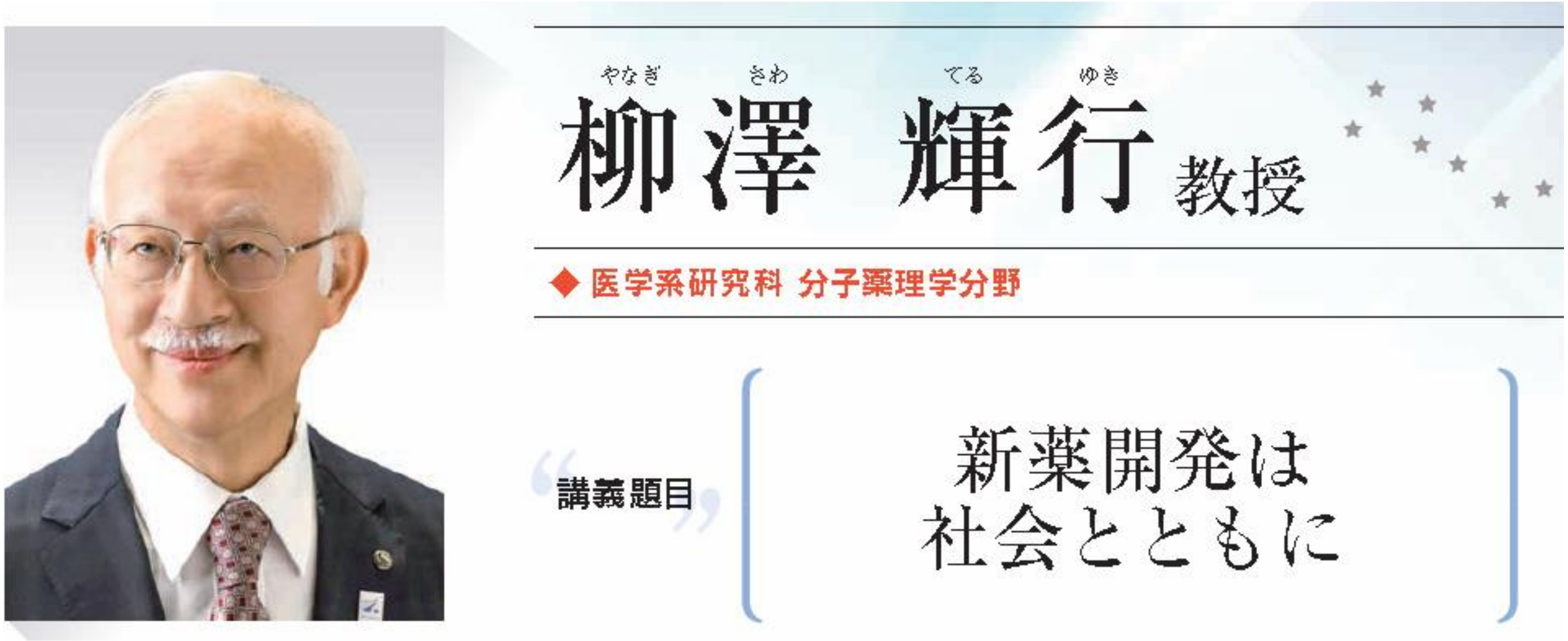
退職教授最終講義



20160212、艮陵会館記念ホール

東北大学

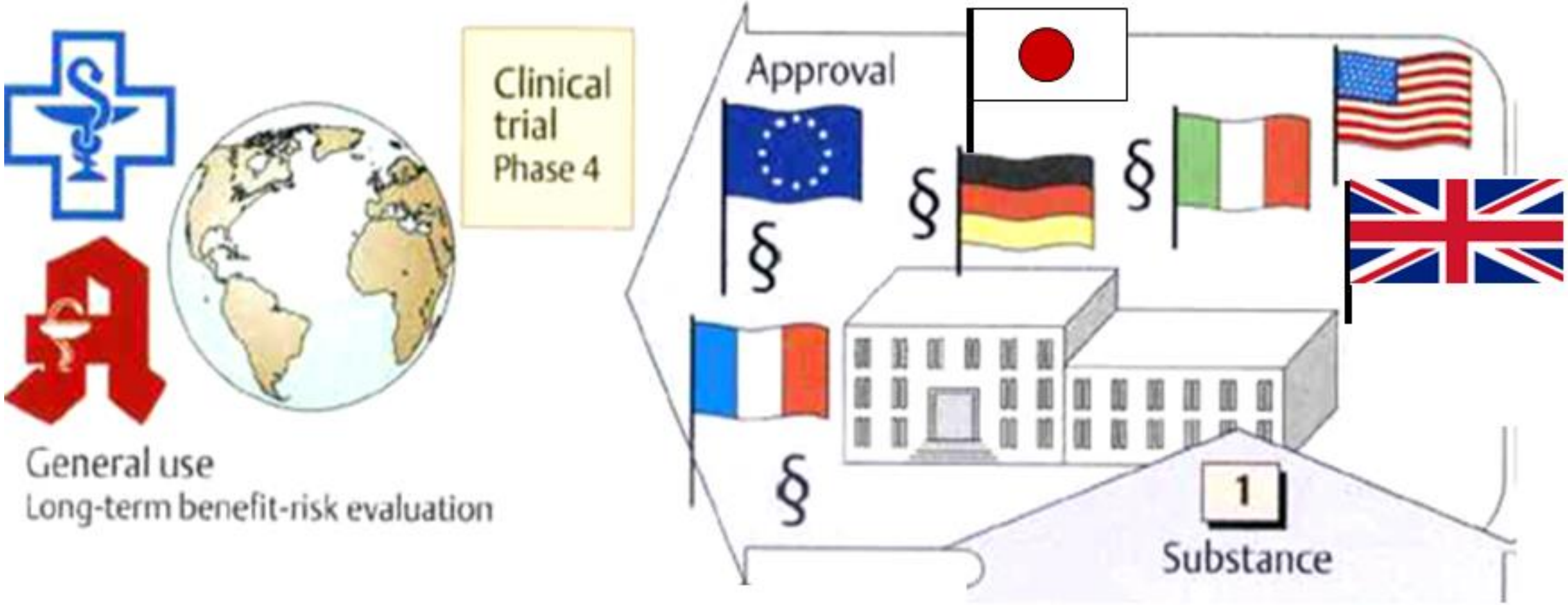
最終講義: 新薬開発は社会とともに

20160212　分子薬理学分野　柳澤輝行

- 新薬開発と死亡原因の変化
- ニコランジル(SG-75)の開発
- 心不全と経口強心薬そして臨床適用
  - 興奮収縮連関と強心薬の作用機序
  - 個別治療にはバイオマーカーを
- 現在の分子薬理学分野の活動
  - １次繊毛の分子細胞生物学
  - ミトコンドリア病治療薬から心不全治療薬へ
- 最後に－学生こそ財産であり未来の希望

東北大学

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、新しい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。

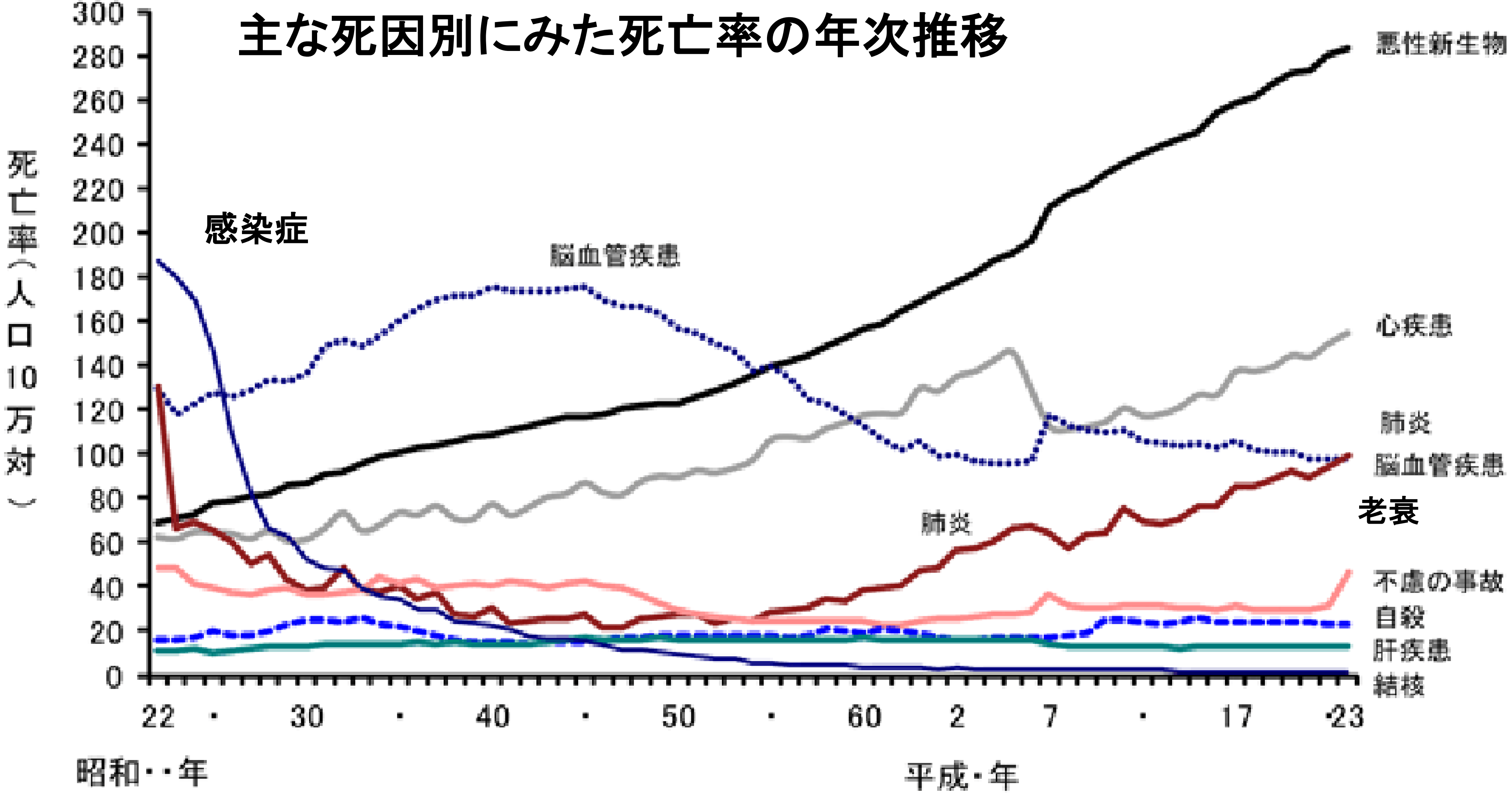
2010年世界売上
上位100品目の新薬開発品目数

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)

http://www.jpma.or.jp/event_media/campaign/campaign2013/detail.html?detail02

主な死因別にみた死亡率の年次推移



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。

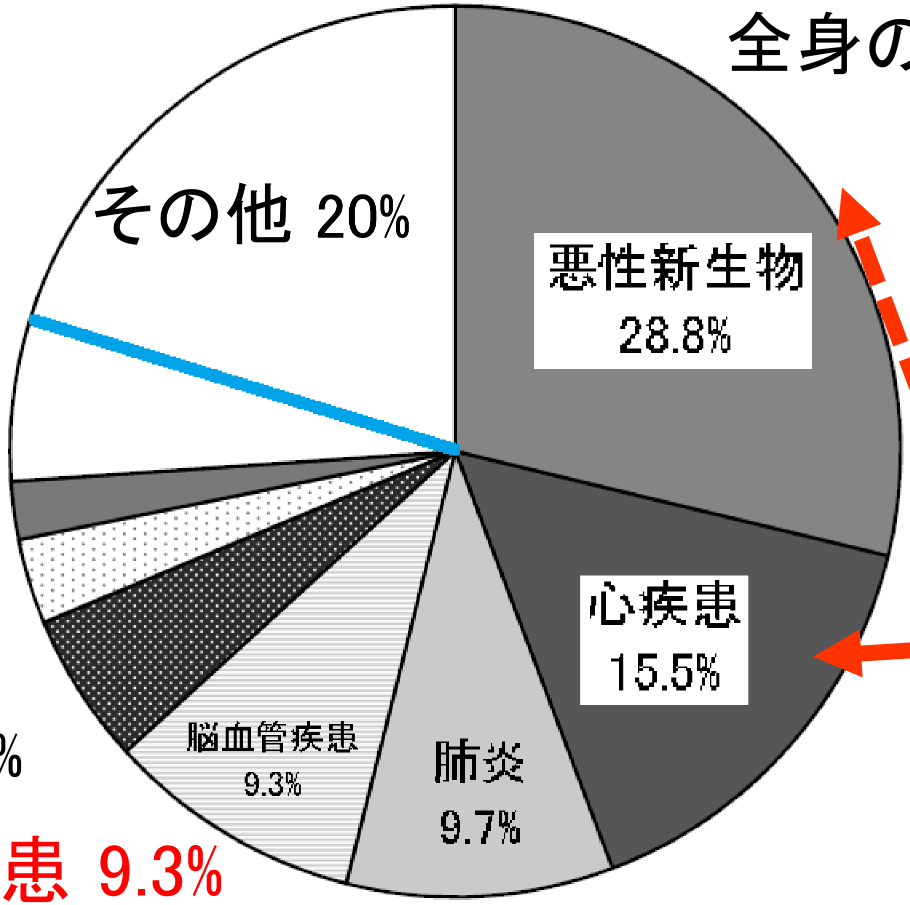
http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai11/kekka03.html

現代日本人の死因　H25年

腎臓＝
ネフロン＋血管網

８位　腎不全 2.0%
10位　大動脈瘤
及び解離1.3%

全身の悪性新生物
（がん）



自殺 2.1%
不慮の事故3.1%
老衰5.5%
脳血管疾患 9.3%
第9位COPD 約1.3%

生活習慣の関与

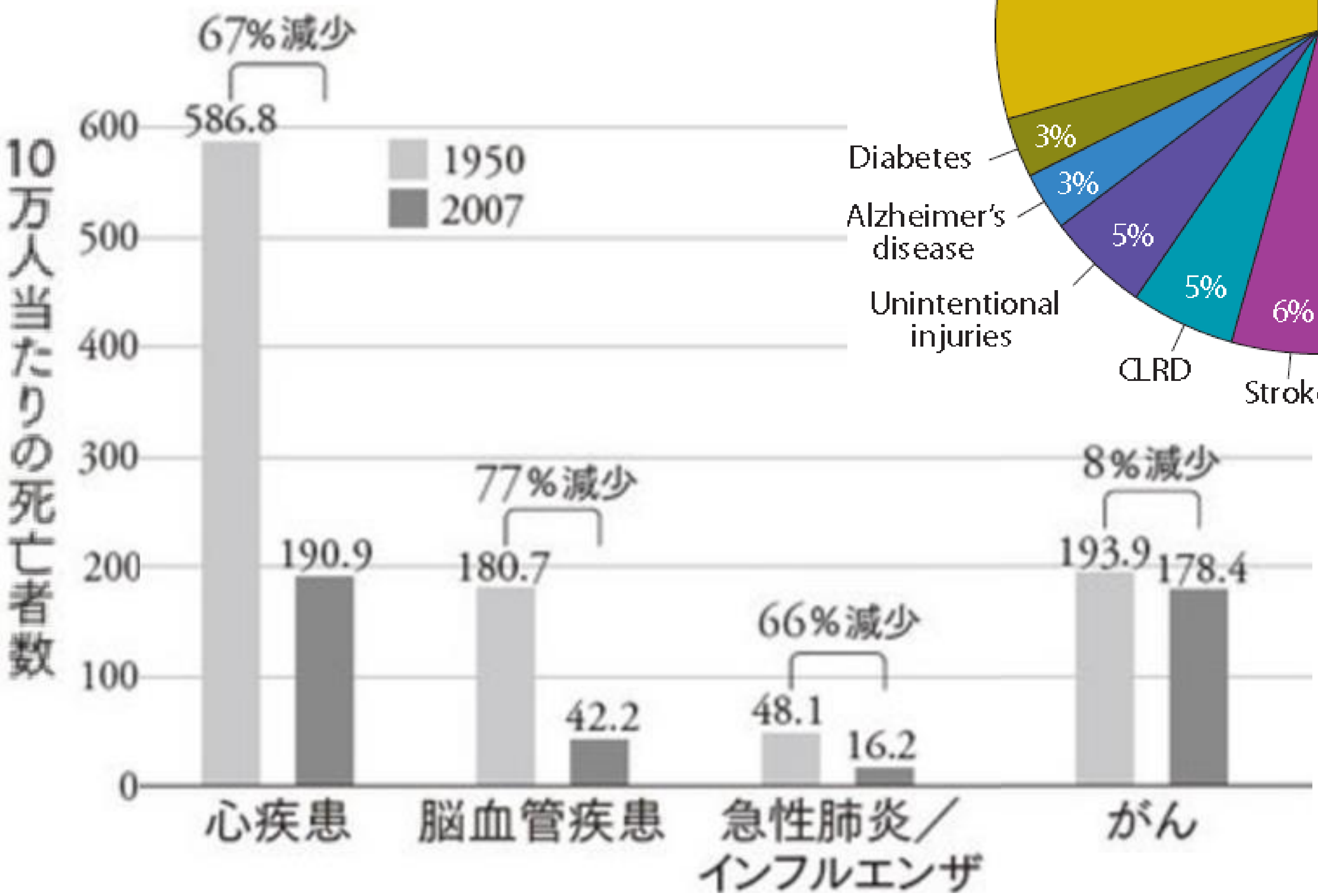
循環器系疾患死=28%

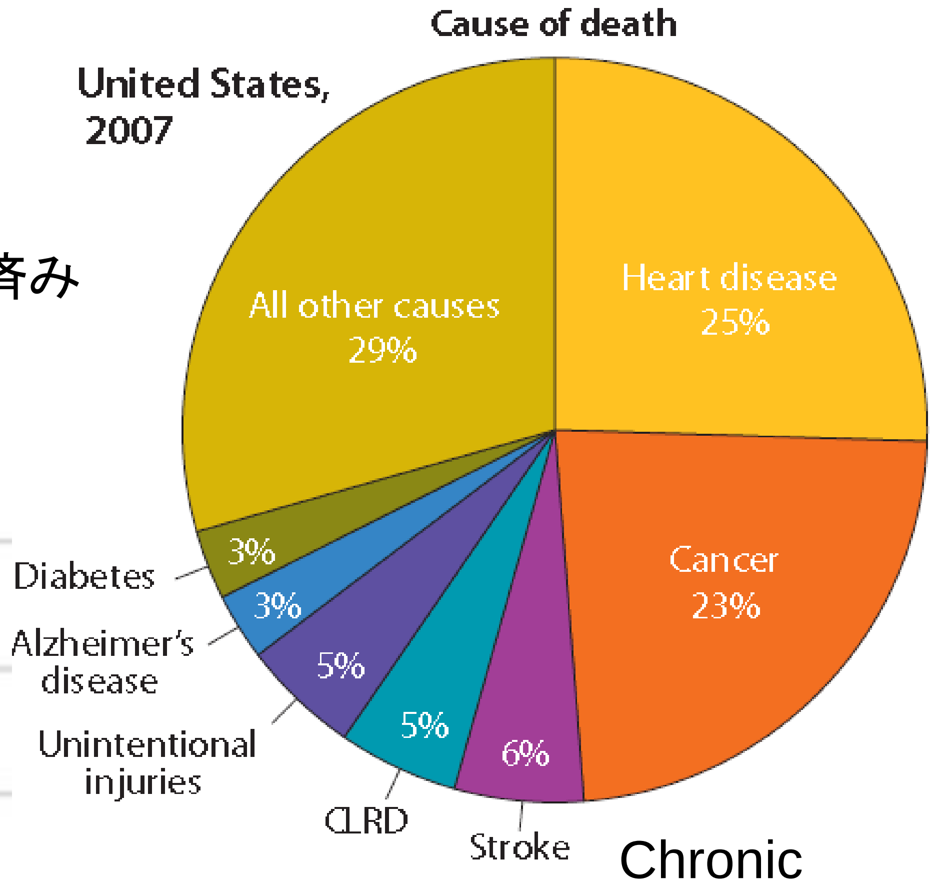
腎不全の半分を加えて

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

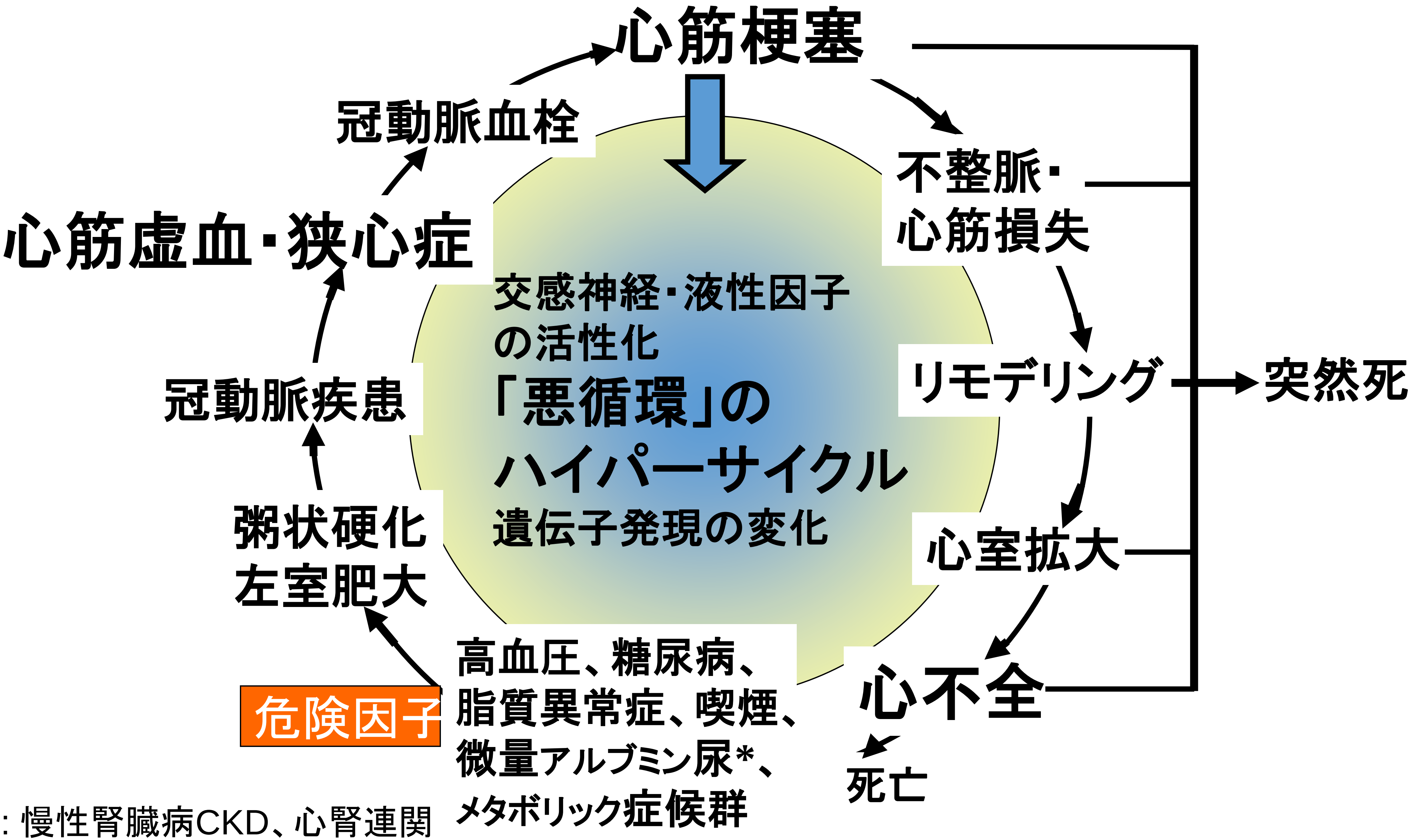
2000年時点の米国標準人口に年齢調整済み





Chronic Lower Respiratory Disease

心血管疾患の連続性



*: 慢性腎臓病CKD、心腎連関

最終講義: 新薬開発は社会とともに

20160212　分子薬理学分野　柳澤輝行

- 新薬開発と死亡原因の変化
- ニコランジル(SG-75)の開発
- 心不全と経口強心薬そして臨床適用
  - 興奮収縮連関と強心薬の作用機序
  - 個別治療にはバイオマーカーを
- 現在の分子薬理学分野の活動
  - １次繊毛の分子細胞生物学
  - 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

東北大学

ニコランジル(SG-75)の開発

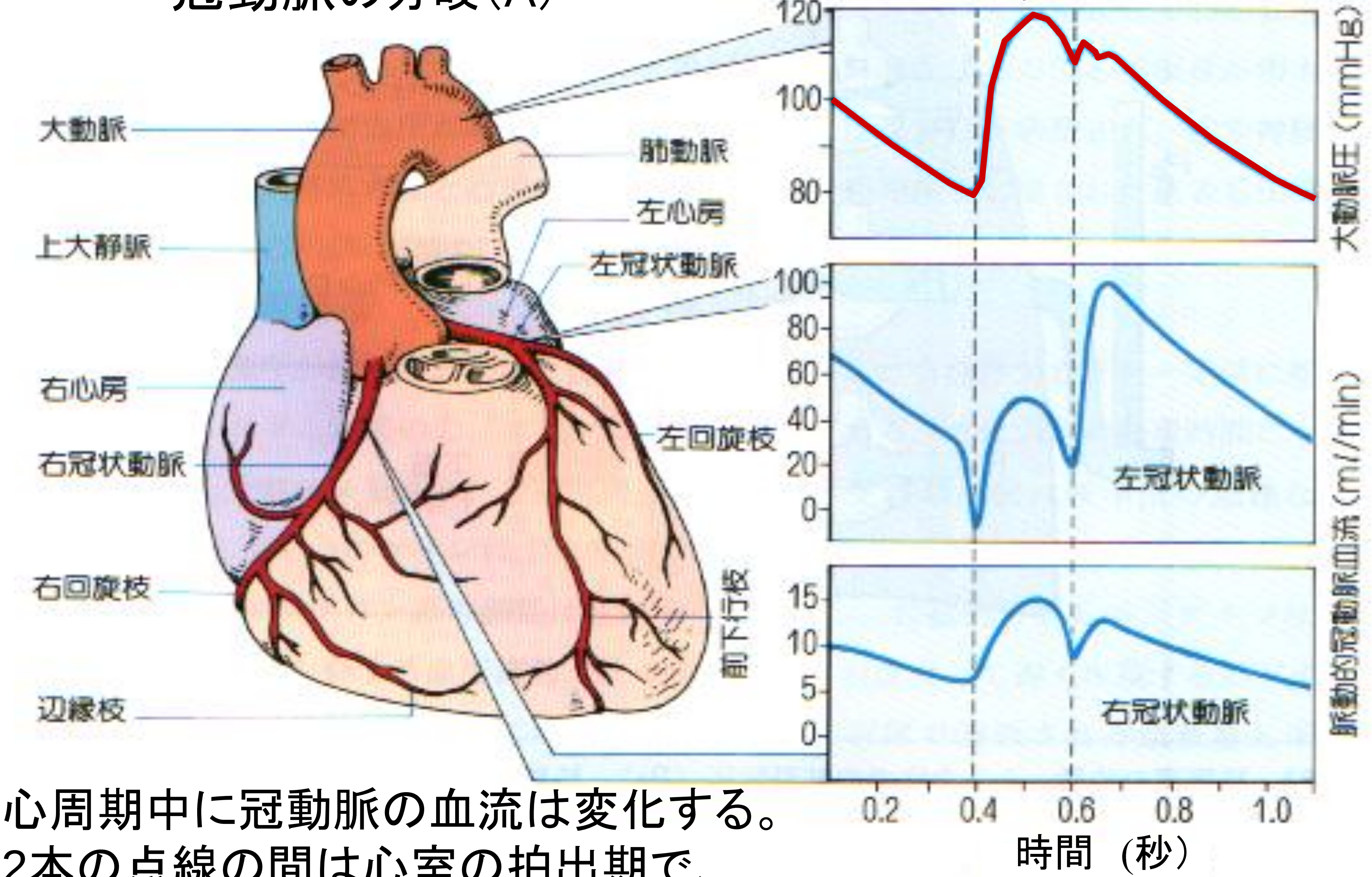
- 東北大学医学部薬理学教室の伝統の下で
- カリウムチャネル開口薬のセレンディピティ的発見

Hashimoto, Koroku

Taira, Norio

東北大学

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	$\boxed{4}$	27	$\boxed{11}$
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} チャネルが開きやすく、Kチャネル開口薬の効果が出やすい。

Nifedipine:
coronary dilator

ニフェジピン:
Ca拮抗薬、冠拡張薬

»ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG«

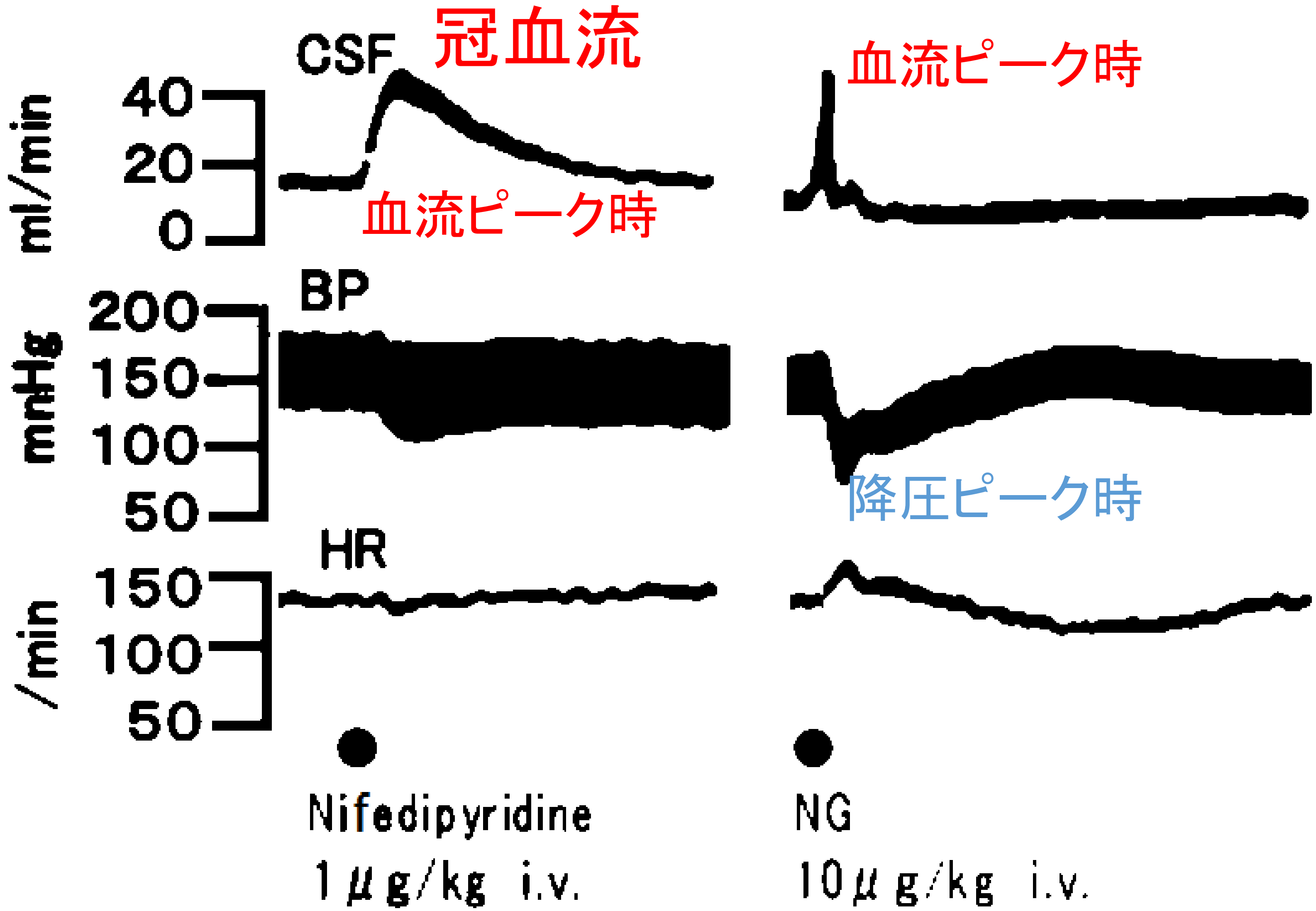
»DRUG RESEARCH«

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **22**, 15—21 (1972)

Cardiohemodynamic Effects of BAY a 1040 in the Dog

Koroku Hashimoto, Norio Taira, Shigetoshi Chiba,
Keitaro Hashimoto Jr., Masao Endoh, Masaru Kokubun,
Hisako Kokubun, Toshihiko Iijima, Tomohiko Kimura,
Katsumi Kubota, and Katsunori Oguro

橋本虎六先生nifedipine 1968年



http://www.adalat.jp/ja/home/products/history/1968/

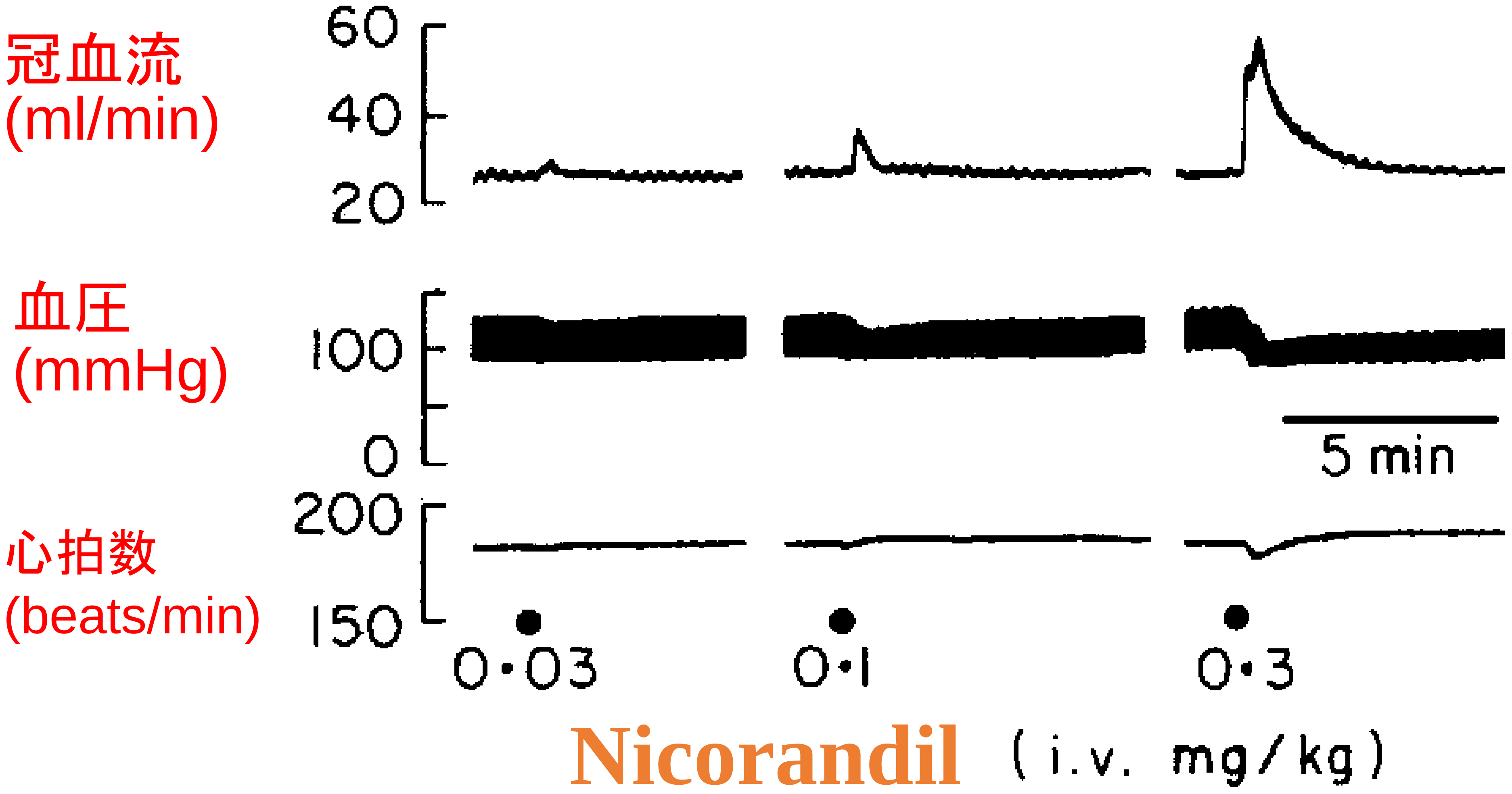
冠動脈抵抗 Coronary resistance

	Nifedipine	**Nitroglycerin**	
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	**130/50=2.6（約1/4）**	150/50=3.0	100/15=6.7

ニコランジル（SG-75）の開発研究、作用機序

- Norio TAIRA, Keisuke SATOH, Teruyuki YANAGISAWA, Yutaka IMAI & Masao HIWATARI: Pharmacological profile of a new **coronary vasodilator** drug, 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75). Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 6, 301-316, 1979.
- Teruyuki YANAGISAWA, Keisuke SATOH & Norio TAIRA: Circumstantial evidence for increased **potassium conductance** of membrane of cardiac muscle by 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75). Japan. J. Pharmacol. 29, 687-694, 1979.
- Teruyuki YANAGISAWA & Norio TAIRA: Effect of 2-nicotinamidethyl nitrate (SG-75) on the membrane potentialof left atrial muscle fibres of the dog: Increase in **potassium conductance**. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 312, 69-76, 1980.
- Teruyuki YANAGISAWA & Norio TAIRA: Effect of 2-nicotinamidethyl nitrate (SG-75) on membrane potentials of canine Purkinje fibers. Japan. J. Pharmacol. 31, 409-417, 1981.

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↓↓

Intraduodenal administration of nicorandil (3mg/kg)
≒ intravenous injection (0.3mg/kg)

	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

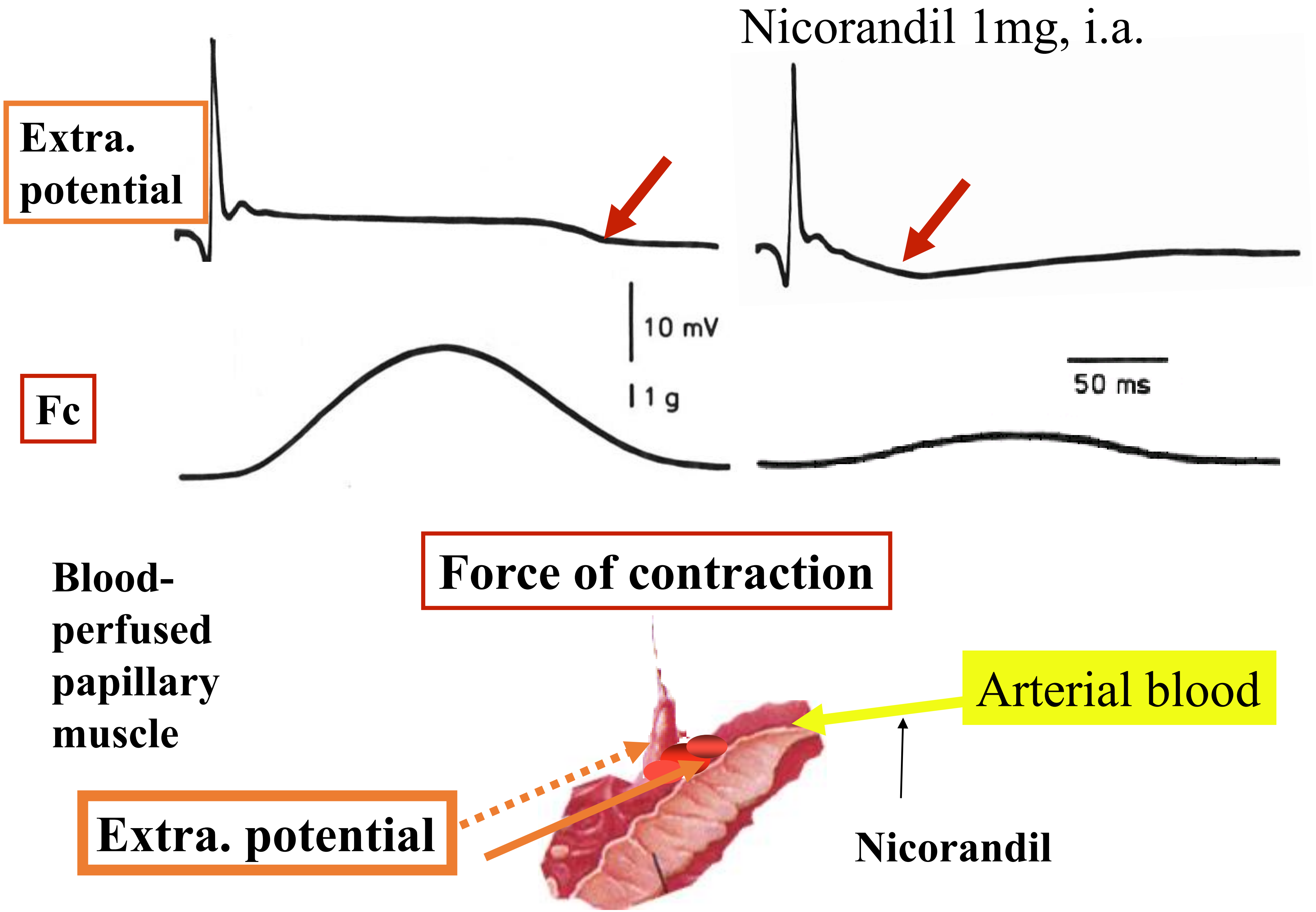
全身動脈抵抗: －40%

	ue		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.

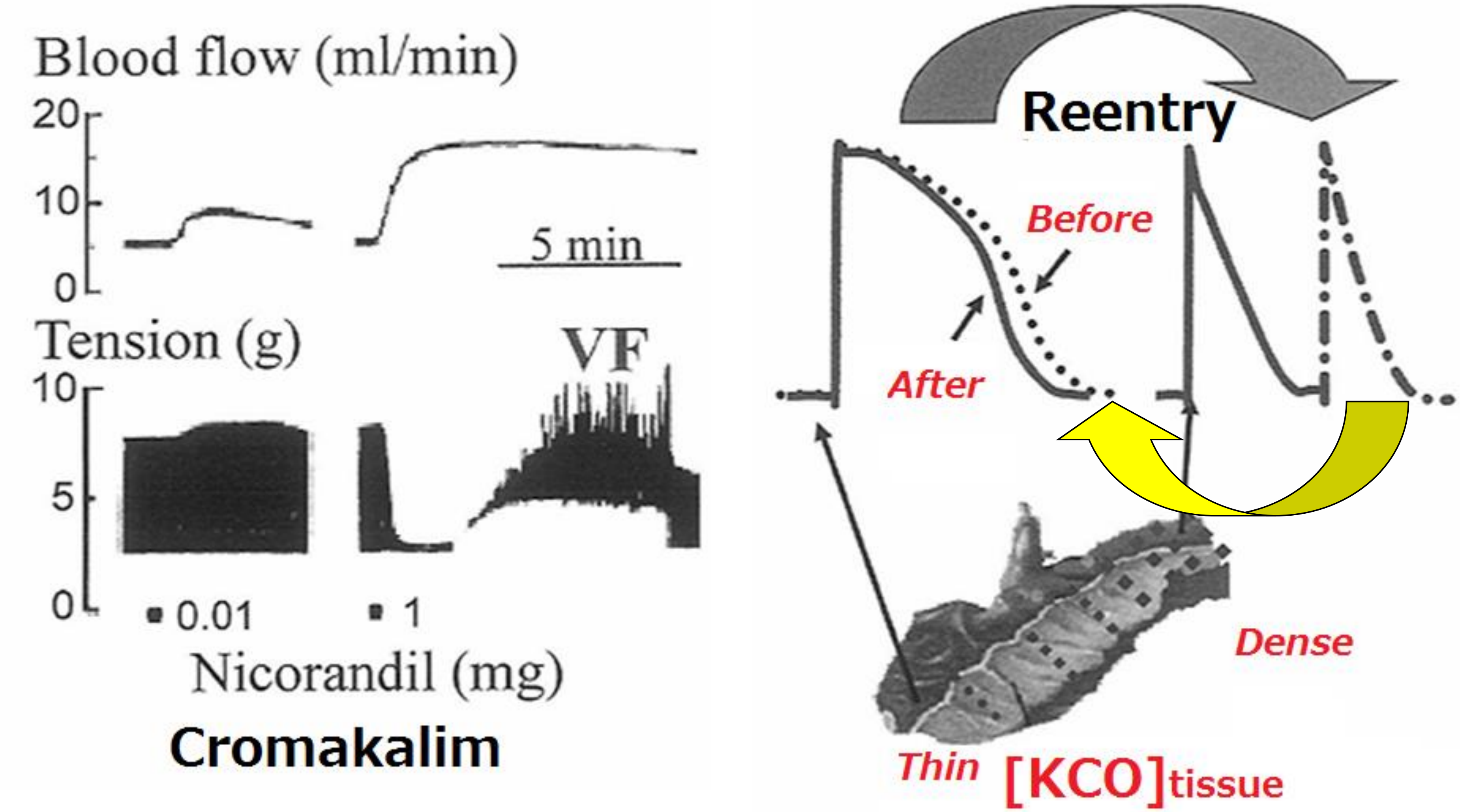
a.v.: arterio-venous; AV: atrioventricular

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



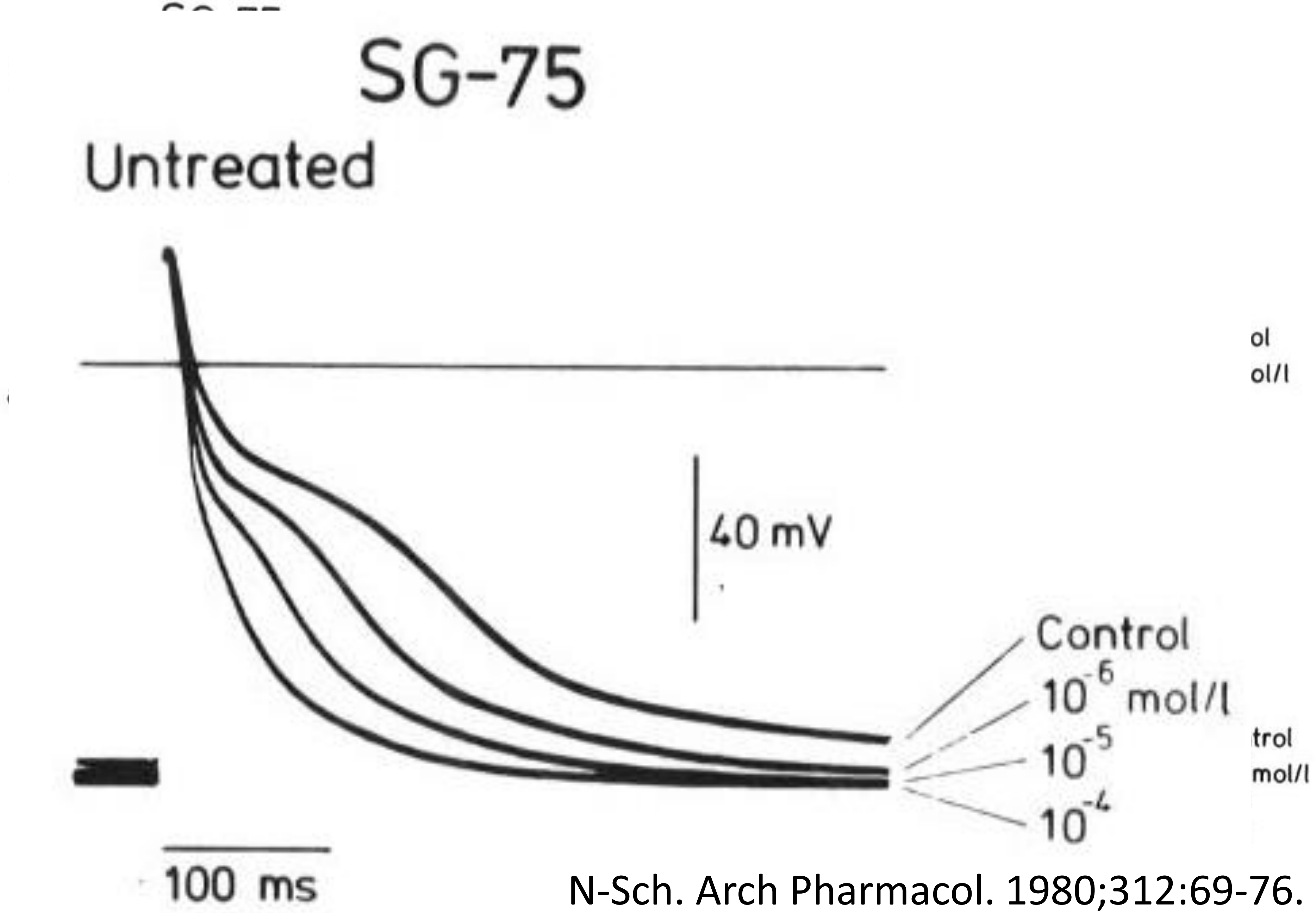
Nicorandil 1mg, i.a.
Extra. potential
10 mV
50 ms
Fc
1 g
Blood-perfused papillary muscle
Force of contraction
Arterial blood
Extra. potential
Nicorandil

K_{ATP}チャネル開口から見た虚血性不整脈
リエントリ→心室頻拍、心室細動



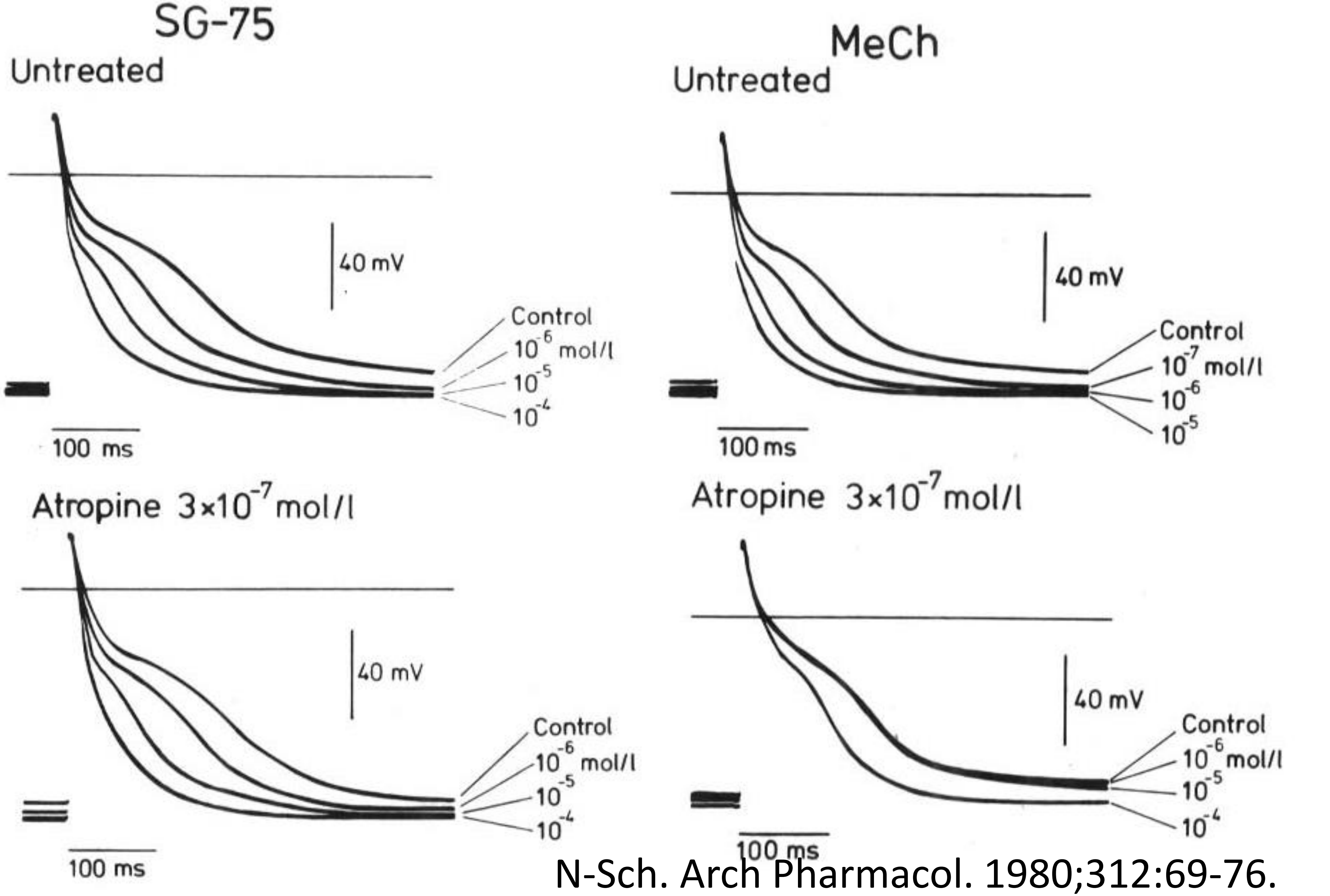
http://ir.library.tohoku.ac.jp/re/bitstream/10097/40205/1/YANAGISAWA-Teruyuki-01-09-0012.pdf

イヌ心房筋膜電位に対するニコランジルの作用：ACh（メサコリン）との比較



N-Sch. Arch Pharmacol. 1980;312:69-76.

イヌ心房筋膜電位に対するニコランジルの作用：ACh（メサコリン）との比較



N-Sch. Arch Pharmacol. 1980;312:69-76.

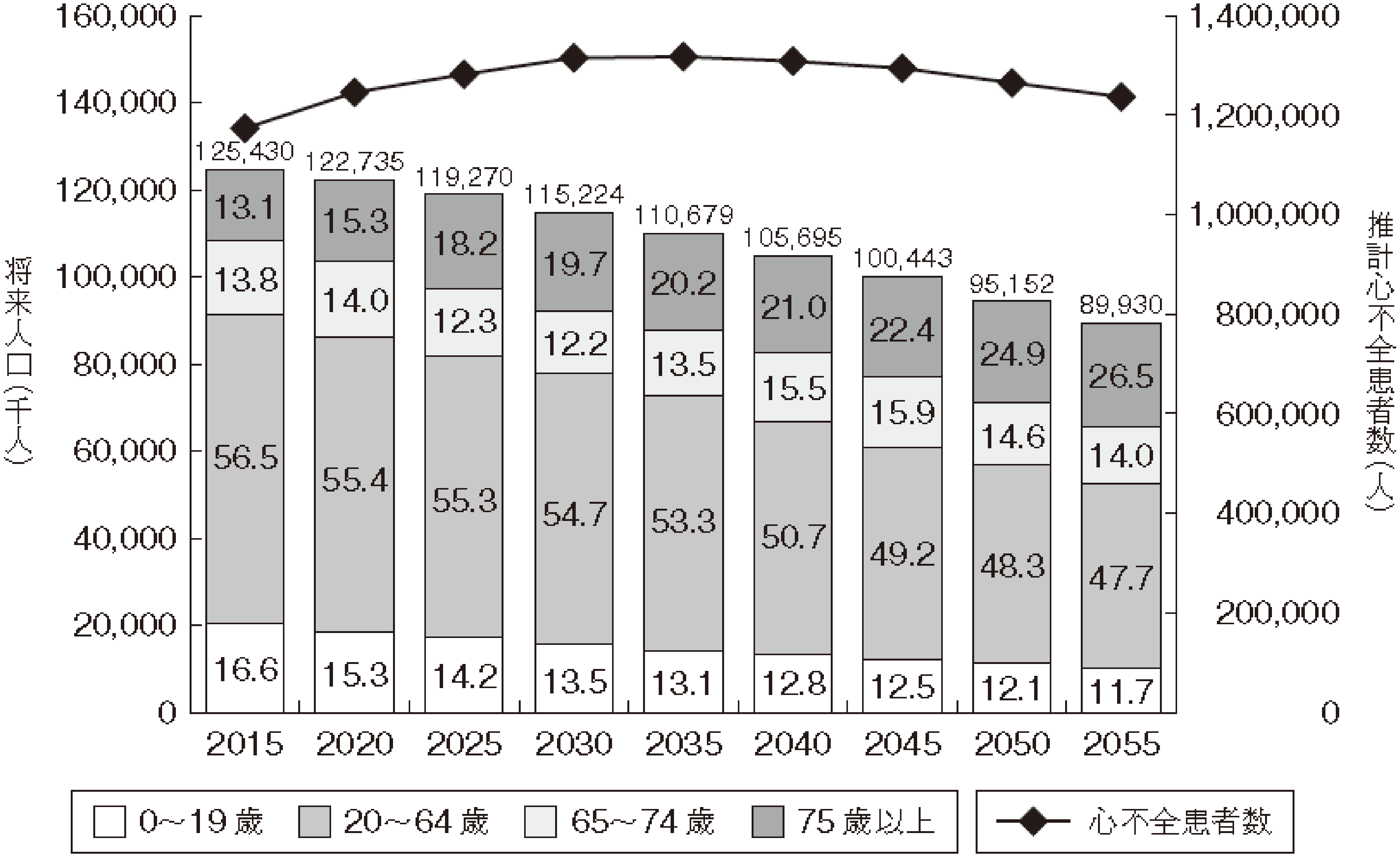
新薬開発は社会とともに

20160212　分子薬理学分野　柳澤輝行

- 新薬開発と死亡原因の変化
- ニコランジル(SG-75)の開発
- 心不全と経口強心薬そして臨床適用
  - 興奮収縮連関と強心薬の作用機序
  - 個別治療にはバイオマーカーを
- 現在の分子薬理学分野の活動
  - １次繊毛の分子細胞生物学
  - 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

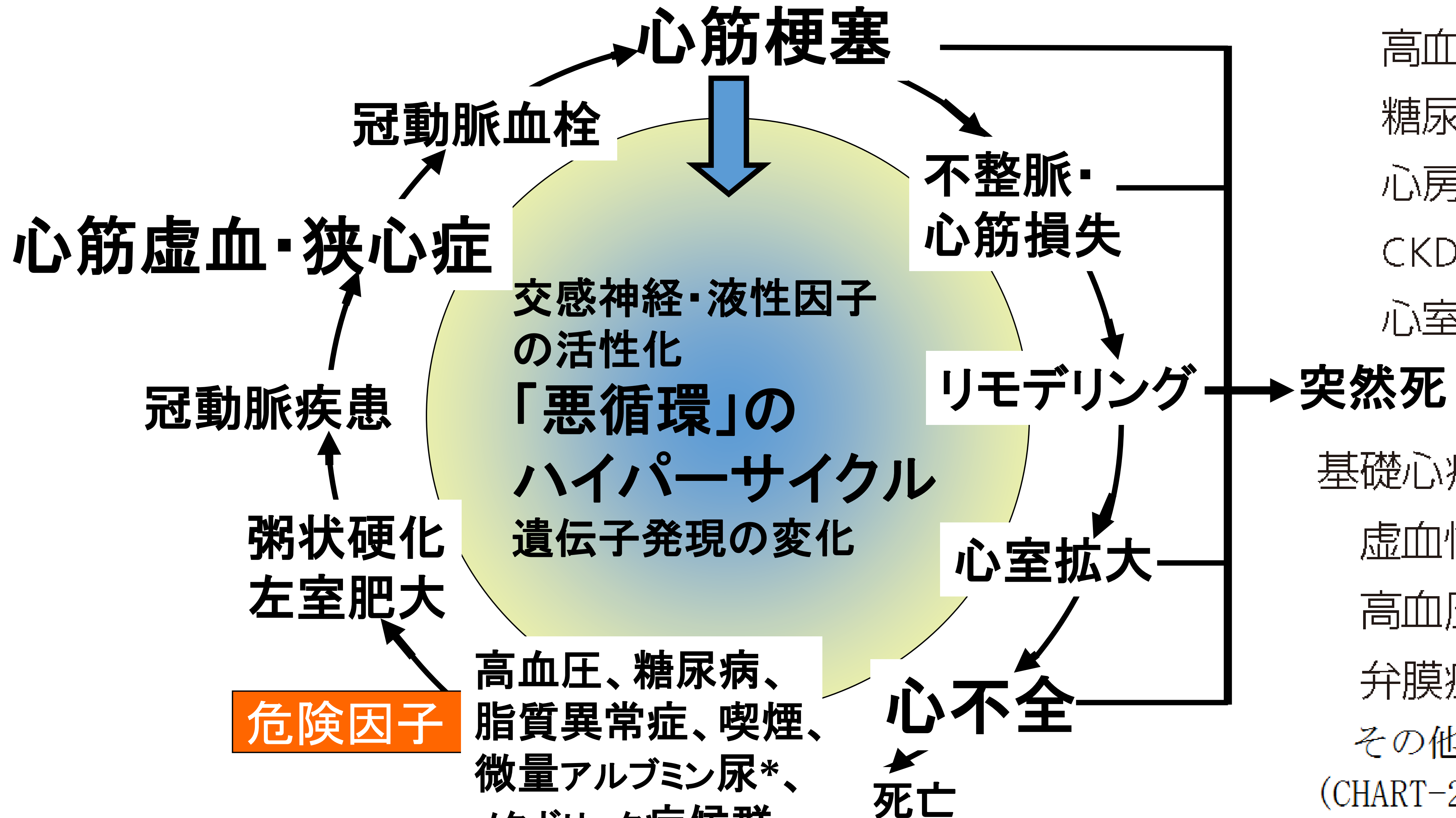
東北大学

人口、年齢構造と心不全患者数の将来推計
（2015 ～ 2055 年）



眞茅みゆき、筒井裕之；Okura Y, et al. Circ J. 2008; 72: 489-91.より

心血管疾患の連続性



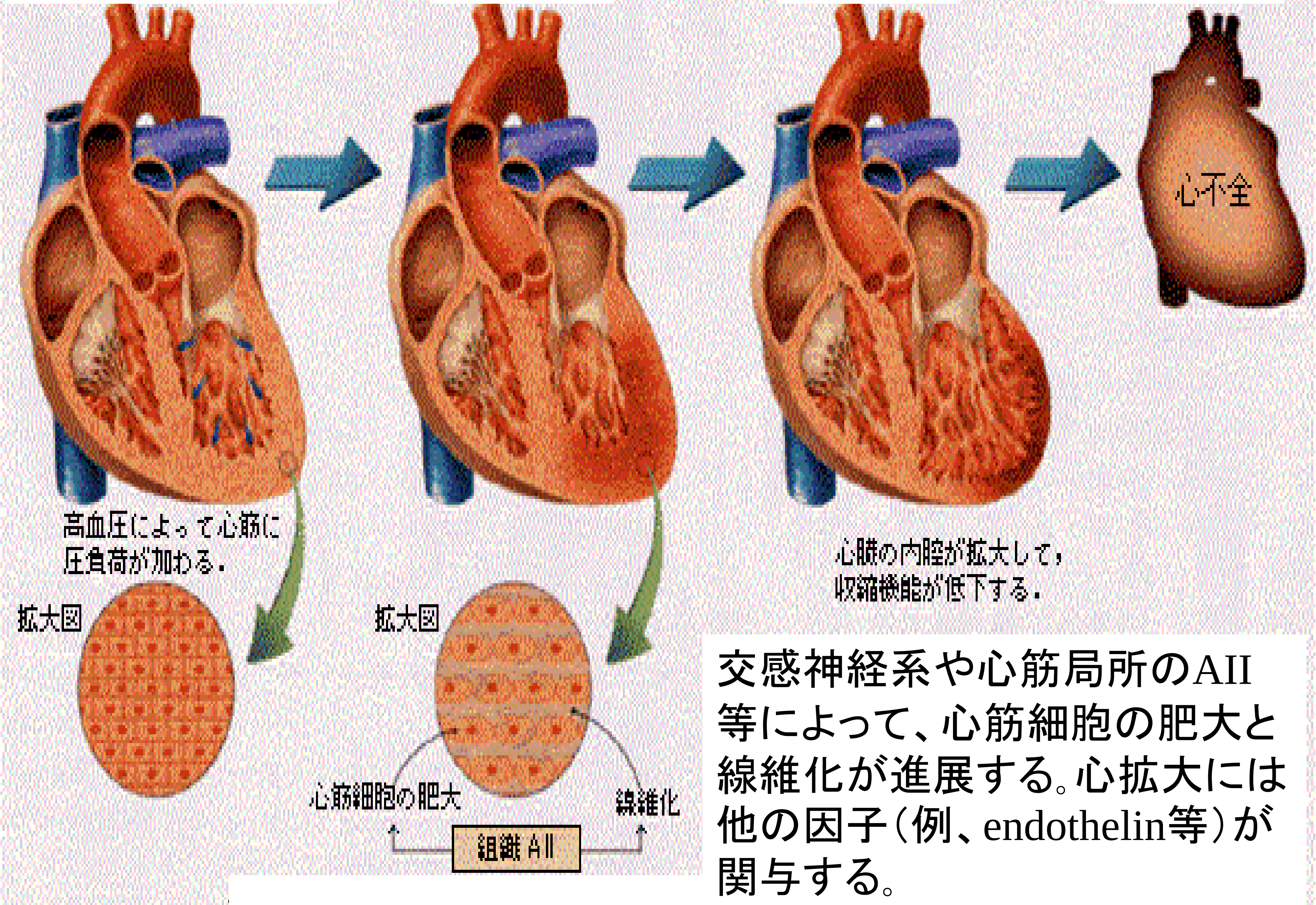
*: 慢性腎臓病CKD、心腎連関

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.)

正常→高血圧　心肥大　心拡大　心不全



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

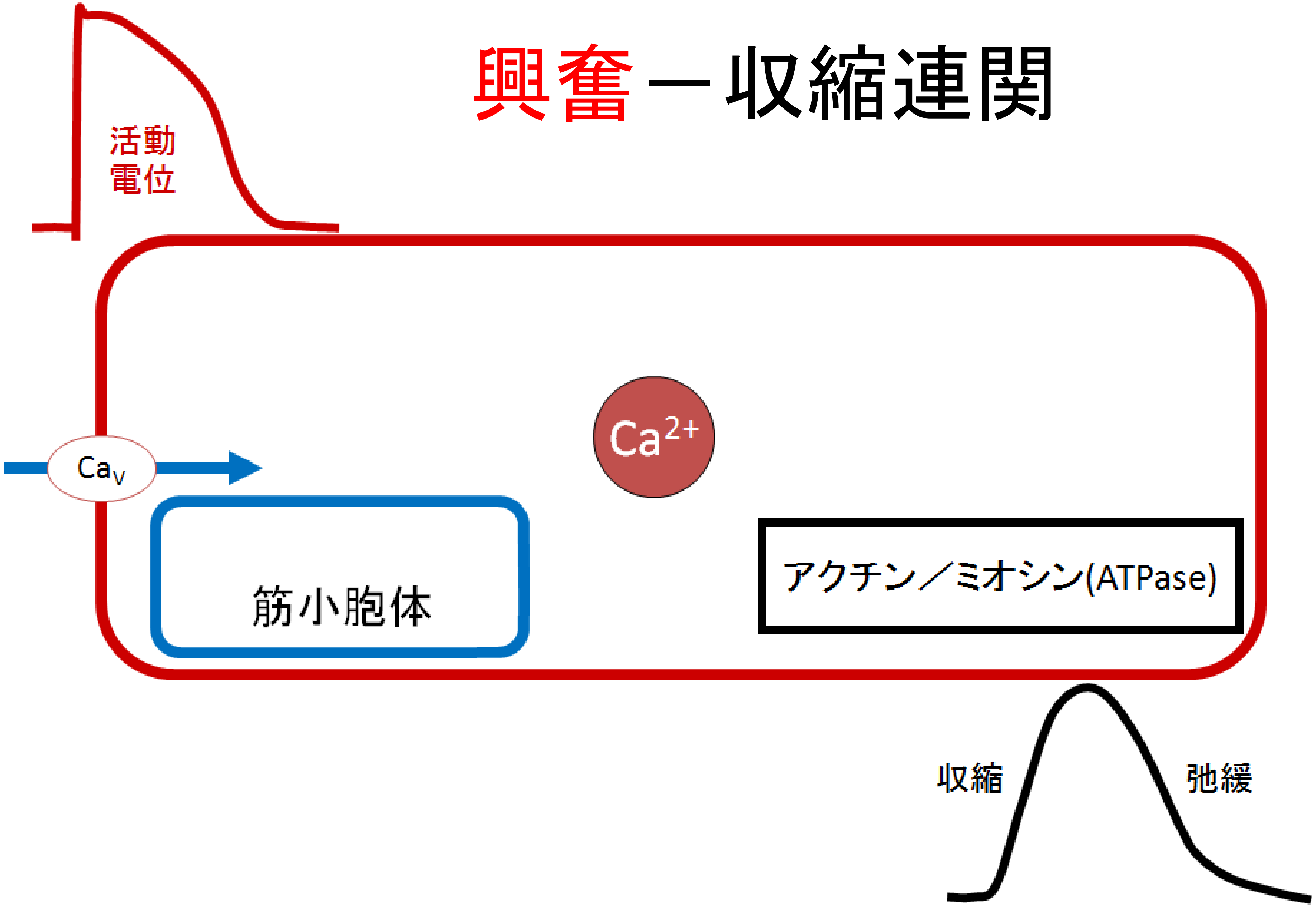
(CHART-2 Circ J. 2011;75:823-33.)

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。

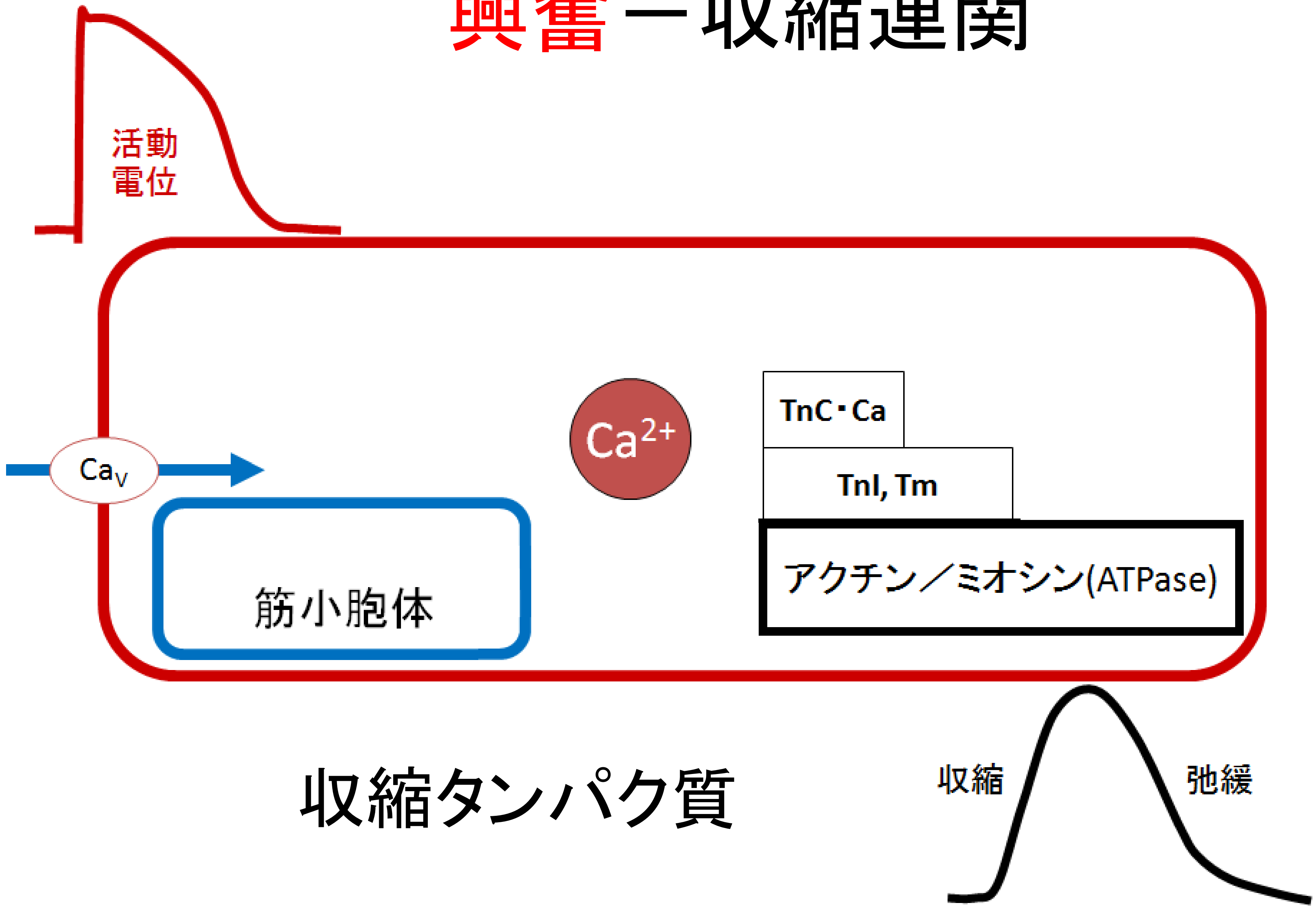
経口強心薬の開発

- Norio TAIRA, Masao ENDOH, Toshihiko IIJIMA, Keisuke SATOH, Teruyuki YANAGISAWA, Shuuji YAMASHITA, Masahiko MARUYAMA, Mitsuo KAWADA & Yukio WADA: Mode and mechanism of action of 3,4-dihydro-6[4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-piperazinyl]-2(1H)-quinolinone (OPC-8212、ベスナリノン), a novel positive inotropic drug, on the dog heart. Arzneim.-Forsch. 34(I), 347-355, 1984.
- Teruyuki YANAGISAWA, Masao ENDOH & Norio TAIRA: Involvement of cyclic AMP in the positive inotropic effect of OPC-8212, a new cardiotonic agent, on the canine ventricular muscle. Japan. J. Pharmacol. 36, 379-388, 1984.
- Masao, ENDOH, Teruyuki YANAGISAWA, Tominori MORITA & Norio TAIRA: Differential effects of sulmazole (AR-L 115 BS) on contractile force and cyclic AMP levels in canine ventricular muscles: Comparison with MDL 17,043. J. Pharmacol. Exp. Ther. 234, 267-273, 1985. ⇒ピモベンダン
- Masao ENDOH, Teruyuki YANAGISAWA, Norio TAIRA & John R. BLINKS: Effects of new inotropic agents on cyclic nucleotide metabolism and calcium transients in canine ventricular muscle. Circulation 73, Suppl. III, III117-III133, 1986.
- Teruyuki YANAGISAWA, Kuniaki ISHII & Norio TAIRA: Antitachycardiac effects of OPC-8212, a novel cardiotonic agent, on tachycardiac responses of guinea pig isolated right atria to isoproterenol and histamine. J. Cardiovasc. Pharmacol. 10, 47-54, 1987.
- Hitoshi YOKOYAMA, Kuniaki ISHII, Teruyuki YANAGISAWA & Norio TAIRA: An explanation of bell-shaped dose-positive inotropic effect curves for denpamine in canine right ventricular muscle. J. Cardiovasc. Pharmacol. 14, 570-576, 1989. デノパミン

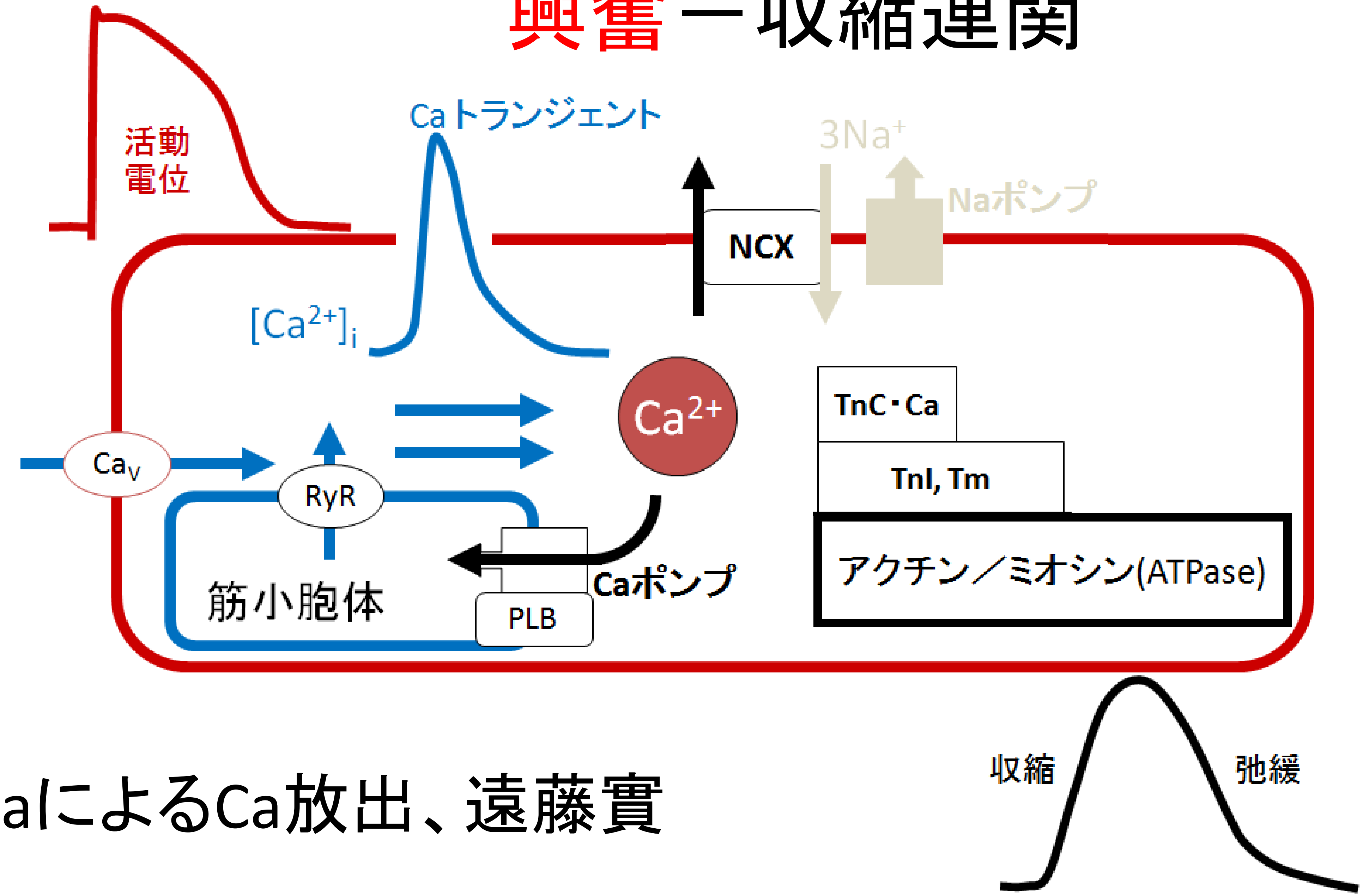
興奮ー収縮連関



興奮ー収縮連関

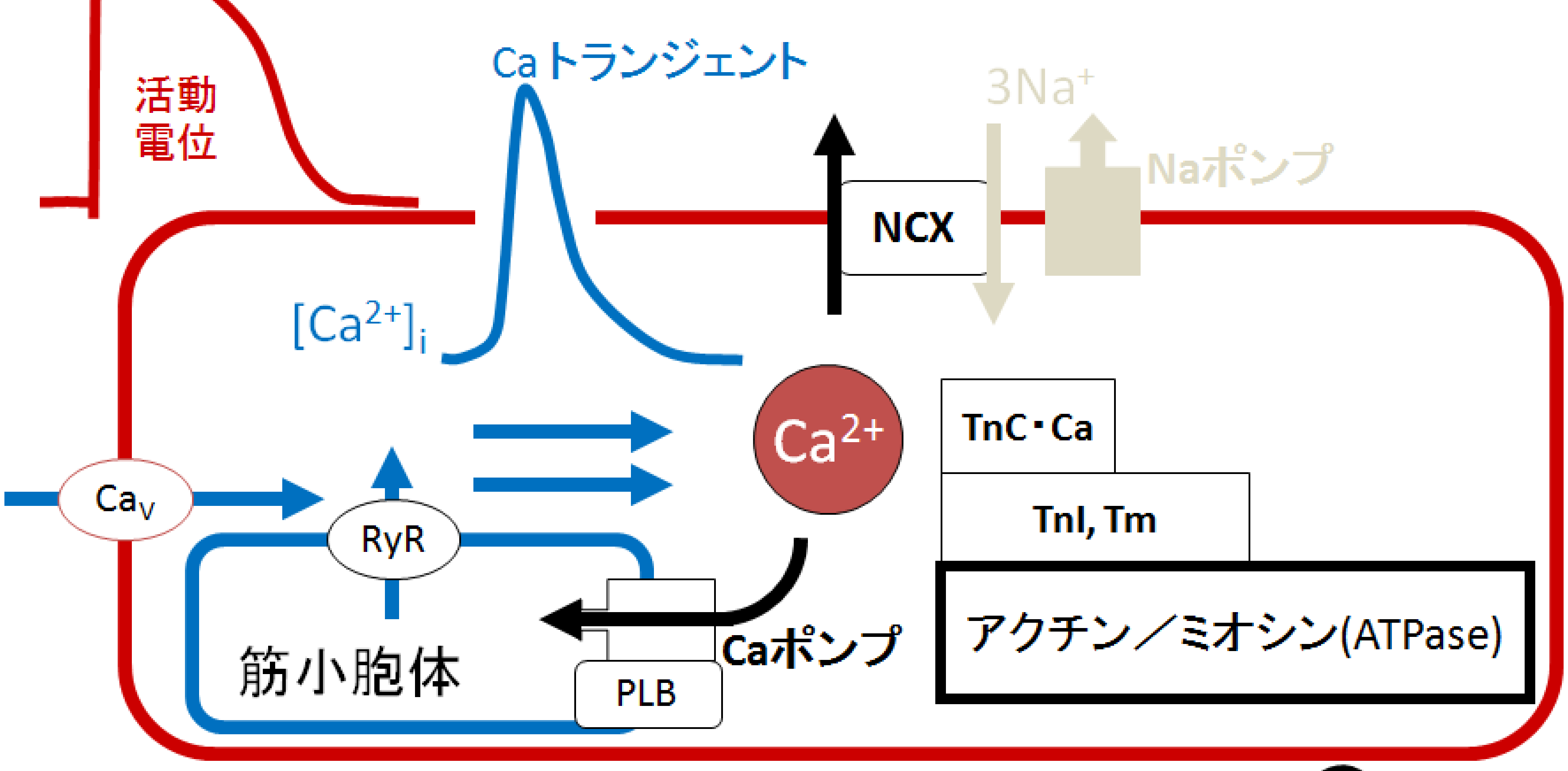


興奮ー収縮連関

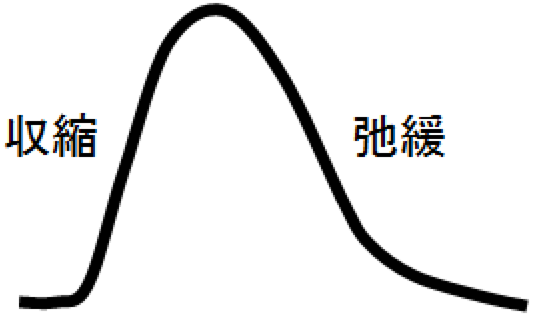


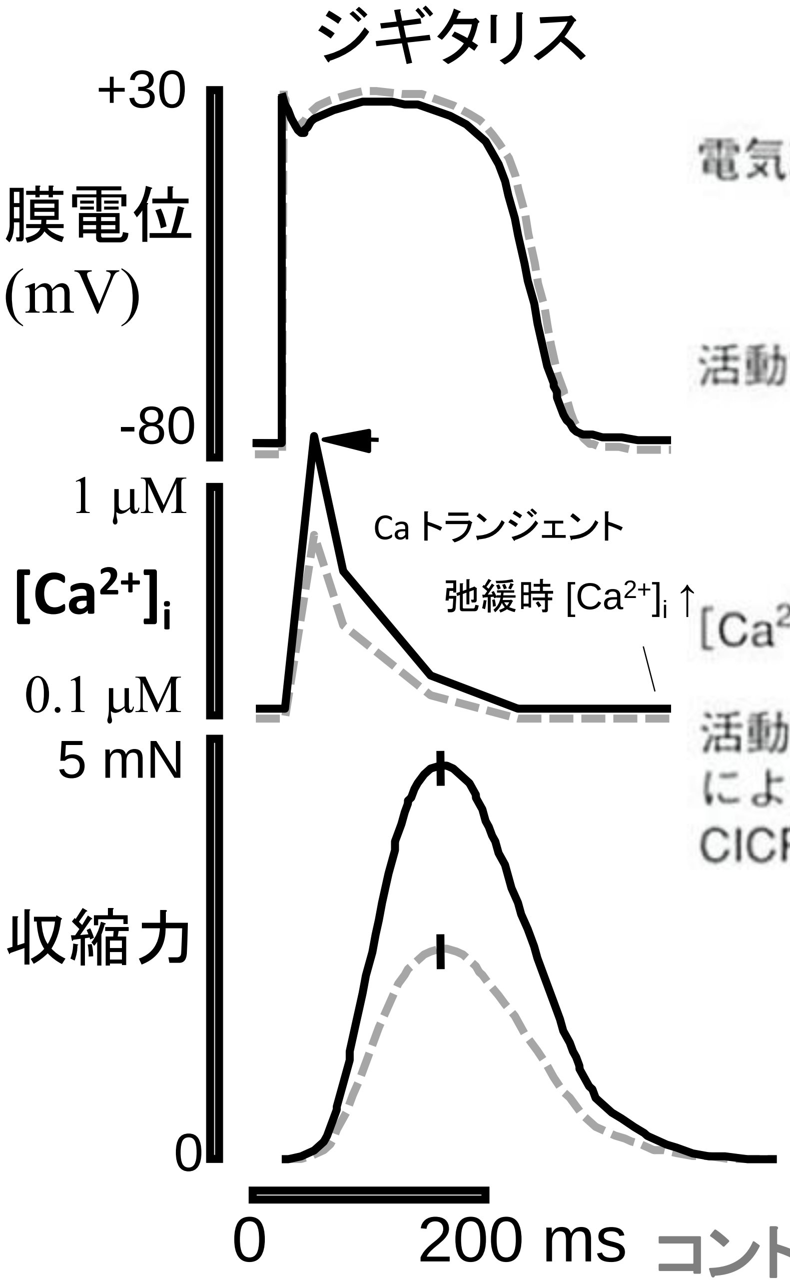
Caによるca放出、遠藤實

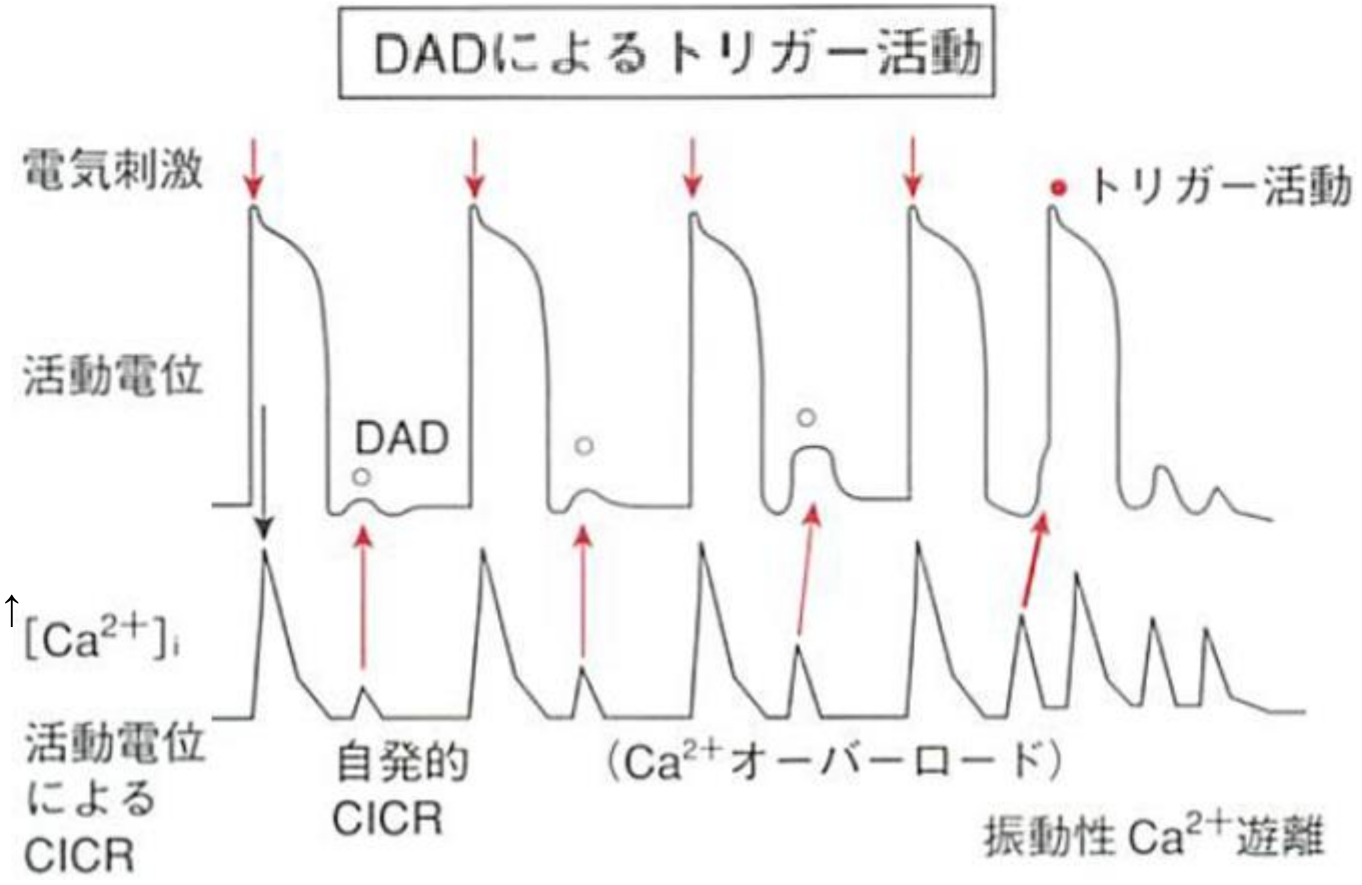
心筋の収縮･弛緩機序



Caによる Ca放出
興奮収縮連関
Ca過負荷からDAD；不整脈機序




ジギタリス
+30
膜電位
(mV)
-80
1 μM
Ca トランジェント
[Ca2+]i
弛緩時 [Ca2+]i ↑
0.1 μM
5 mN
収縮力
0
0
200 ms
コントロール（点線）


DADによるトリガー活動
電気刺激
● トリガー活動
活動電位
DAD
[Ca2+]i
活動電位によるCICR
自発的CICR
(Ca2+オーバーロード)
振動性Ca2+遊離

治療濃度の2倍で中毒

強心薬の作用機序

- 細胞内Ca増強薬

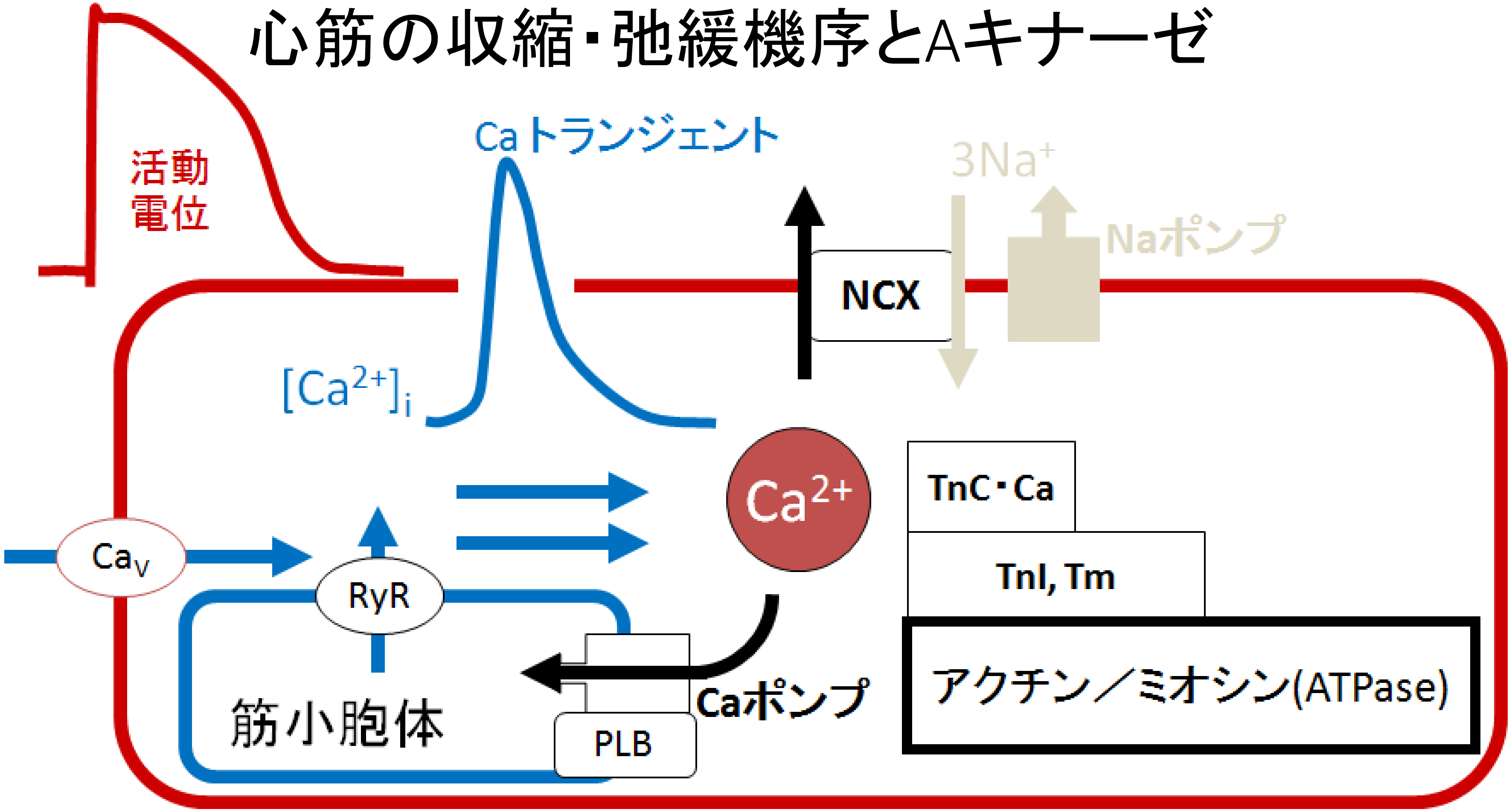
Naポンプ抑制	ジギタリス（ジゴキシン）
β1受容体刺激薬	アドレナリン、ドパミン、ドブタミン
PDE-3阻害薬[1)]	ミルリノン、オルプリノン

- 細胞内Ca回転亢進薬[2)]　イスタロキシム
- 収縮タンパク質発生張力増加

Ca感受性増強薬[3)]	ピモベンダン、レボシメンダン[4)]
ミオシン活性化薬	オメカンチブ･メカルビル

1) 血管平滑筋のcAMPも増加させ、血管拡張作用が強い。
2) Naポンプ抑制＋SRCaポンプ亢進のハイブリッド薬。
3) アクチン上のトロポニンC に結合して、同じCa濃度でも強い収縮力が得られる。
PDE-3阻害作用も併せ持つハイブリッド薬。
4) ATP感受性カリウムチャネル開口作用も持つ。

心筋の収縮・弛緩機序とAキナーゼ



（-P: Aキナーゼによるリン酸化、機能変化）

Ca_V: 電位依存性L型Ca^{2+}チャネル -P （Ca^{2+}流入↑、$[Ca^{2+}]_i$↑）

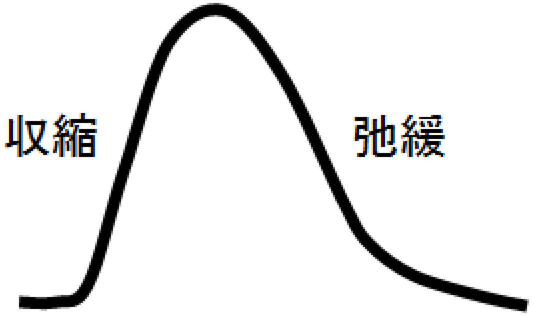
NCX: Na/Ca交換体

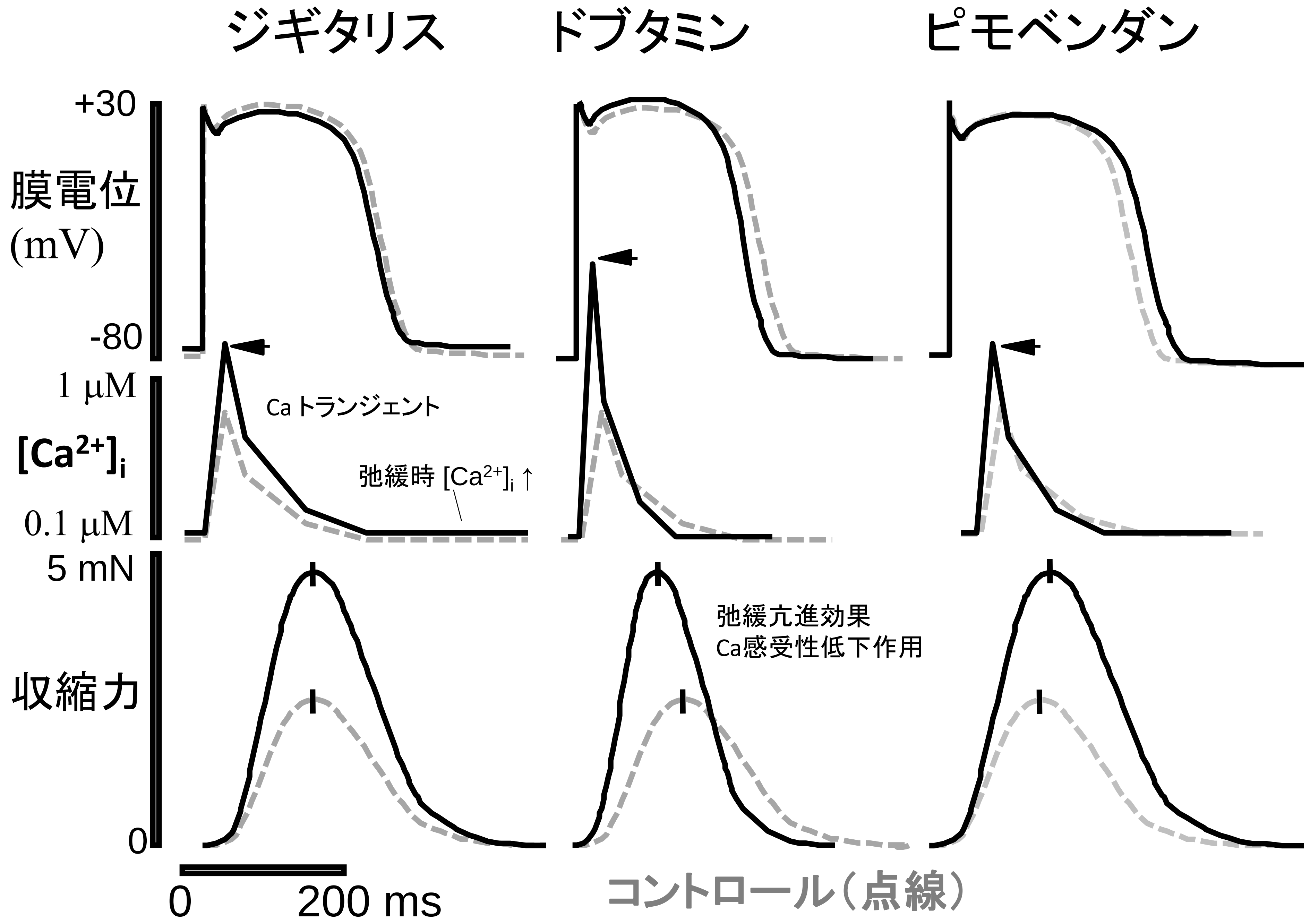
PLB: ホスホランバン-P （SRCaポンプ機能↑、Caトランジェント短縮、弛緩亢進）

RyR: Ca^{2+}遊離チャネル-P （Ca^{2+}遊離↑ 、$[Ca^{2+}]_i$↑）

Tm: トロポミオシン

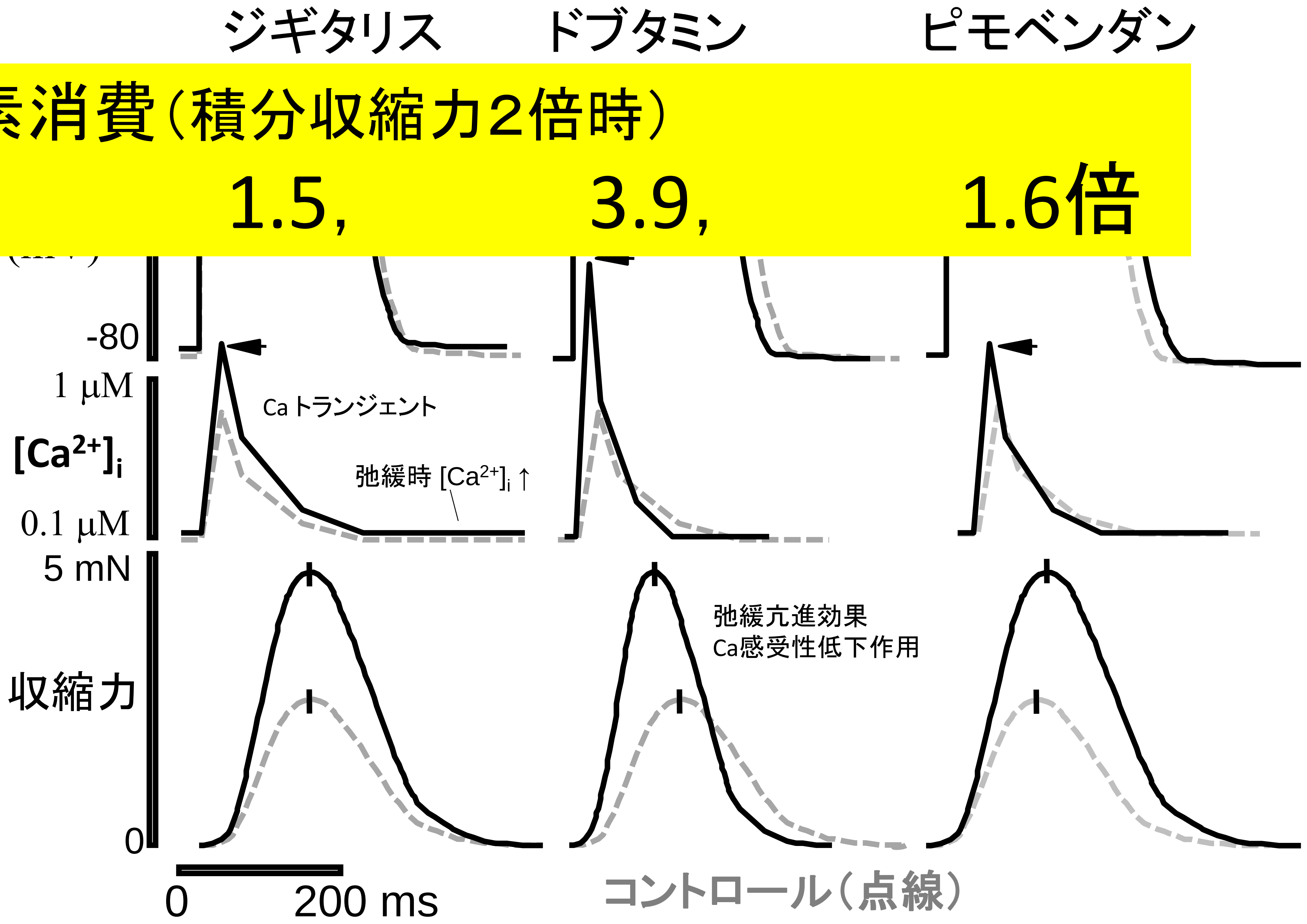
Tn: トロポニン, トロポニンI –P （Ca感受性低下、弛緩亢進）




ジギタリス
ドブタミン
ピモベンダン
+30
膜電位
(mV)
-80
1 μM
Caトランジェント
[Ca2+]i
弛緩時 [Ca2+]i ↑
0.1 μM
5 mN
弛緩亢進効果
Ca感受性低下作用
収縮力
0
0
200 ms
コントロール（点線）

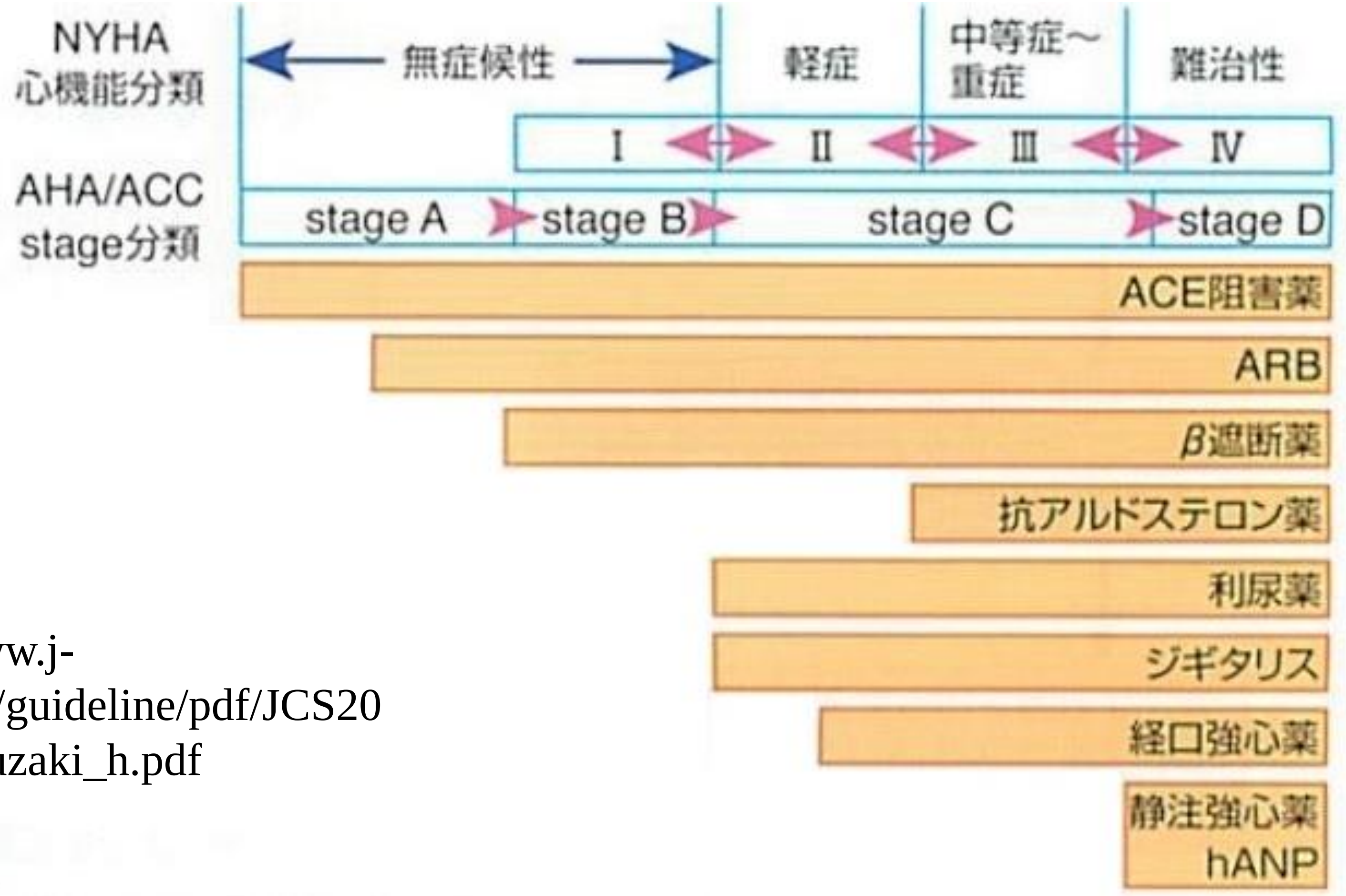
酸素消費(積分収縮力2倍時)

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

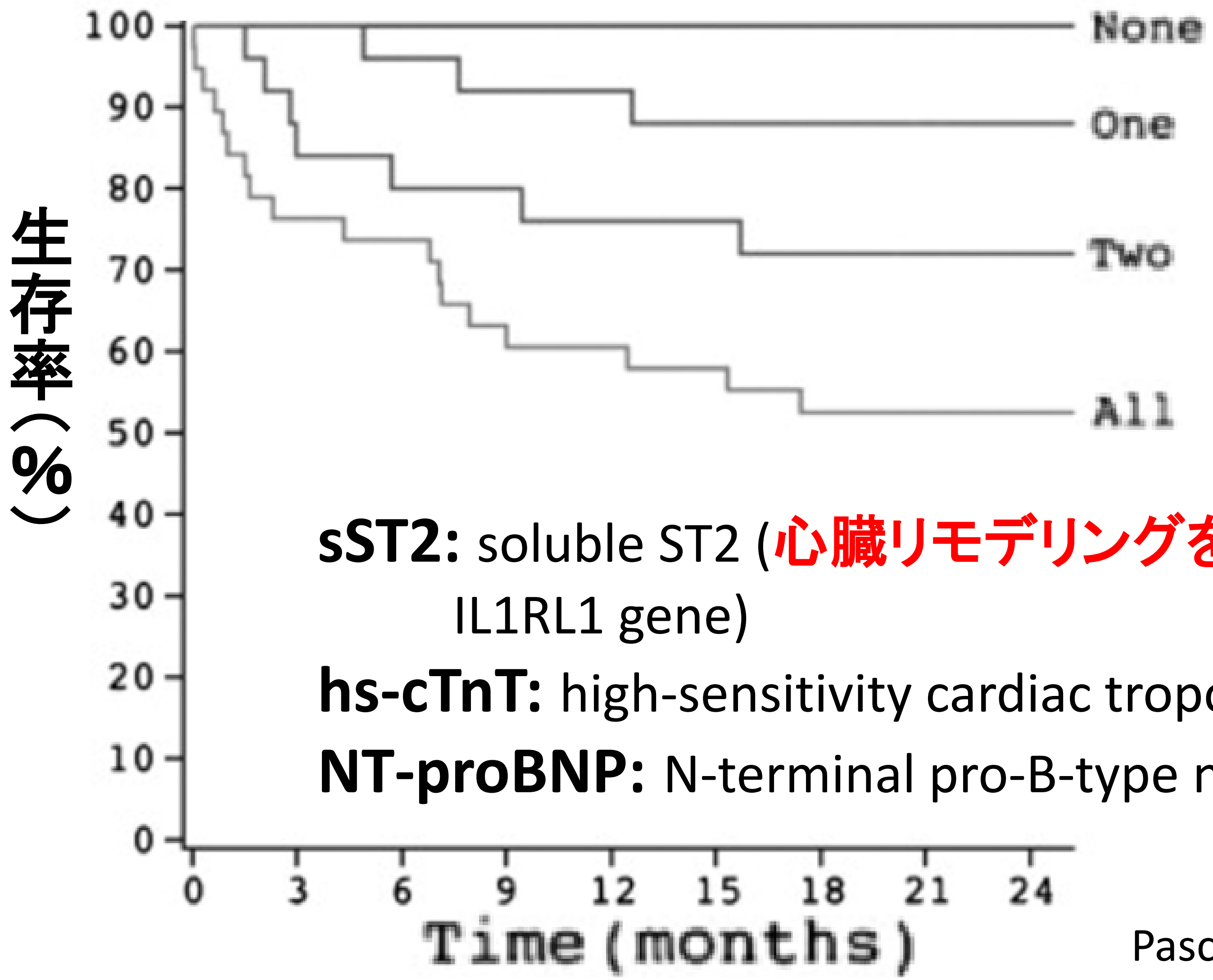
慢性心不全（収縮不全）の重症度からみた薬物治療指針

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。

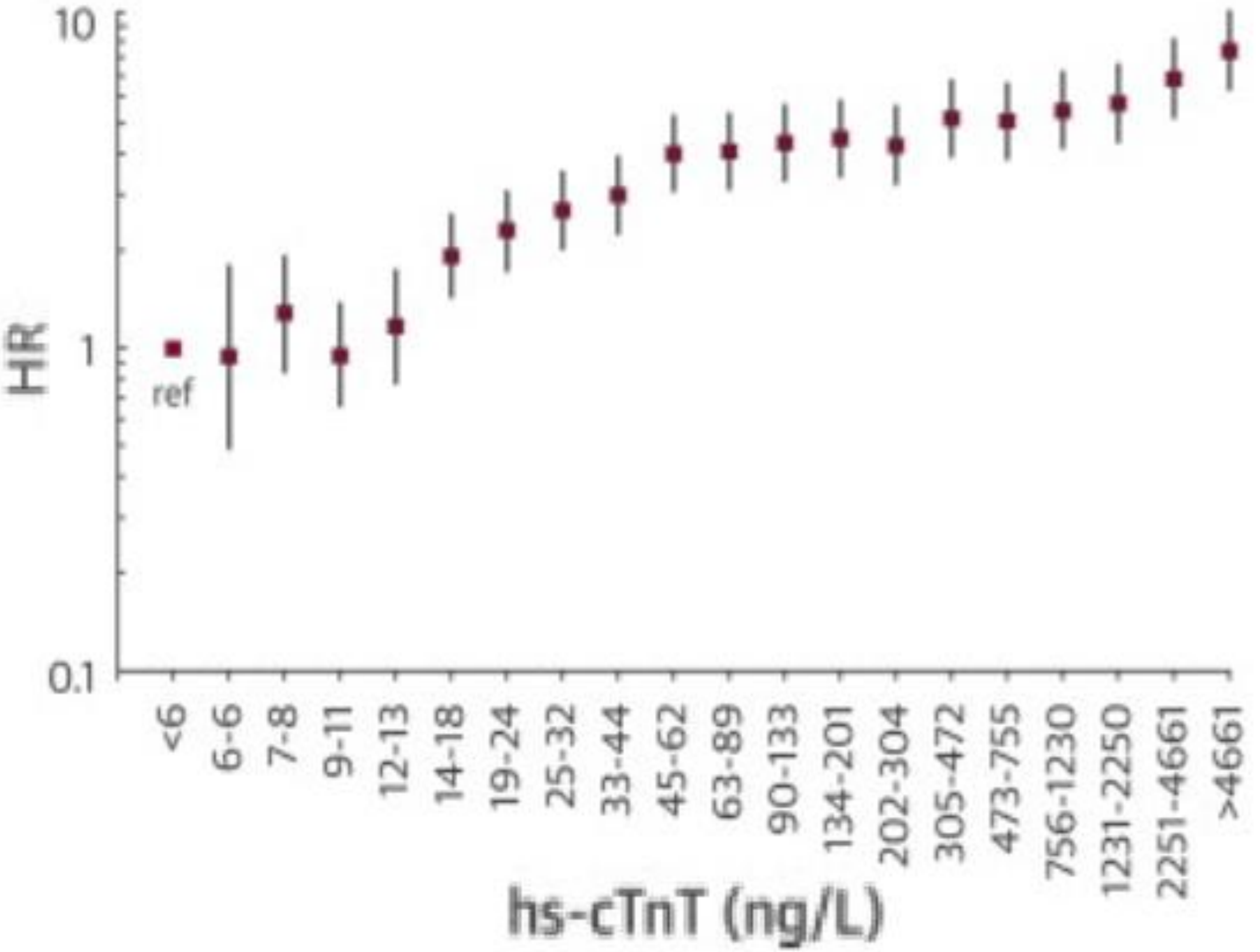
sST2: soluble ST2 (**心臓リモデリングを反映する炎症ストレス**; encoded by the IL1RL1 gene)

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**)

Pascual-Figal, DA et al. Eur J Heart Fail. 2011;13:718–25.

心筋壊死マーカーのhs-cTnTは有益な予測因子である; SWEDEHEART registry



Melki, D et al. JACC 2015;64:155-64

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）

新薬開発は社会とともに

20160212　分子薬理学分野　柳澤輝行

- 新薬開発と死亡原因の変化
- ニコランジル(SG-75)の開発
- 心不全と経口強心薬そして臨床適用
  - 興奮収縮連関と強心薬の作用機序
  - 個別治療にはバイオマーカーを
- 現在の分子薬理学分野の活動
  - １次繊毛の分子細胞生物学
  - 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

東北大学

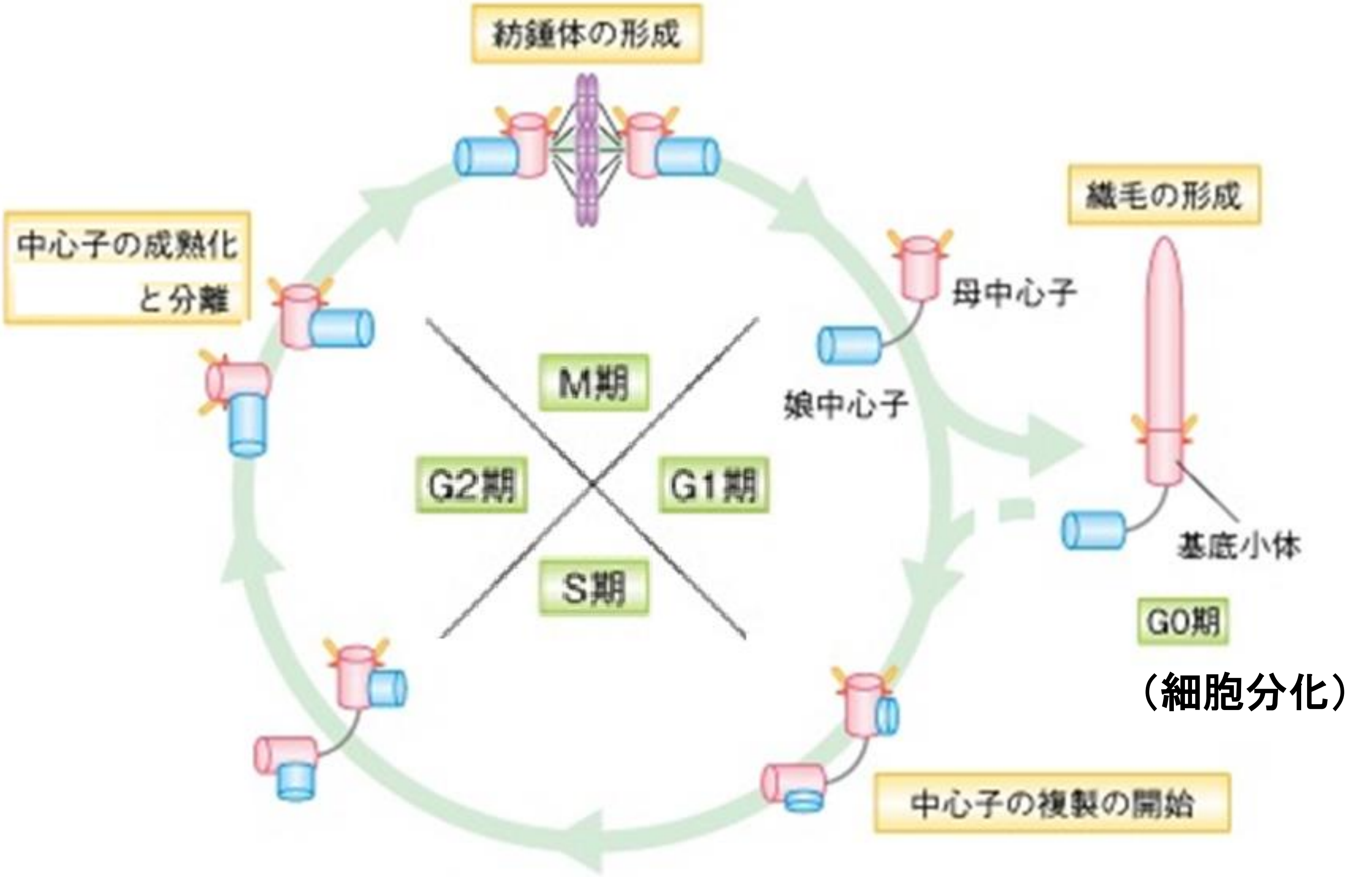
未来の治療薬は現在の研究から

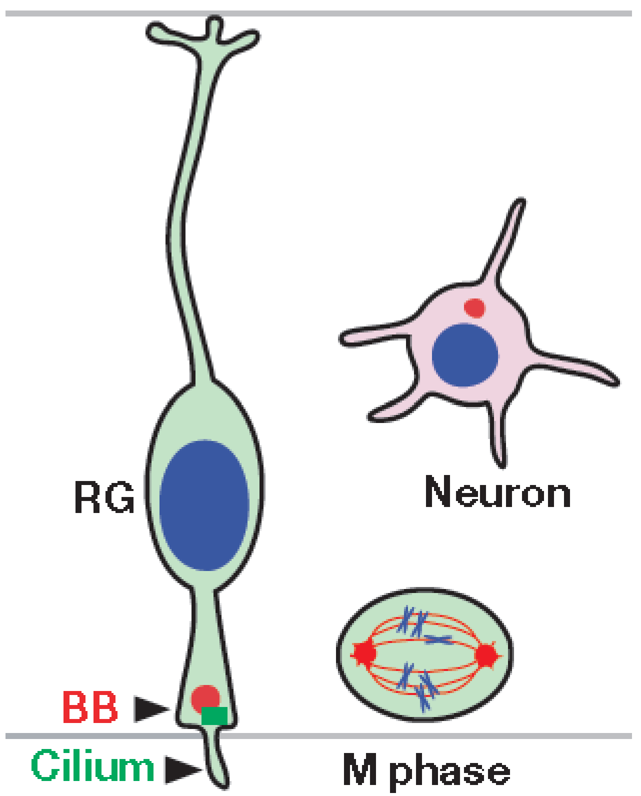
- １次繊毛の分子細胞生物学
  - 分子薬理学で温めていたリン酸化tctex-1の新機能
- オーキシン（植物ホルモン）から誘導した合成化合物のミトコンドリア病治療薬MA-5について
  - 河北新報の紙面
  - Tohoku J Exp Med. 2015 July;236(3):225-32.
  - J Am Soc Nephrol. Published online 2015 Nov 25.
  - tohokuuniv-press20151126_01web

東北大学

1次繊毛と細胞周期；基底小体と中心体

nature cell biology
2011;13:402-11.

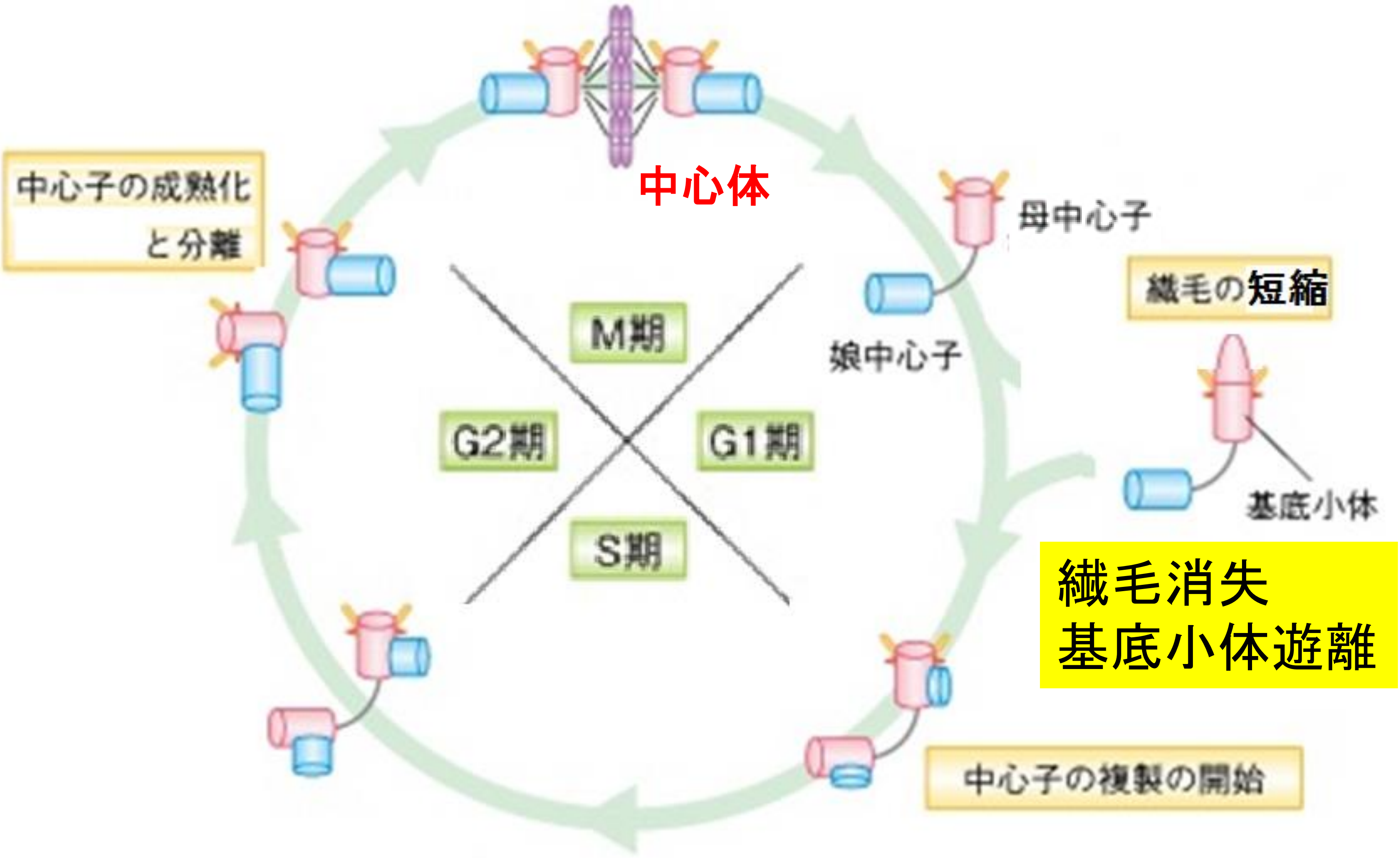




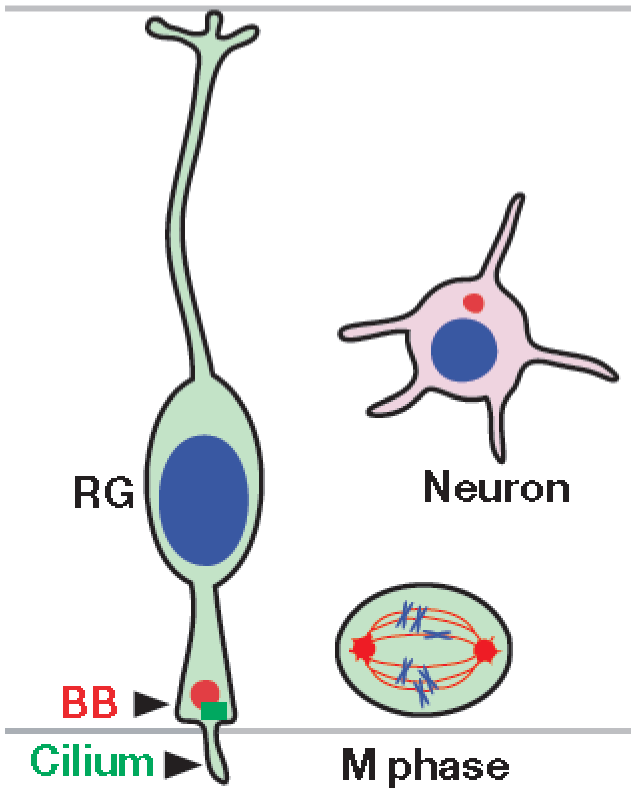
Ciliary transition Zone
Tctex-1-P

1次繊毛と細胞周期；基底小体と中心体

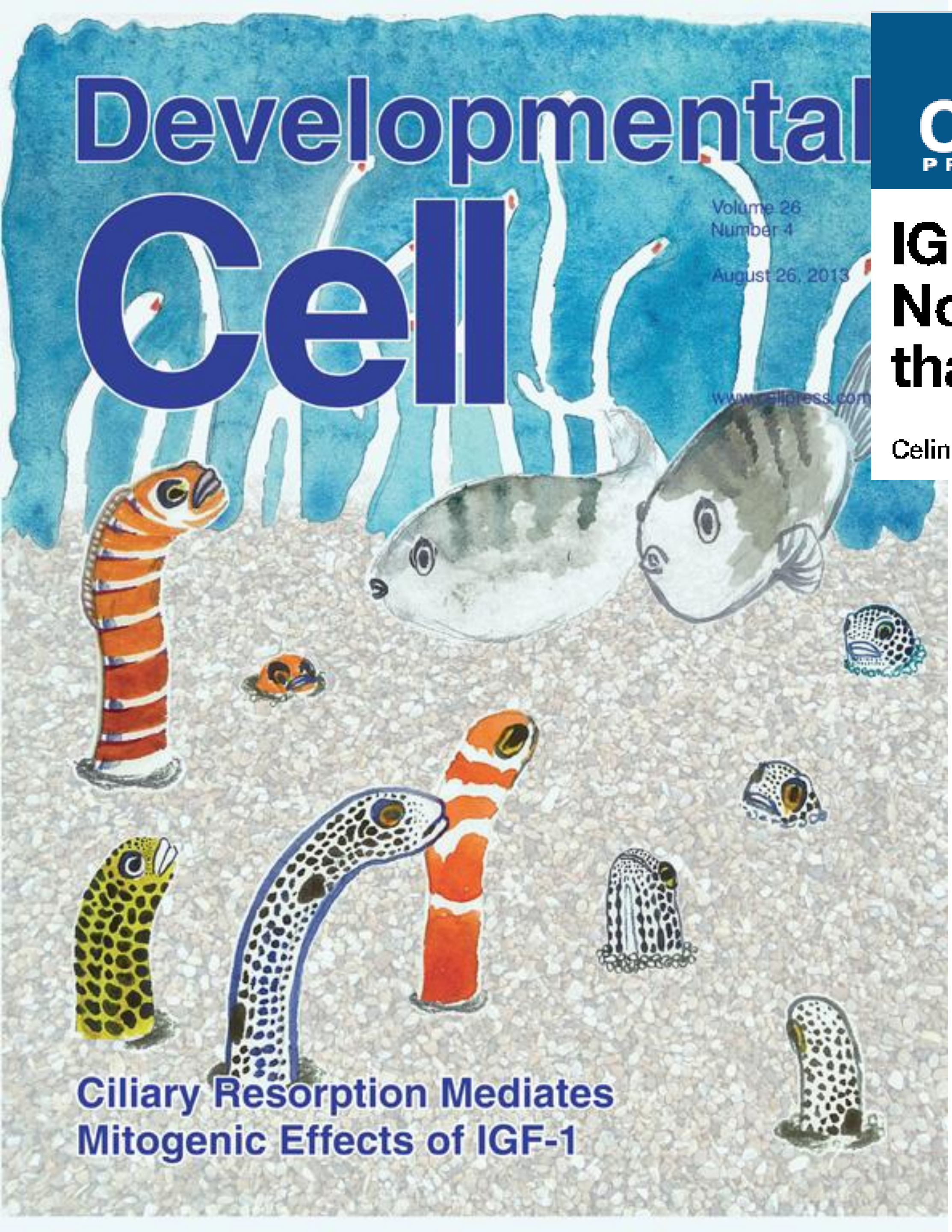
nature cell biology
2011;13:402-11.



繊毛消失
基底小体遊離



Ciliary transition Zone
Tctex-1-P



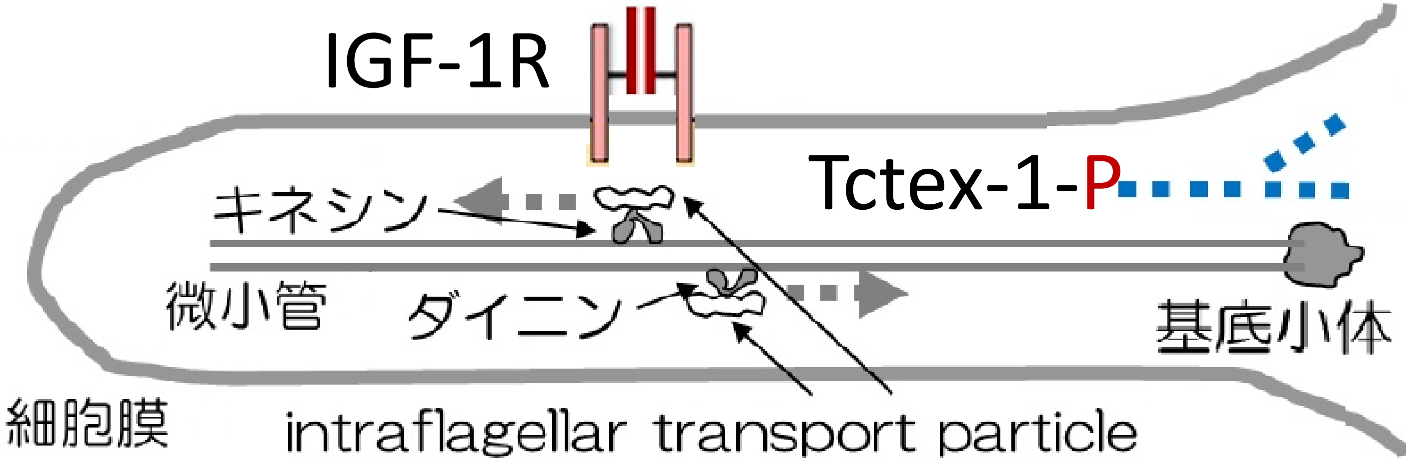
2013;26:358-68.

Developmental Cell
Article

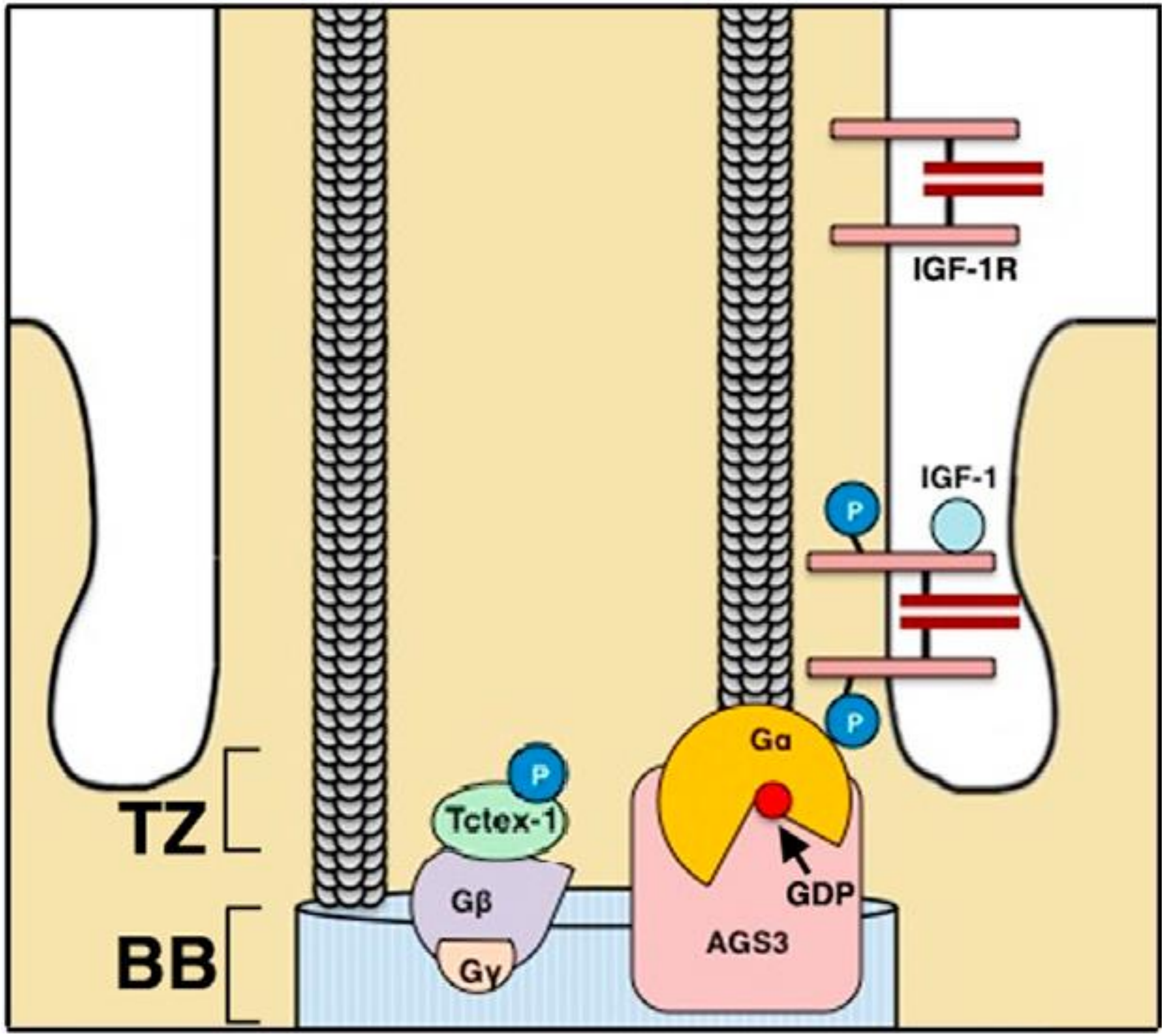
IGF-1 Activates a Cilium-Localized Noncanonical Gβγ Signaling Pathway that Regulates Cell-Cycle Progression

Celine Yeh,[1,5] Aiqun Li,[1,5,6] Jen-Zen Chuang,[1] Masaki Saito,[1,3] Alfredo Cáceres,[4] and Ching-Hwa Sung[1,2,*]

1次繊毛



リン酸化Tctex-1を介する1次繊毛の短縮



G0期からG1期へ。
細胞分裂開始シグナル

河北新報　2015年（平成27年）11月27日（金曜日）　社会　16版　(30)

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

東北大院・阿部教授グループ

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。

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戻すこともできる。

臨床使用18年にも　正常な働き促す

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。

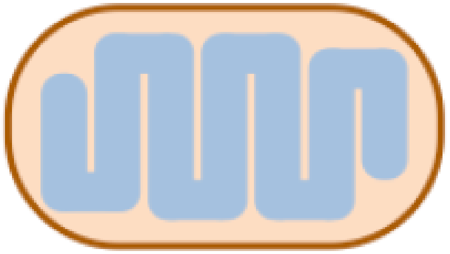
グループは2018年ごろの薬事承認を目指し、16年度にも治験に入る。阿部教授は「MA－5は異常なミトコンドリアだけに効き、正常なものには毒性がない。幼くして亡くなる患者もいる。一刻も早く薬を届けたい」と話した。

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：
Kearns 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↑

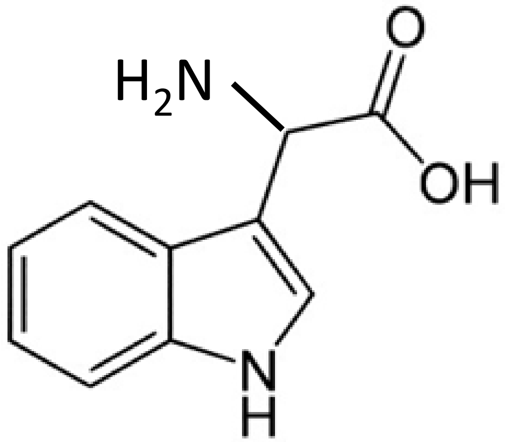
細胞・臓器
エネルギー産生低下
機能異常

細胞死

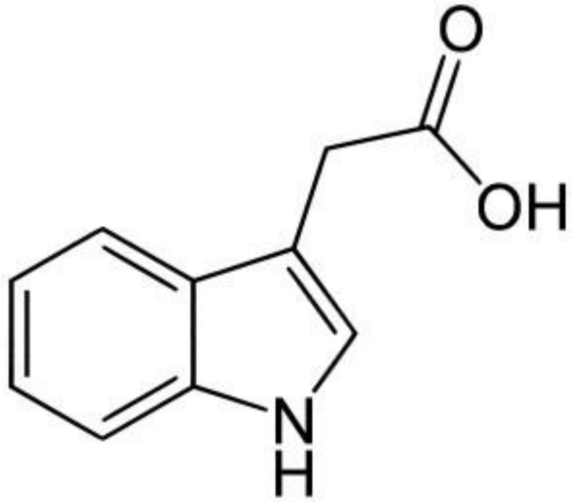
Tohoku J. Exp. Med., 2015, **236**, 225-232

Mitochonic Acid 5 (MA-5), a Derivative of the Plant Hormone Indole-3-Acetic Acid, Improves Survival of Fibroblasts from Patients with Mitochondrial Diseases

Takehiro Suzuki,[1,2,*] Hiroaki Yamaguchi,[3,*] Motoi Kikusato,[4,*] Tetsuro Matsuhashi,[5,*] Akihiro Matsuo,[1] Takeya Sato,[6] Yuki Oba,[1] Shun Watanabe,[1] Daichi Minaki,[7] Daisuke Saigusa,[8] Hiroko Shimbo,[9] Nobuyoshi Mori,[10] Eikan Mishima,[1] Hisato Shima,[1] Yasutoshi Akiyama,[1] Yoichi Takeuchi,[1] Akinori Yuri,[11] Koichi Kikuchi,[1,12] Takafumi Toyohara,[1] Chitose Suzuki,[1] Masahiro Kohzuki,[10] Jun-ichi Anzai,[7] Nariyasu Mano,[3] Shigeo Kure,[5] Teruyuki Yanagisawa,[6] Yoshihisa Tomioka,[11] Masaaki Toyomizu,[4] Sadayoshi Ito,[1] Hitoshi Osaka,[13] Ken-ichiro Hayashi[14] and Takaaki Abe[1,12,15]

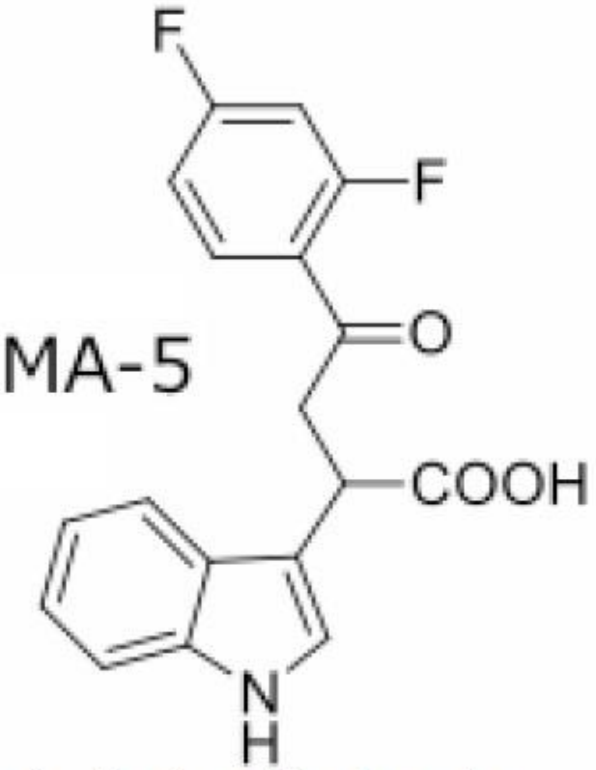


トリプトファン



植物ホルモン
オーキシン auxin
インドール−3−酢酸
(IAA: indole−3−acetic acid)

MA-5



Mitochonic Acid 5 (MA-5), 4-(2,4-difluorophenyl)-2-(1H-indol-3-yl)-4-oxobutanoic acid

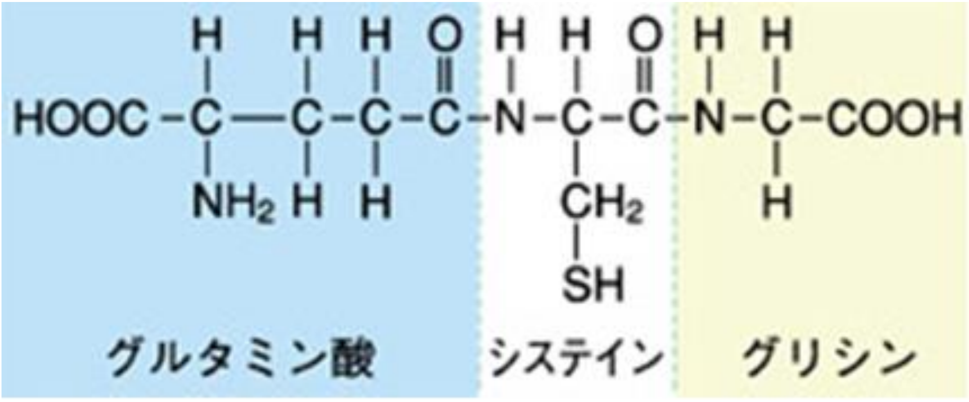
細胞内タンパク質のSH基を適当な酸化状態に保つ

グルタチオンGlutathione (GSH)

2GSH ⇔ GSSG＋2H

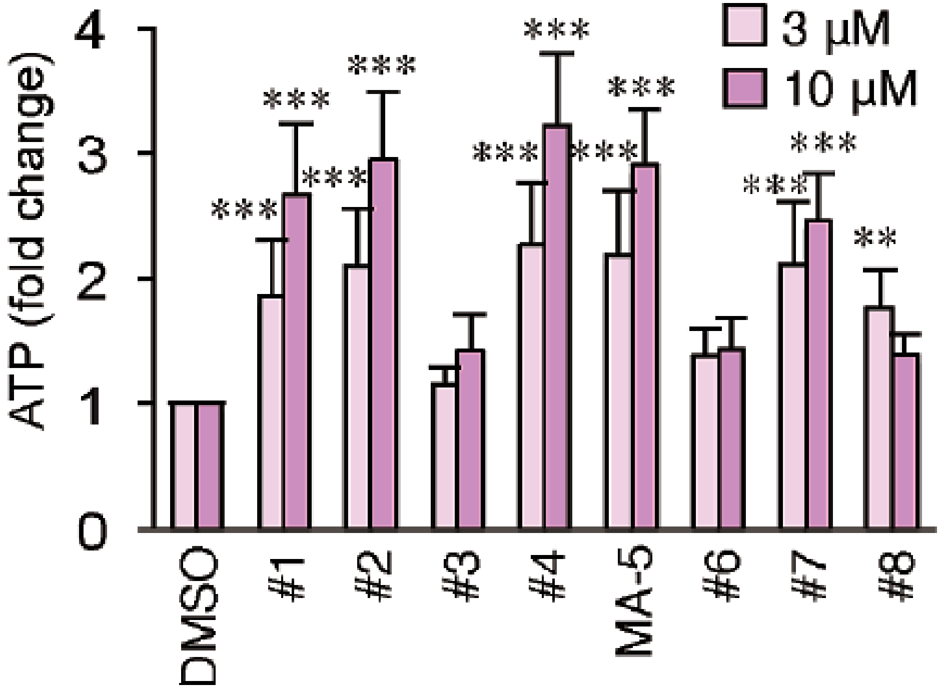
X

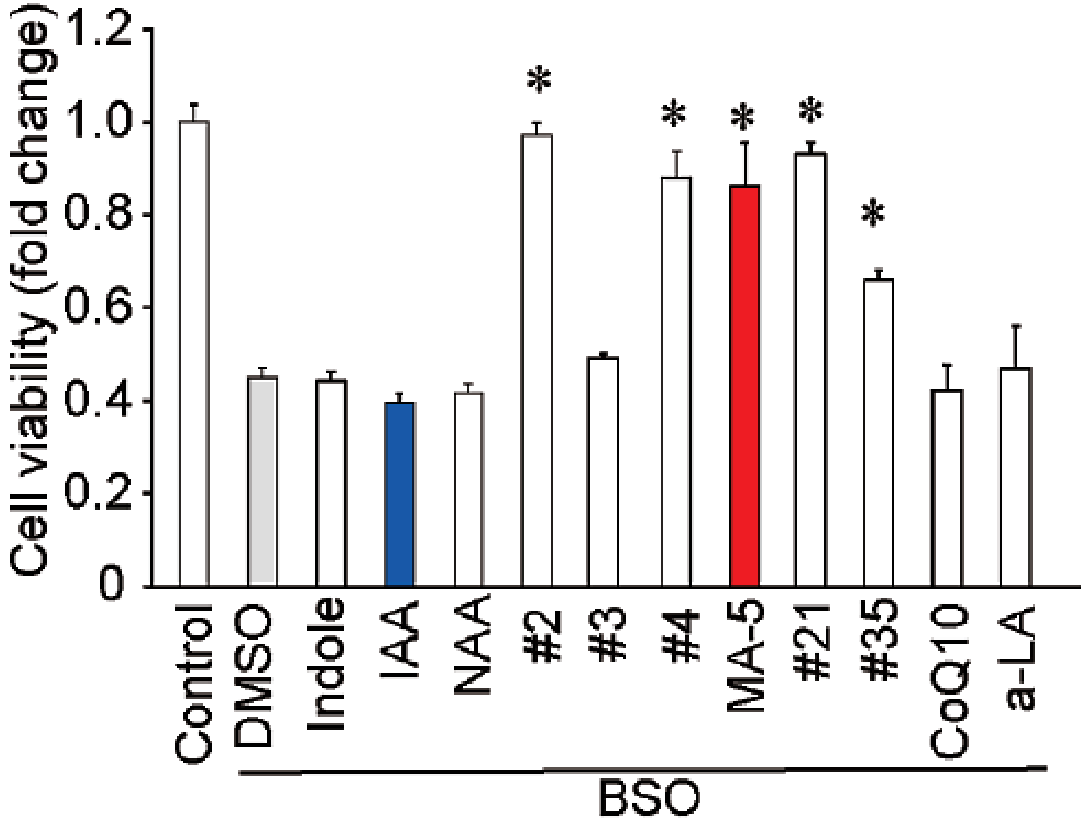
BSO（酸化ストレス試薬）

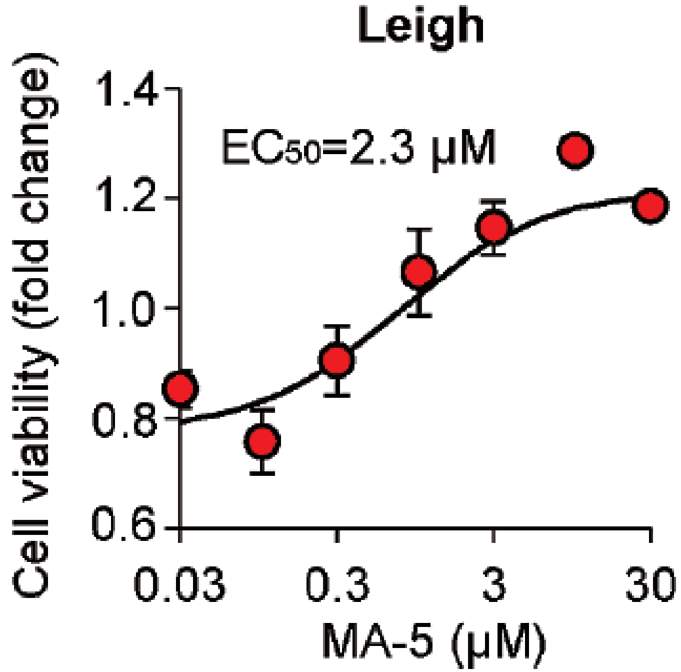


MA-5 はミトコンドリア病患者由来の細胞でATP産生を高め生存率を高める.

EC_{50} = 2.3 μM







BRIEF COMMUNICATION www.jasn.org

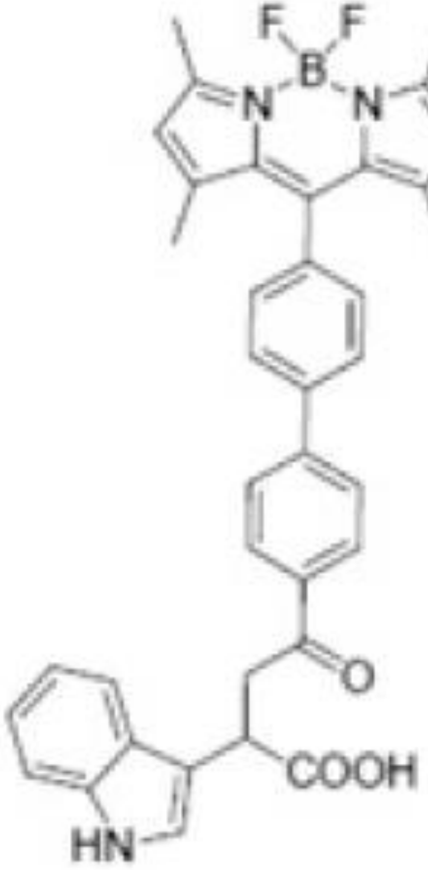
J Am Soc Nephrol 27: ccc–ccc, 2015. doi: 10.1681/ASN.2015060623

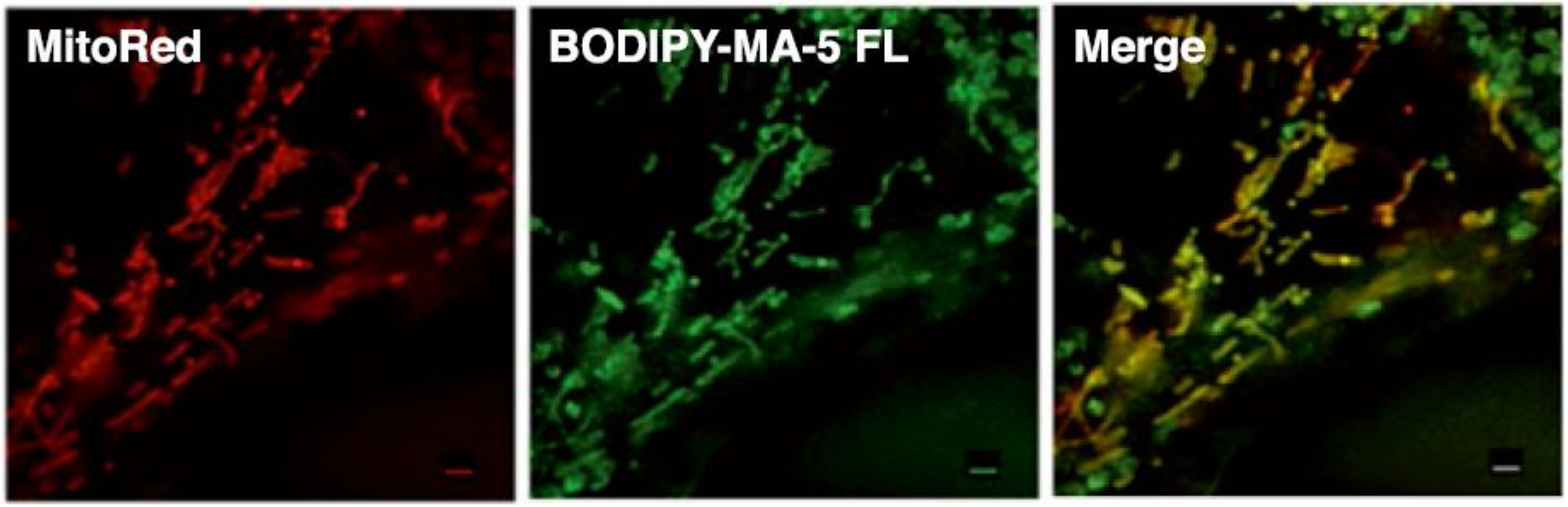
Mitochonic Acid 5 Binds Mitochondria and Ameliorates Renal Tubular and Cardiac Myocyte Damage

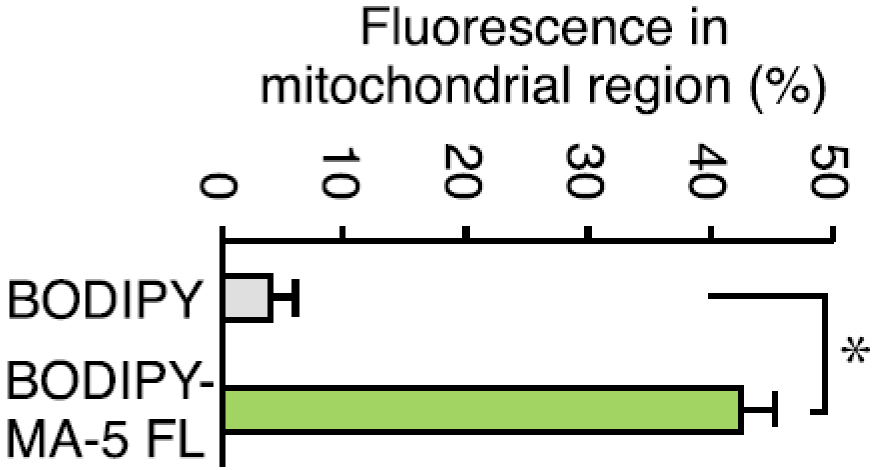
Takehiro Suzuki,[*,†] Hiroaki Yamaguchi,[‡] Motoi Kikusato,[§] Osamu Hashizume,[‖] Satoru Nagatoishi,[¶] Akihiro Matsuo,[*] Takeya Sato,[**] Tai Kudo,[††] Tetsuro Matsuhashi,[‡‡] Kazutaka Murayama,[§§] Yuki Ohba,[*] Shun Watanabe,[*] Shin-ichiro Kanno,[‖‖] Daichi Minaki,[¶¶] Daisuke Saigusa,[***] Hiroko Shinbo,[†††] Nobuyoshi Mori,[‡‡‡] Akinori Yuri,[§§§] Miyuki Yokoro,[‖‖‖] Eikan Mishima,[*] Hisato Shima,[*] Yasutoshi Akiyama,[*] Yoichi Takeuchi,[*] Koichi Kikuchi,[*,¶¶¶] Takafumi Toyohara,[*] Chitose Suzuki,[*] Takaharu Ichimura,[†] Jun-ichi Anzai,[¶¶] Masahiro Kohzuki,[‡‡‡] Nariyasu Mano,[‡] Shigeo Kure,[‡‡] Teruyuki Yanagisawa,[**] Yoshihisa Tomioka,[§§§] Masaaki Tohyomizu,[§] Kohei Tsumoto,[¶] Kazuto Nakada,[‖] Joseph V. Bonventre,[†] Sadayoshi Ito,[*] Hitoshi Osaka,[****] Ken-ichi Hayashi,[††††] and Takaaki Abe[*,¶¶¶,###]

蛍光MA-5はミトコンドリアに集積する

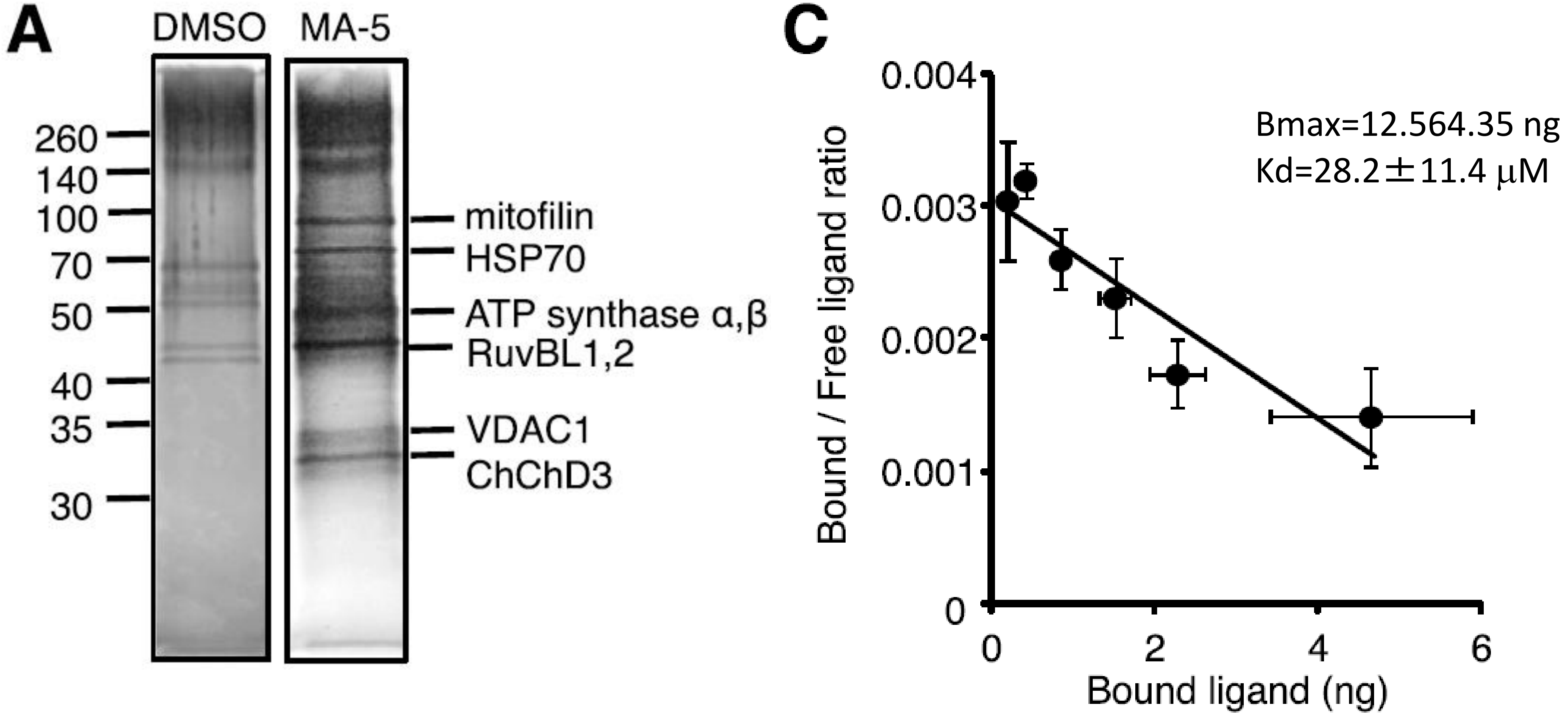
蛍光基





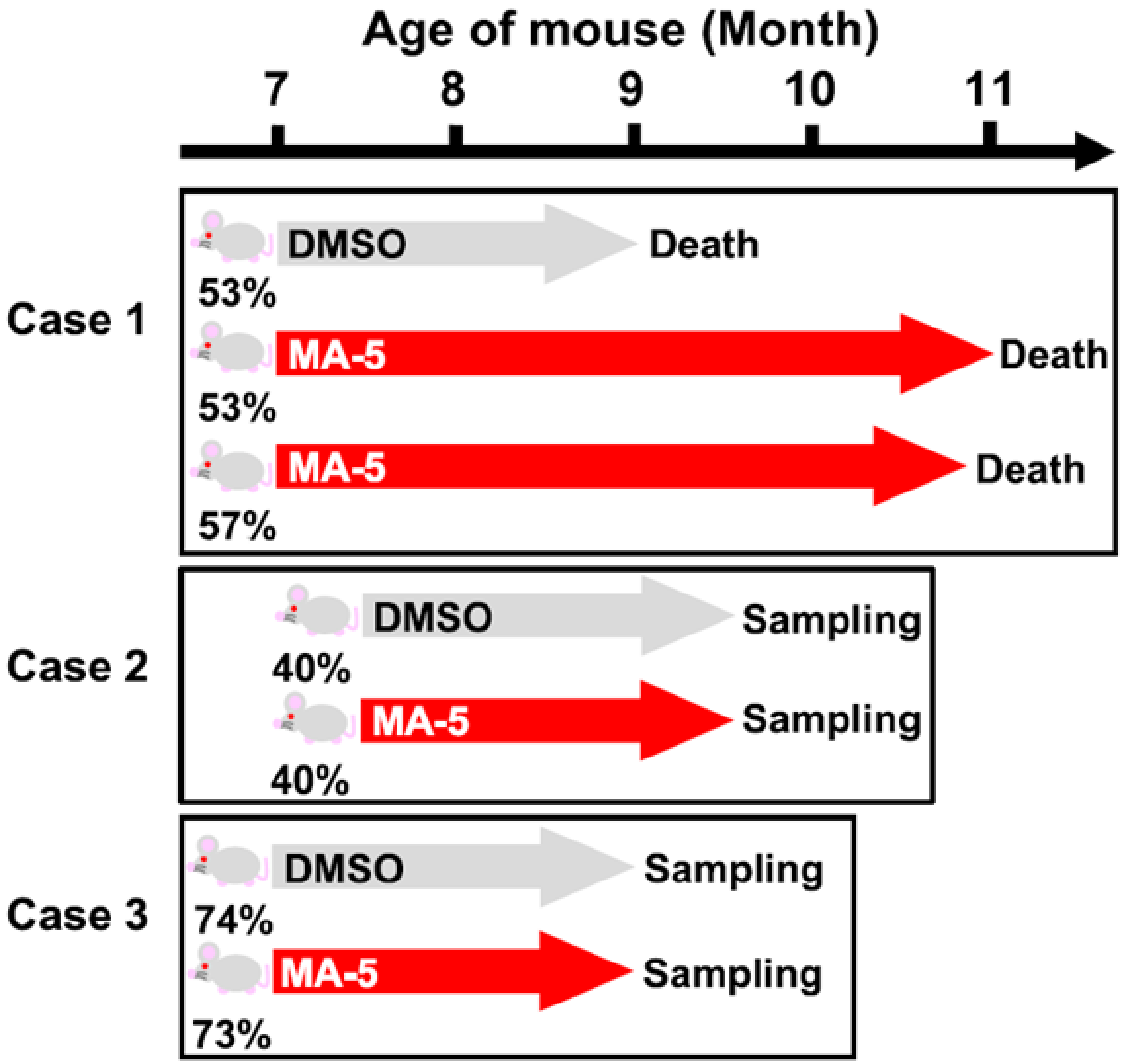


MA-5 はmitofilinに結合する



Mitofilin forms a core complex in the mitochondrial inner membrane organizing system (MINOS)

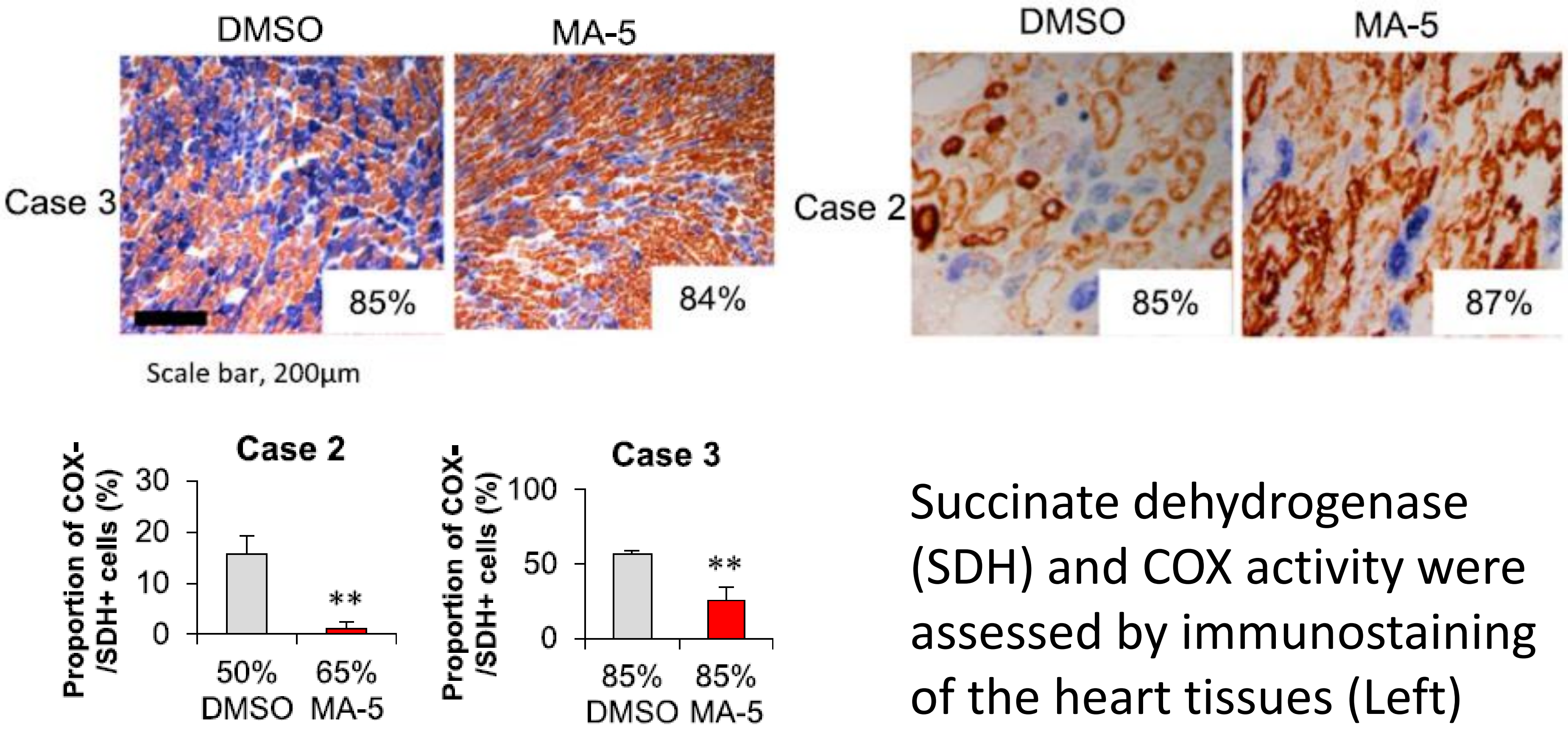
MA-5 はMitomiceの生存率を高める



ミトコンドリア病モデルマウス

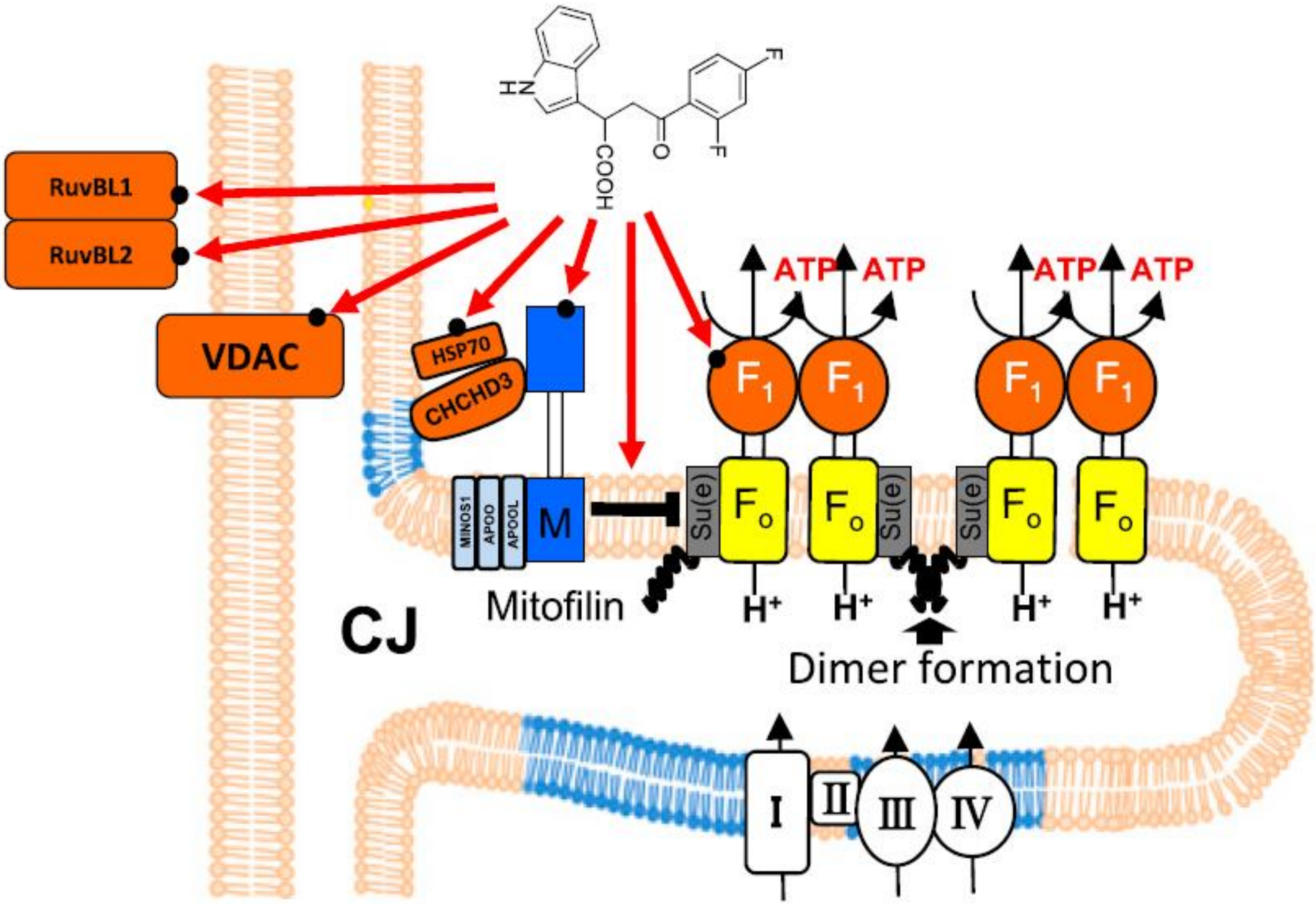
(Mitomice with mitochondrial DNA deletion that mimics typical human mitochondrial disease phenotype)

MA-5 は心臓・腎臓の細胞呼吸能を高める



Succinate dehydrogenase (SDH) and COX activity were assessed by immunostaining of the heart tissues (Left) and SDH (right) of the kidny tissues from Mitomice

MA-5はmitofilin に結合しMINOS 複合体の機能を高める。

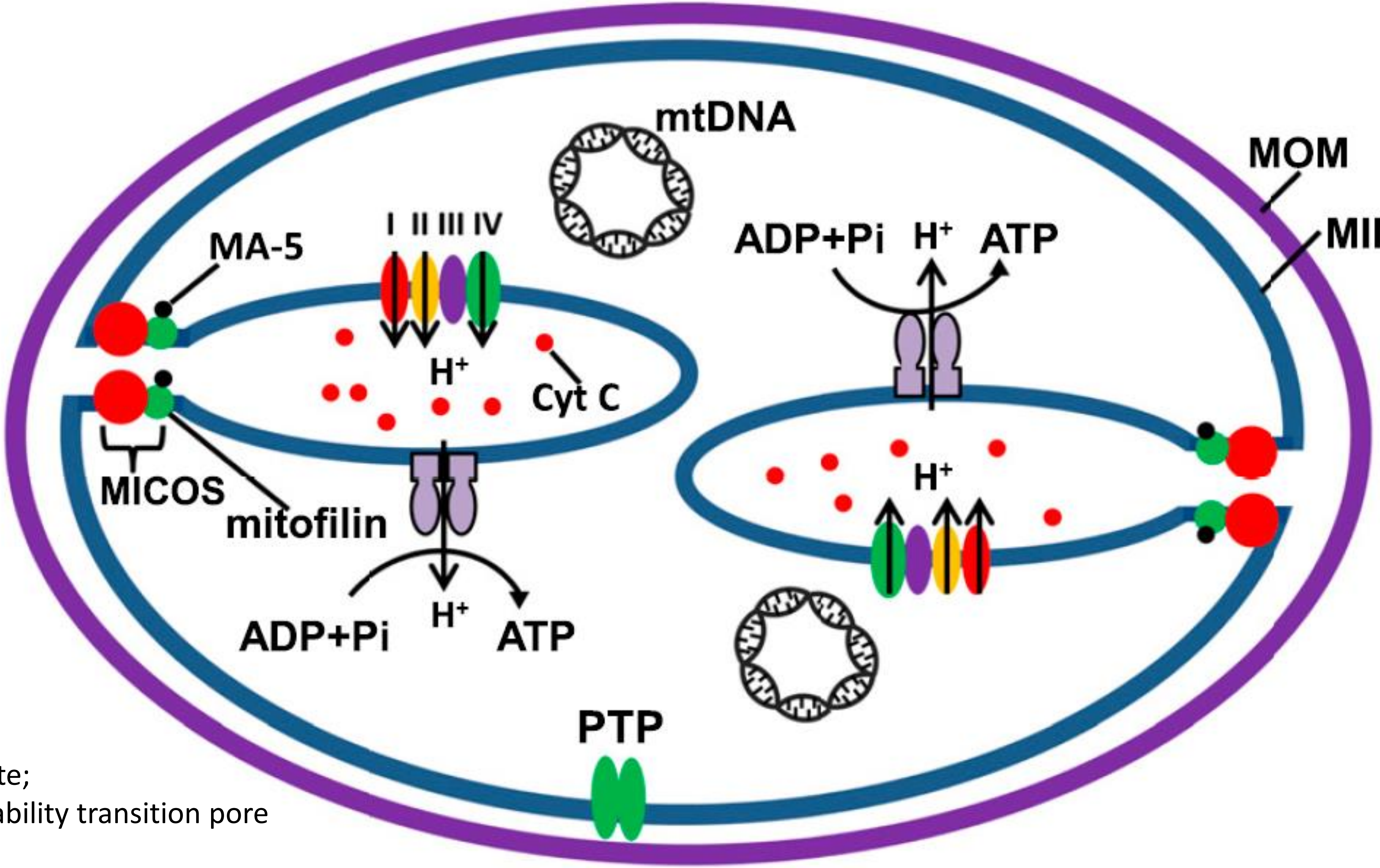


The protective effect of MA-5 against kidney and cardiac injury

Tang C, Dong Z: Mitochondria in kidney injury: When the power plant fails. J Am Soc Nephrol 27: 2016. doi: 10.1681/ASN.2015111277

(A) In unstressed, healthy mitochondria, the integrity of both MOM and MIM is maintained to retain cytochrome c (Cyt C) in cristae and mtDNA in matrix. MICOS, including mitofilin, preserves the cristae structure and regulates the activity of ATP synthase. The newly identified MA-5 binds to mitofilin (MIC60 <Ref 12. Pfanner N et al) to facilitate ATP generation via ATP synthase.

Critical Role of mitochondria in AKI.

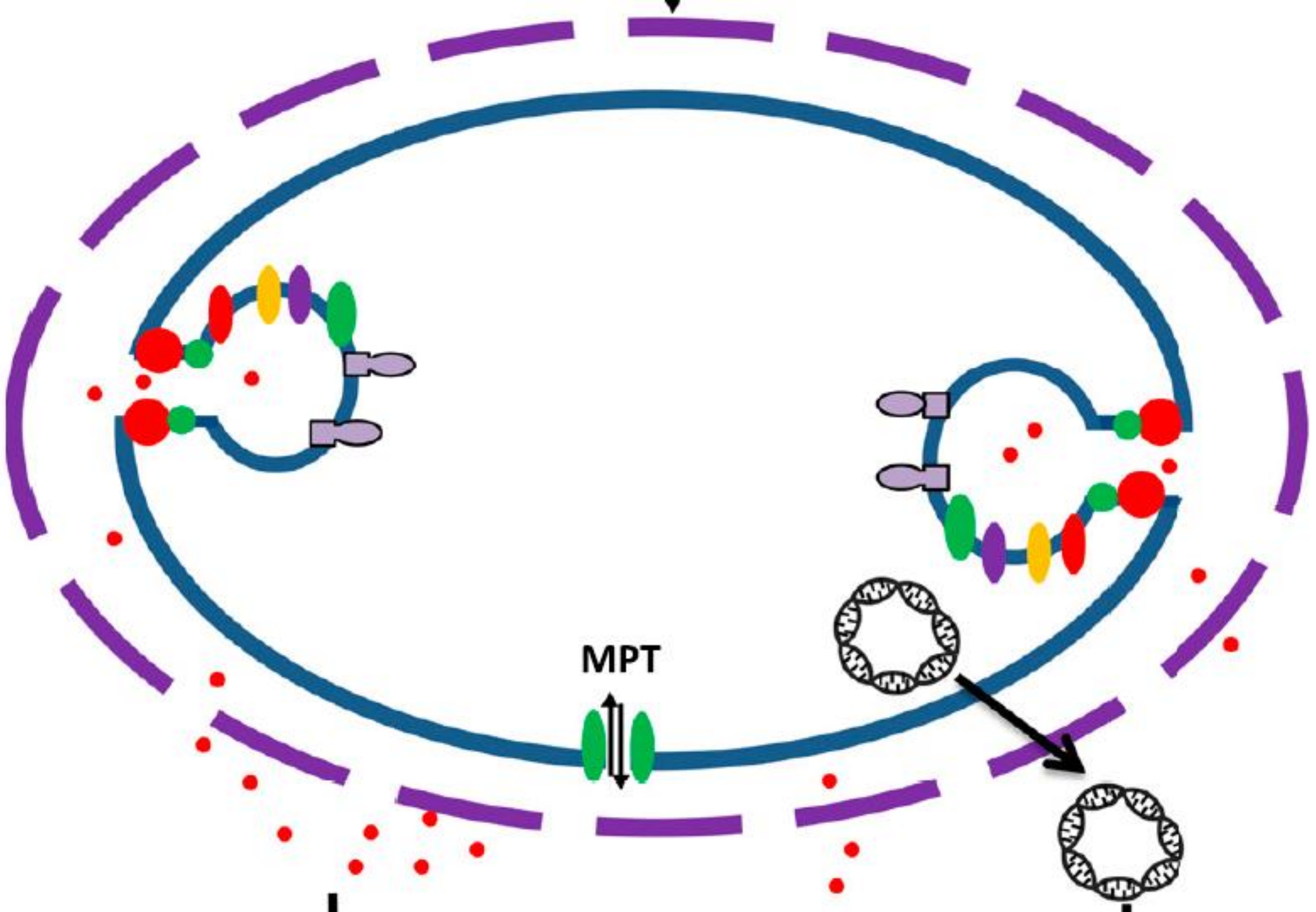


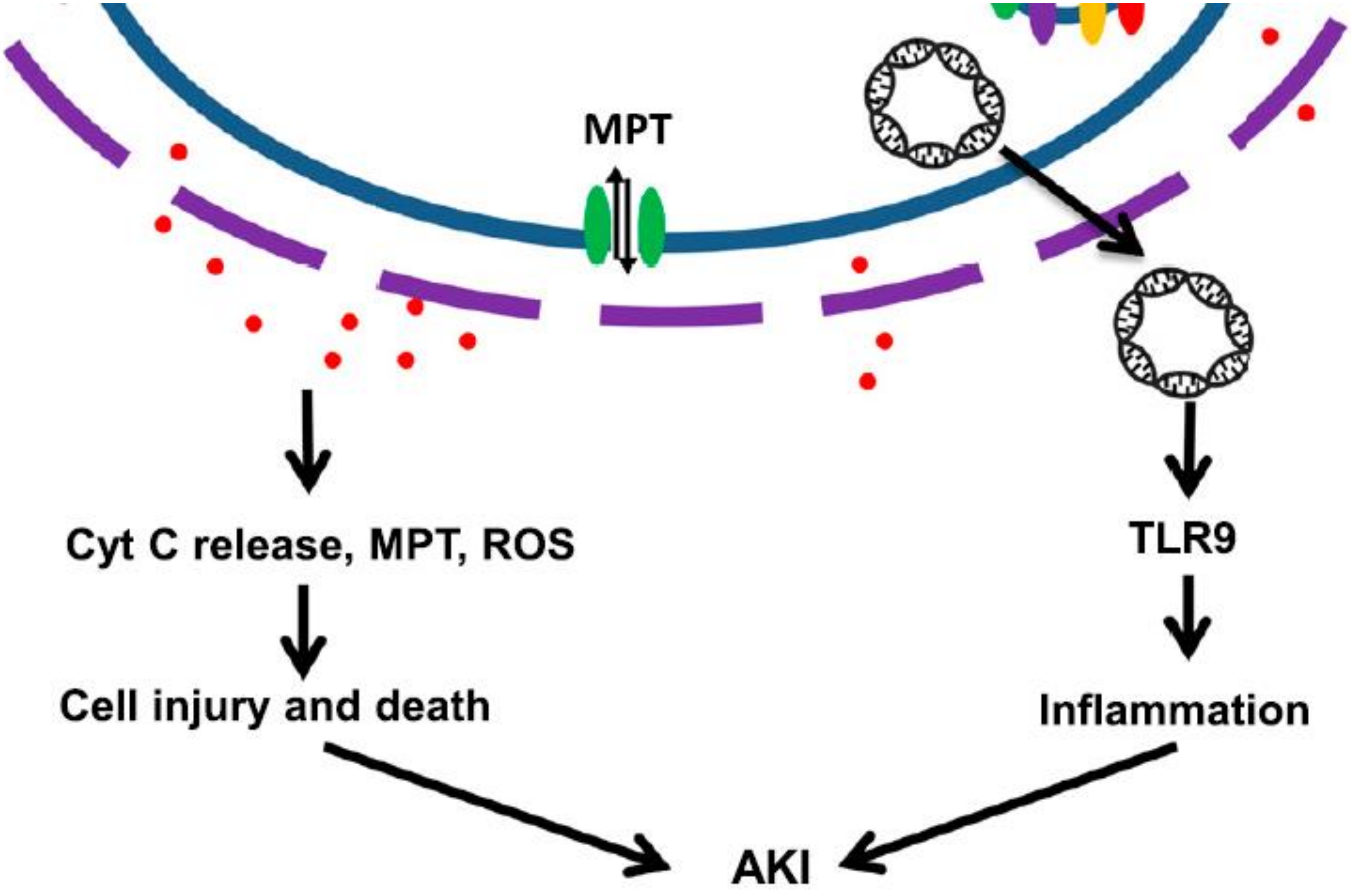
H+, proton;
Pi, phosphate;
PTP, permeability transition pore

The protective effect of MA-5 against kidney and cardiac injury

Tang C, Dong Z: Mitochondria in kidney injury: When the power plant fails. J Am Soc Nephrol 27: 2016. doi: 10.1681/ASN.2015111277

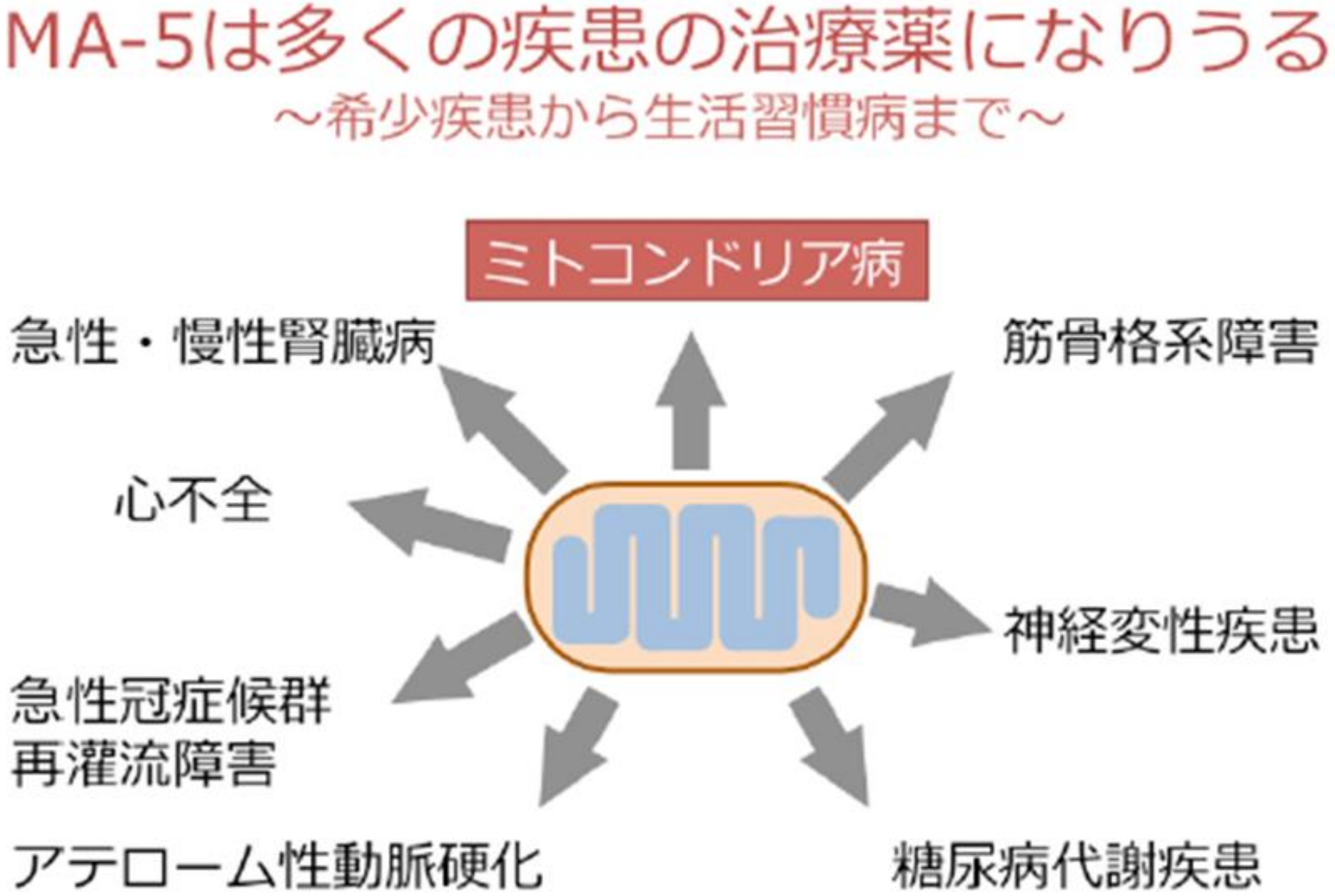
(B) Upon stress, mitochondria become permeable at both MOM and MIM, leading to the release of cytochrome c, MPT, loss of membrane potential, inactivation of ATP synthase, and production of ROS for cell injury and death. Dying or dead cells release mtDNA to activate systemic inflammation via TLR9 to further induce AKI.


MPT


MPT
Cyt C release, MPT, ROS
Cell injury and death
TLR9
Inflammation
AKI

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



最終講義：新薬開発は社会とともに

20160212　分子薬理学分野　柳澤輝行

- 新薬開発と死亡原因の変化
- ニコランジル(SG-75)の開発
- 心不全と経口強心薬そして臨床適用
  - 興奮収縮連関と強心薬の作用機序
  - 個別治療にはバイオマーカーを
- 現在の分子薬理学分野の活動
  - １次繊毛の分子細胞生物学
  - ミトコンドリア病治療薬から心不全治療薬へ
- 最後にー学生こそ財産であり未来の希望

東北大学

艮陵同窓会百二十年史

1998年刊
p.656-9

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と言えない校舎であり、晴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学側に対し、試験阻止を主張する一部の学生が激しく対立し、その両者の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う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。

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

The most cited Medical Journal　　Direct to you

料金別納
郵　便

ゆうメール

〒980
仙台市星陵町2−1
東北大学医学部
薬理学第二教室
柳澤　輝行　先生

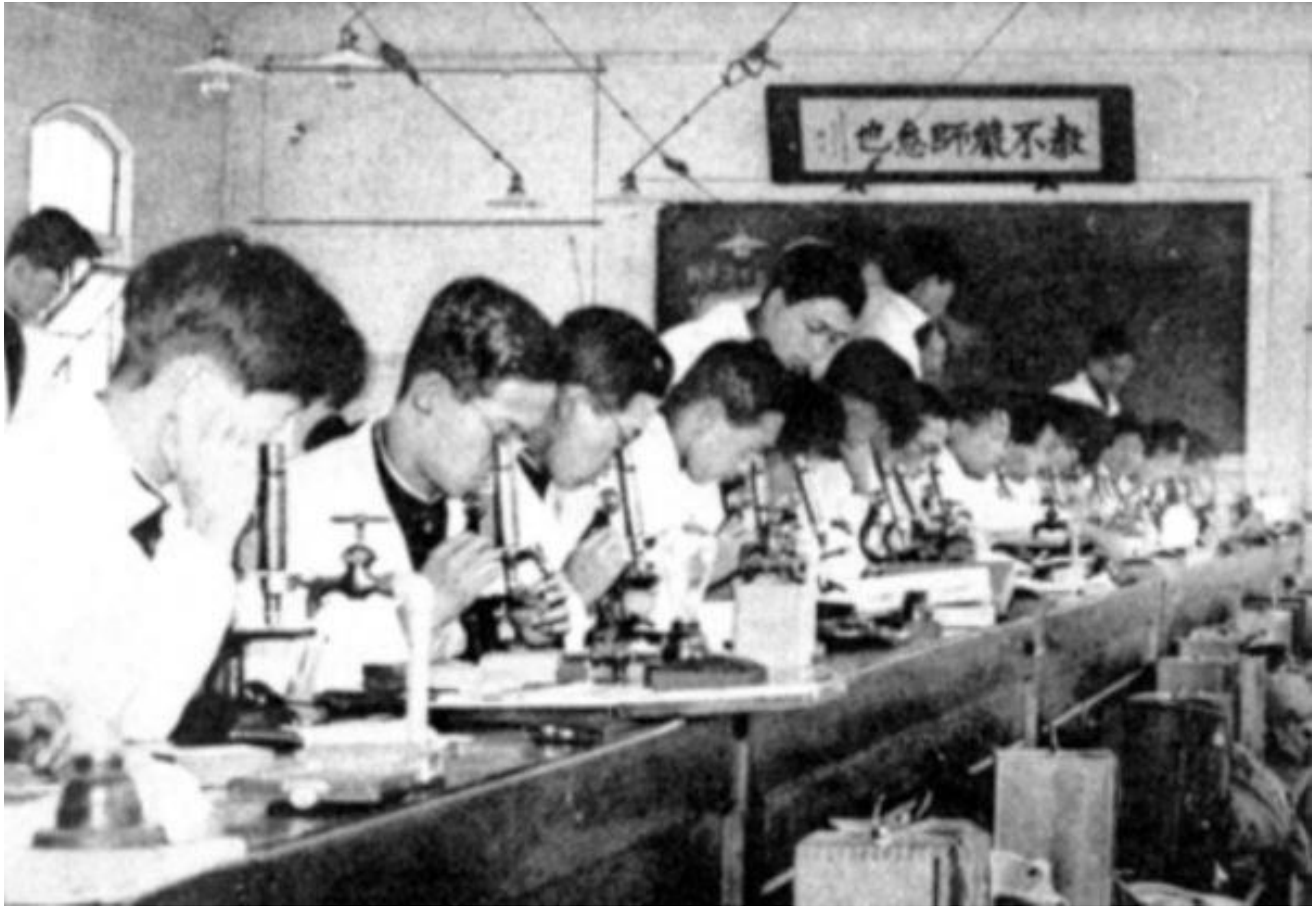
37322-2423110-34307-12/31/19

Life Subscriber since 1975

昭和47年より、薬理学教室にて学んだ。
おかげで、ハリソン内科書を早くに知り、
学生時代からのNEJMの生涯購読者

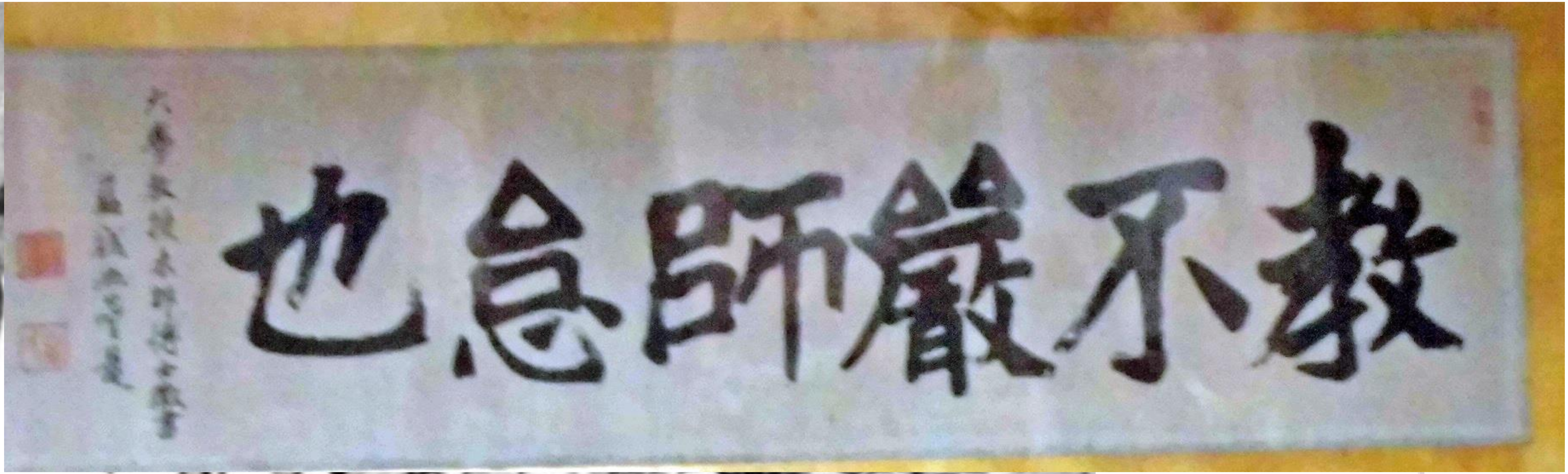
nkD　(株)南江堂洋書部
〒113-8410 東京都文京区本郷3丁目42番6号
Tel:(03)3811-9950　Fax:(03)3811-5031
E-mail: nkdyosho@nankodo.co.jp

本年度は帝国大学医科大学百周年です。

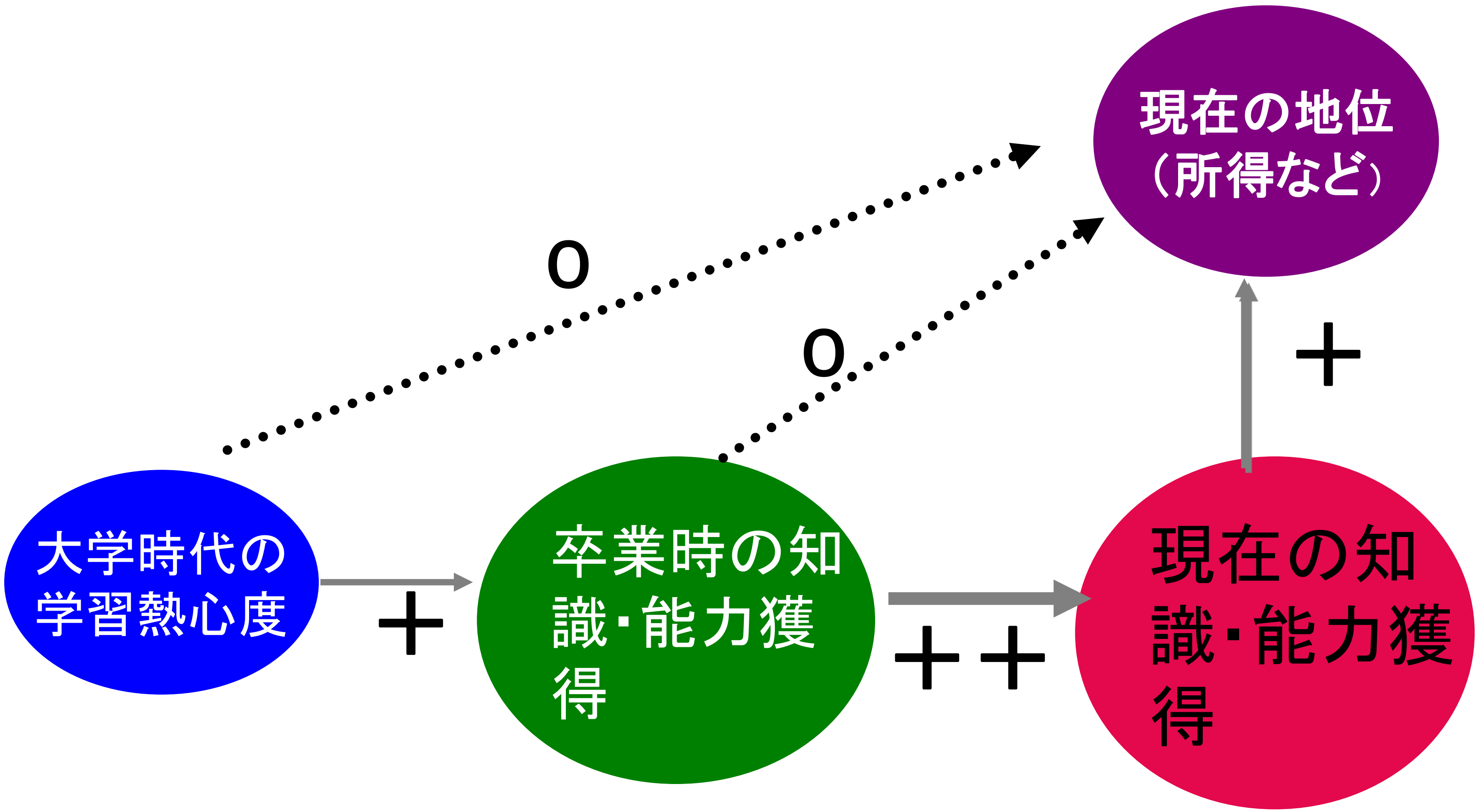


http://www.med.tohoku.ac.jp/100th/index.html

本年度は帝国大学医科大学百周年です。



「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

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


新薬開発は社会とともに
放射線病理学へのみち
東北大学百周年事業
脳血管内治療と第三の人生の開拓
地域保健活動における協働の主体と方法
The Pigments of Life


退職教授最終講義
柳澤 輝行 教授
新薬開発は
社会とともに
20160212、良陵会館記念ホール
教授 丸山芳夫
教授 福本 学
教授 高橋 明
教授 末永カツ子