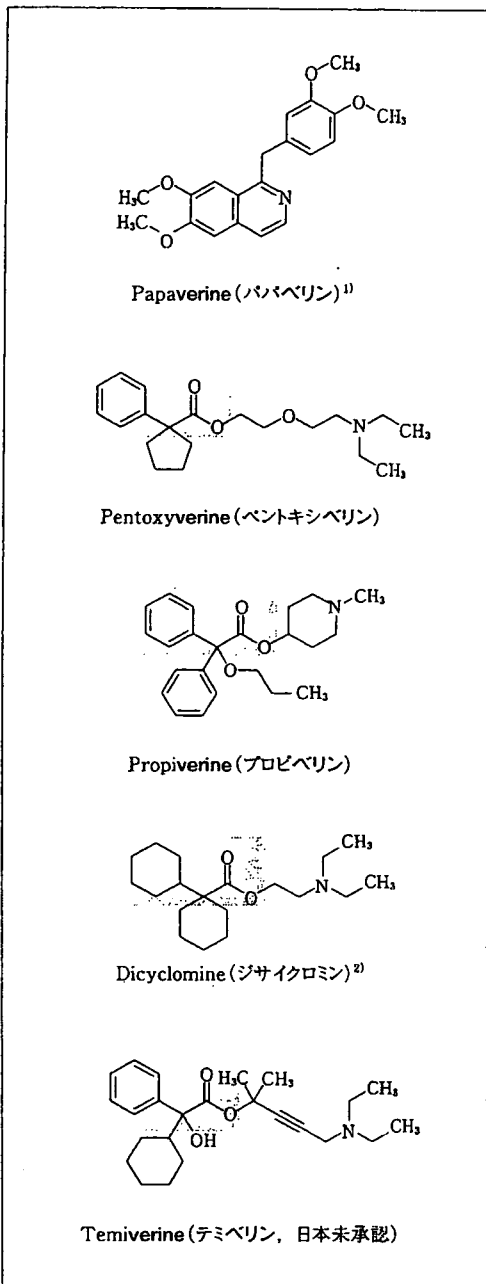


図1 パパベリン作用を持つ鎮けい薬を示すステム「-verine」を持つ医薬品

¹⁾ Papaverineは、INNではない。

²⁾ INNは、Dicycloverine。

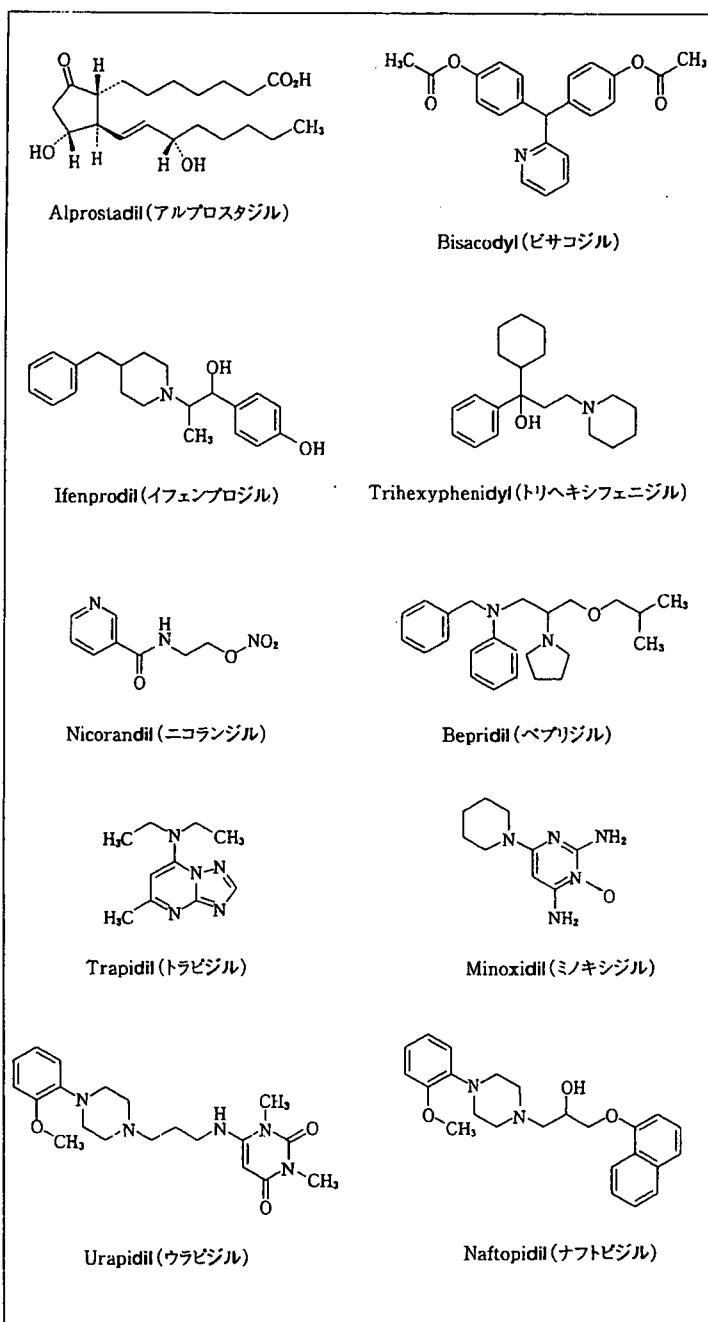


図2 血管拡張薬を示すステム「-dil」, 「-dyl」を持つ医薬品

「-dyl」に加えて、「-dilol」や「-pendyl」なども血管拡張薬を示すステムとして使われる。これらのステムを持つ医薬品は、血管拡張作用という効能でまとめられているが、化学構造に類似性がなく作用機序が異なる化合物も含まれている。

ステム「-dil」や「-dyl」を持つ血管拡張薬としては、Alprostadil(アルプロスタジル)およびアルプロスタジルの α -シクロデキストリン包接化合物であるAlprostadil Alfadex(アルプロスタジル アルファデクス)、Ifenprodil(イフェンプロジル)の酒石酸塩、Nicorandil

(ニコランジル), Trapidil(トラピジル), Urapidil(ウラピジル)およびBisacodyl(ビサコジル), Trihexyphenidyl(トリヘキシフェニジル)の塩酸塩が日局に収載されている。また, Bepriidil(ベプリジル)の塩酸塩, Minoxidil(ミノキシジル), Naftopidil(ナフトピジル)も日本で承認されている(図2)。

プロスタグランジンE₁(PGE₁)であるアルプロスタジールは、エイコサノイドの1つである。アルプロスタジールは、血管平滑筋弛緩作用を有し血流量を増加させ、さらに血小板凝集抑制作用を示す。慢性動脈閉塞症における四肢潰瘍ならびに安静時疼痛の改善、振動病における末梢血行障害に伴う自覚症状の改善ならびに末梢循環・神経・運動機能障害の回復、血行再建術後の血流維持などに適応される。

イフェンプロジールの酒石酸塩は、血管平滑筋直接弛緩作用や交感神経 α 受容体遮断作用により脳動脈血流量を増加させ、脳内のブドウ糖、ATP、乳酸などの代謝を改善することから、脳循環・代謝改善薬に分類され、脳梗塞後遺症、脳出血後遺症に伴うめまいの改善などに適応される。

ニコランジールは、ATP依存性カリウムチャネル開口薬であり、この作用によって血管平滑筋の拡張を引き起こすと同時に、ニトロ基から内因性血管拡張物質であるNOが発生することにより末梢血管拡張作用が発現する。冠血管拡張作用があり、狭心症治療薬として使用される。

トラピジールは、トロンボキサンA合成酵素を阻害し冠血管拡張作用や抗血小板作用を示し、狭心症薬として使用される。

ウラピジールは、交感神経抑制性降圧薬の1つであり、アドレナリン α_1 遮断作用を有する。高血圧治療あるいは排尿障害改善に用いられる。

ビサコジールは、フェノールエステル系大腸刺激薬で下剤として用いられる。

トリヘキシフェニジールの塩酸塩は、ビペリジン系の中樞性コリン作用薬であり、向精神薬投与によるパーキンソンニズム・ジスキネジア・アカシジアおよび特発性パーキンソンニズムおよびその他のパーキンソンニズムに効能・効果を有する。

ベプリジールの塩酸塩は、細胞のカルシウムチャネルを抑制し、冠血管を拡張し心拍数を減少させる。不整脈・狭心症治療に用いられる。

ミノキシジールは、最初、高血圧の経口薬として開発された。その後、髪を育成し脱毛症を回復させる効果が発

見された。日本では、医療用の実績がないまま一般用医薬品として承認されたダイレクトOTC第1号である。

ナフトピジールは、アドレナリン α_1 受容体遮断薬であり、排尿困難治療に用いられる。

ステム「-dilatol」を持つ血管拡張薬としては、Carvedilol(カルベジロール), Nipradilol(ニブラジロール)が、ステム「-pendyl」を持つ血管拡張薬としては、Isothipendyl(イソチベンジル)の塩酸塩が日本で使われている(図3)。

カルベジロールは、アドレナリン $\alpha_1\beta$ 受容体に対する非選択的遮断薬であり、本態性高血圧症や狭心症の治療に用いられる。

ニブラジロールは、アドレナリン β_1 受容体非選択的な遮断薬であり、本態性高血圧治療、狭心症、緑内障高眼圧症治療に用いられる。

イソチベンジールの塩酸塩は、抗ヒスタミン作用、抗アレルギー作用を有する一般用薬として販売されている。

薬の名前

STEMを知れば薬がわかる

第19回

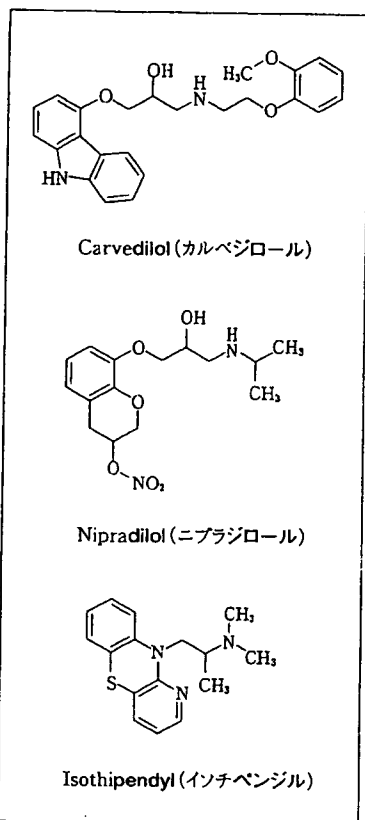


図3 血管拡張薬を示すステム「-dilol」, 「-pendyl」を持つ医薬品

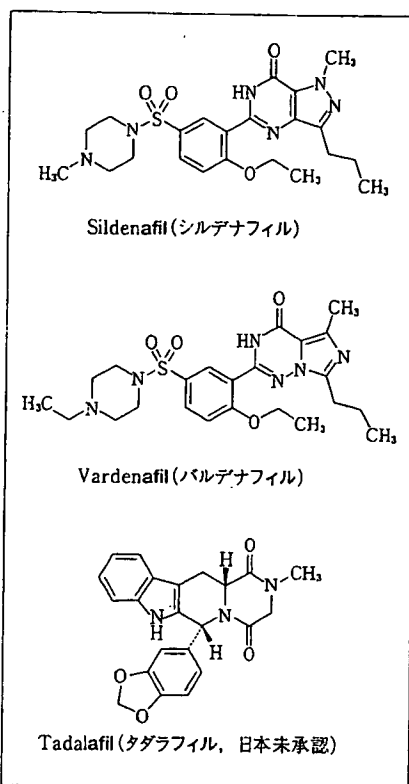


図4 血管拡張作用を持つホスホジエステラーゼ5阻害薬を示すステム「-afil」を持つ医薬品

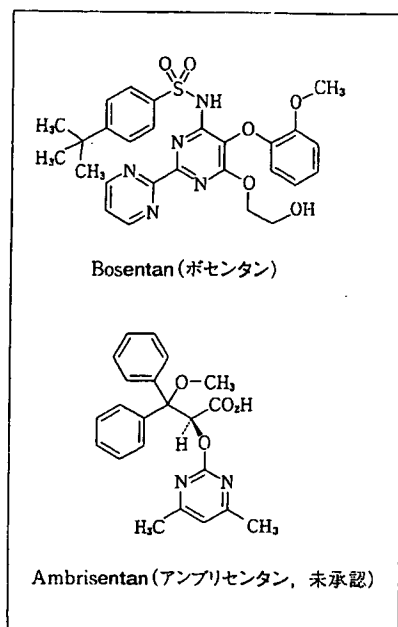


図5 エンドセリン受容体拮抗薬を示すステム「-entan」を持つ医薬品

「-afil」：血管拡張作用を持つホスホジエステラーゼ5阻害薬

「-afil」は、血管拡張作用を持つ5型ホスホジエステラーゼ阻害薬を示すステムである。5型ホスホジエステラーゼ(PDE5)はcGMPを分解する酵素であり、PDE5が阻害されると細胞内のcGMPが増加する。cGMPの増加は、内因性の血管拡張因子であるNOによる作用と同じであり、NO作動性神経に作用して血管を拡張させる。

ステム「-afil」を持ち日本で使用されている医薬品としては、Sildenafil(シルденаフィル)、Vardenafil(バルденаフィル)が、また日本では未承認であるがTadalafil(タダラフィル)がある(図4)。シルденаフィルのクエン酸塩およびバルденаフィルの塩酸塩は、勃起不全治療薬として認可されている。米国で認可されているタダラフィルも勃起不全治療に用いられている。

「-entan」：エンドセリン受容体拮抗薬

「-entan」は、エンドセリン受容体拮抗薬を示すステムである。エンドセリンは、血管内皮細胞から分泌される21個のアミノ酸で構成されるペプチドであり、血管系や心筋組織に存在するエンドセリン受容体に作用して血管を収縮させる。エンドセリン受容体に拮抗作用する薬物は高血圧治療薬として開発されている。日本では、2005年にBosentan(ボセンタン)の水和物が肺動脈性肺高血圧症治療薬として承認されており、Ambrisentan(アンプリセンタン)も肺動脈性肺高血圧症薬として承認申請中である(図5)。

以上、今回は、平滑筋に作用する医薬品のステムとして、「-verine」、「-dil」、「-dyl」、「-dilol」、「-pendyl」、「-afil」、「-entan」を紹介した。

■参考文献
本稿作成に際して、前回までに紹介した参考文献を使用した。