

薬と作用部位

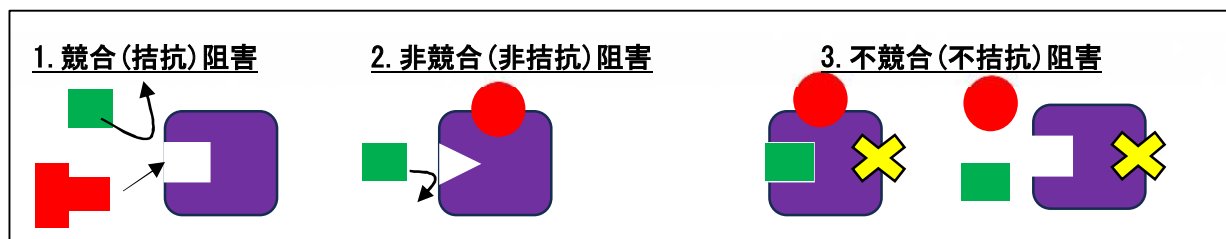
薬が効くためには薬に対応する体の作用部位があり、多くは生体内物質の受容体に結合して受容体の刺激もしくは遮断によって作用が発揮されます。私の著書「知って納得！薬のおはなし」の56pでH₁受容体拮抗薬は抗コリン作用も持っているのですが構造的にアセチルコリンのどこと似ているのでしょうか？という問いかけをしていました。今回はこの周辺の基本的な話になります。

1) 受容体との結合様式(酵素との結合も同様に考える)

生体内の受容体はタンパク質で作られていますが高次構造を保っています。その一部領域に生体内物質(リガンド)が結合しては離れるように動き、結合した時に受容体の構造が変化してその後の反応を進めていきます。受容体に作用する薬の場合はリガンドよりも受容体に結合しやすいものを選びます。その結合の仕方により大きく2つに分類されます(以下、阻害薬として説明します)。

①**不可逆的結合**：リガンドが受容体と結合したり離れたりするのに対して薬が受容体に一旦結合すると離れなくなるというタイプの結合です。一般的に受容体の作用を阻害するタイプの薬になります。たとえば血小板のADP受容体へのクロピドグレルの結合が不可逆的ですし、対象が酵素になりますがアスピリンのシクロオキシゲナーゼ(COX)への活性部位への結合が不可逆的になります。それぞれの受容体や酵素が新たに合成され入れ替わらない限り阻害作用が続くこととなります。血小板の場合は内部に核がなく新たなタンパク質合成ができないため上記の阻害作用は血小板の寿命が尽きる1週間前後まで続くこととなります。

②**可逆的結合**：薬もリガンドと同様に受容体と結合したり離れたりするタイプで、相対的にリガンドより受容体との結合する力が強いため薬の効果が強くでるタイプの結合です。このタイプの結合形式には次の3つが知られています(緑：体内リガンド、赤：阻害薬)。



1. **競合(拮抗)阻害**：リガンドと阻害薬が受容体の活性部位に共に結合しようとするタイプで受容体の結合度が強い阻害薬ほど受容体への阻害作用が強くなります。●多くの阻害薬がこのタイプで例えば抗ヒスタミン薬、オレキシン受容体遮断薬などがあります。

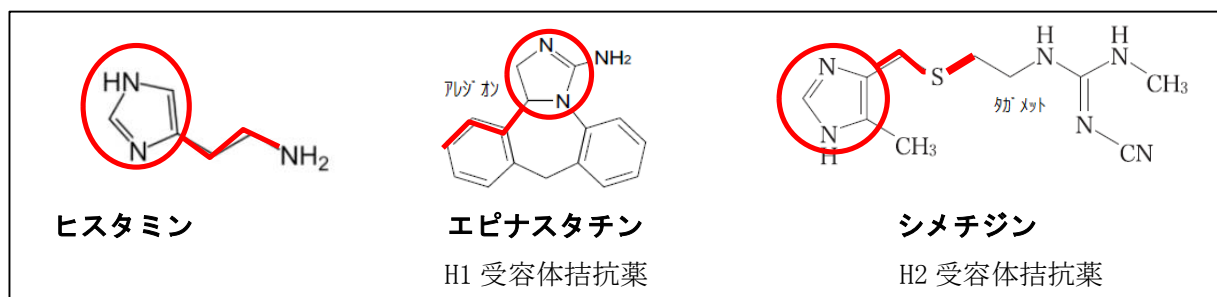
2. **非競合(非拮抗)阻害**：リガンドが結合する部位とは別の部位に阻害薬が結合し受容体自体の構造を変えるためリガンドが本来の結合部位に結合できなくなってしまうタイプで**アロステリック**効果とも言われます。反応の阻害ばかりでなく刺激作用もあります。●刺激作用の例になりますがベンゾジアゼピン系薬はC1チャンネルに存在するGABA受容体とは異なる場所に結合することでGABA受容体のGABAへの結合性を高めC1による過分極を推進し睡眠・鎮静作用に導きます。またシナカルセト(レグパラ®)等は副甲状腺のCa感受受容体のCa結合部位以外の部位に作用しCa

が結合した時と同様に活性化してPTHの分泌を抑制します。

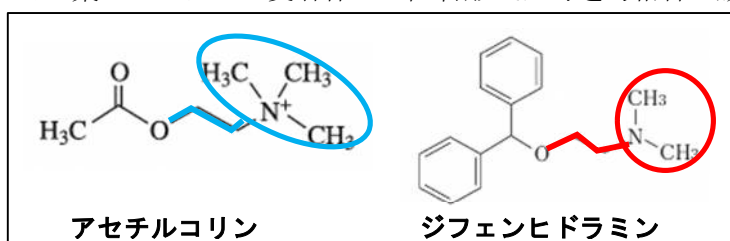
3. 不競合(不拮抗)阻害：リガンドと受容体が結合していると阻害薬が受容体の別の部位に結合して受容体の本来の反応を止めてしまいリガンドが受容体に結合していないと阻害薬も受容体には結合しないタイプになります。☛このタイプの阻害薬が医薬品にあるのかは私には分かりませんでした。

2) 構造活性相関

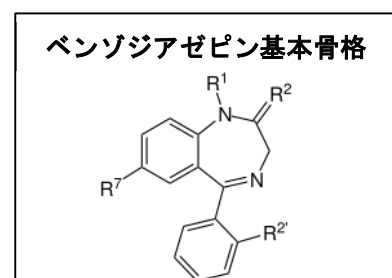
薬の特定の化学構造と特定の薬理作用が関連しているという意味で、その化学構造の似た物質も同様の作用を示し、元の薬より強いもしくは弱い効果を示したりします。逆に効果を打ち消す遮断薬の役割をもつ薬もあります。以下に本ニュース203号で取り上げた抗ヒスタミン薬(下図)を紹介します。



ヒスタミン受容体にはH1とH2の2種類がありますが一番左のヒスタミンはどちらにも結合して生理作用を発揮します。その拮抗薬はヒスタミンの構造に**似てかつ非なる**構造を持つことでヒスタミンの代わりに受容体に結合してその反応を止めます。H1受容体拮抗薬のエピナスタチンとヒスタミンの似て非なる構造とH2受容体拮抗薬のシメチジンとヒスタミンの似て非なる構造を赤丸と赤線で示してみました。おそらくこの構造が各受容体に結合しやすくさせ他の構造部分で受容体に構造変化を起こさせて反応を止めてしまうと考えられます。203号では他の抗ヒスタミン薬も比較検討してそれなりに似た構造を見つけたと思います。ちなみに抗ヒスタミン薬のヒスタミン受容体への阻害形式は可逆的結合の競合(拮抗)阻害になります。さてH1受容体拮抗薬では抗コリン作用のあることが知られています。副交感神経系神経伝達物質であるアセチルコリンのムスカリン(M)受容体に結合して抗コリン作用を引き起こすと考えられていますが、アセチルコリンの構造は上図のようになります(青線部分に今回注目しました)。前出のH1受容体拮抗薬エピナスタチンと似て非なる部分はあるでしょうか？一見無さそうに見えます。一方、第一世代のH1受容体拮抗薬であるジフェンヒドラミンの赤線部分はアセチルコリンの青線部分と結構似ており、むしろヒスタミンとは似ていない印象すらあります。203号では赤線で示した部分をヒスタミンの頭割れ型抗ヒスタミン薬の位置づけとしました。他の抗ヒスタミン薬にも同様の頭割れ型があり、頭割れ構造も環状構造と同様に抗ヒスタミン作用をすると考えたわけですから環状構造もアセチルコリンのM受容体と結合しうるかもしれません。ただヒスタミン自体には抗コリン作用はありませんから抗ヒスタミン薬のもつ他の構造部分がM受容体への選択性に影響を与えそうです。またアセチルコリンと構造が似ていない物質でもM受容体の反応活性部分とは別の部位に結合してアロステリック効果によりM受容体の形態を変えてアセチルコリンが結合できないようにしている可能性もありますが詳細は不明です。



ところでベンゾジアゼピン系薬(右図)にも抗コリン作用がありますが、どこかにアセチルコリンと似ている構造があるのでしょうか？



(終わり)