

不可逆的・競合的と可逆的・非競合的

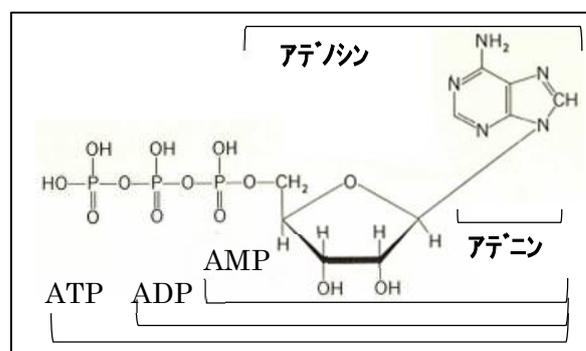
12月の薬剤師学習会の話は抗血栓薬に関するものでしたが、参考資料として利用した「2020年JCSガイドラインフォーカスアップデート版冠動脈疾患患者における抗血栓療法」の中に下記のようなP2Y₁₂受容体拮抗薬の薬理作用比較表(一部筆者による改変あり)がありました。

一般名	クロピドグレル	プラスグレル	チカグレロル
先発薬名	プラビックス	エフィエント	ブリリンタ
受容体の阻害	不可逆的	不可逆的	可逆的
結合様式	競合的	競合的	非競合的
半減期(時間) ¹⁾	6.9(75mg)*	0.9(3.75mg)*、4.9(20mg)*	8.7(90mg)**
1日投与回数	1回	1回	2回
効果発現時間	2~8時間	30分~4時間	30分~4時間
効果消失時間	5~7日	7~10日	3~5日

1)半減期は添付文書より引用* ; 活性代謝物として、** ; 未変化体として(但し代謝物にも活性あり)
今回の話題は表の中に出てくる「不可逆的・競合的と可逆的・非競合的の意味とは?」になります。

1) その前にP2Y₁₂受容体とは

ADP(アデノシン二リン酸)の受容体の1つになり、血小板上にあるP2Y₁₂受容体にADPが結合すると血小板凝集が開始されますので、この受容体拮抗薬は血小板凝集による血栓形成予防に利用されています。ADPの構造は右図でアデノシンに2つのリン酸が結合した形です。体内にはADPの他にもアデノシンとATPの受容体も存在しており神経伝達物質の役割もっています。AMPはサイクリックAMPとなって体内のリン酸化反応と深く関わりもっています。体内に多く存在するDNAやRNAの構成成分の中で何故アデニンをもつこれらの一群の物質が他の塩基の化合物よりも重要な役割を担うことになったのでしょうか?という問題はさておいて、ATP受容体はP2X受容体、ADP受容体はP2Y受容体、アデノシン受容体はA受容体と呼ばれそれぞれに亜種があります。今回とりあげたADP受容体拮抗薬の他で治療薬との関係が明確になっている受容体にアデノシン受容体があります。喘息治療薬のテオフィリンはホスホジエステラーゼ阻害作用の他に気管支のアデノシンA₁受容体を阻害して気管支拡張作用を示すとされ、またパーキンソン病の治療薬イストラデフィリン(ノリアスト®)は中枢神経内のアデノシンA_{2A}受容体を阻害します。またカフェインやテオフィリンもアデノシンA_{2A}受容体を阻害し興奮作用を示すとされています(ラングデール薬理学8版246p)。



体内に多く存在するDNAやRNAの構成成分の中で何故アデニンをもつこれらの一群の物質が他の塩基の化合物よりも重要な役割を担うことになったのでしょうか?という問題はさておいて、ATP受容体はP2X受容体、ADP受容体はP2Y受容体、アデノシン受容体はA受容体と呼ばれそれぞれに亜種があります。今回とりあげたADP受容体拮抗薬の他で治療薬との関係が明確になっている受容体にアデノシン受容体があります。喘息治療薬のテオフィリンはホスホジエステラーゼ阻害作用の他に気管支のアデノシンA₁受容体を阻害して気管支拡張作用を示すとされ、またパーキンソン病の治療薬イストラデフィリン(ノリアスト®)は中枢神経内のアデノシンA_{2A}受容体を阻害します。またカフェインやテオフィリンもアデノシンA_{2A}受容体を阻害し興奮作用を示すとされています(ラングデール薬理学8版246p)。

2) 受容体の阻害様式「可逆的と不可逆的」

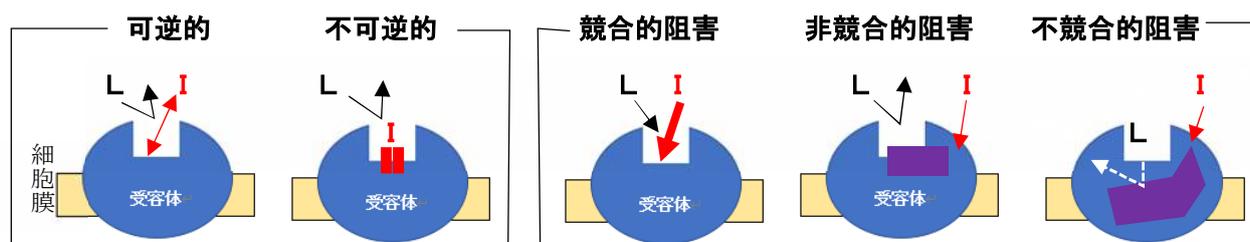
阻害様式で使われる可逆的阻害や不可逆的阻害という用語は酵素阻害の際にも同様に使われていま

すが、受容体の活性を示す部分に入り込んで本来の刺激物質(リガンド)が活性部分に入り込めないよう邪魔をする形式のことで、可逆的というのは受容体に入り込み水素結合やイオン結合など弱めの結合をしているけれども時間が経つと抜け出して機能が回復できるタイプになります(結合したり離れたたりしてやがてどこかへ去って行くというイメージ)。不可逆的というのはいったん受容体の活性を示す部分に入り込むとがっつりと共有結合してもはやほぼ永久に離れずリガンドが入り込む余地もないという阻害の仕方になります。不可逆的な阻害にあった受容体や酵素はその受容体や酵素が新しく新生されて新旧交代しないかぎり、その機能が回復されない状態が続きます。血小板は内部に核が存在していないためタンパク質である受容体や酵素は新生されることはなく、機能が回復するには血小板自体が新生されてくるのを待つしかないわけです。

- 「非可逆的」阻害という用語もありますが、細かなニュアンスはさておき「不可逆的」と同じと考えてよいでしょう。次項にモデル図を描いてみましたがお分かり頂けるでしょうか？

3) 受容体の結合様式「競合的(=拮抗的)と非競合的(=非拮抗的)」

阻害様式は途中で阻害から回復できるか永久的に阻害が続くかの区別でした。結合様式は阻害様式が結合の仕方にもよるので似たような印象を与えますが、こちらは受容体への結合場所が同じか違うかになります。受容体の活性部分へリガンド(L)と同様に阻害薬(I)が接近しリガンドと席取りゲームを繰り返すのが競合的阻害になります。席取りゲームをしないタイプの阻害が非競合的になります。受容体にしろ酵素にしろ巨大なタンパク質でできているため反応活性部分の他にそのタンパク質を形作り反応活性に関与しない部分もあるわけですが、阻害薬の中には受容体の構成部分に結合することで受容体の形を変化させてリガンドが反応活性部分に近づけないようにしたり、リガンドが反応活性部分に結合してもその後の反応をストップさせてしまうタイプがあります。このように作用部分が異なるためリガンドと競合せずに受容体や酵素の活性を阻害するタイプを非競合的と呼びます。従って可逆的であり競合的、不可逆的であり非競合的な阻害もありえます。さらに「不競合的阻害」があります。こちらはリガンドが結合していない時は受容体とも結合しない阻害薬で、リガンドと受容体が結合して受容体全体の構造が変化した時に阻害薬が受容体の別部位に結合し受容体の活性を抑制する様式をいいます。



4) 改めてP2Y₁₂受容体の特徴についてのまとめ

- クロピドグレルとプラスグレルは血小板のADP受容体に対してADPと同じ部位に競合的に近づこうとしますが、これら2剤は受容体と不可逆的に結合するため一旦結合が起こるとADPはもはやその機能を発揮できなくなります。この影響は血小板の寿命(約7日)が尽きるまで続くため手術前に抗血小板薬を休薬する場合は血小板の新生がある程度進むまでの期間が必要で7日が基本ですが、表によると5~7日と7~10日に分けられています。この相違の詳細は不明です。
- 一方のチカグレロルは血小板のADP受容体に対してADPとは異なる部位に作用するため非競合と表現されます。チカグレロルは異なる位置に付いたり離れたりする可逆的な結合をして受容体の働きを阻害するのでその作用は血中濃度半減期と相関すると考えられ他の2剤と違う1日2回投与が必要で、また休薬時間は血小板の寿命ではなく血中濃度依存と考えられるので3~5日休薬すると十分に出血リスクは無くなると考えられます。(終わり)