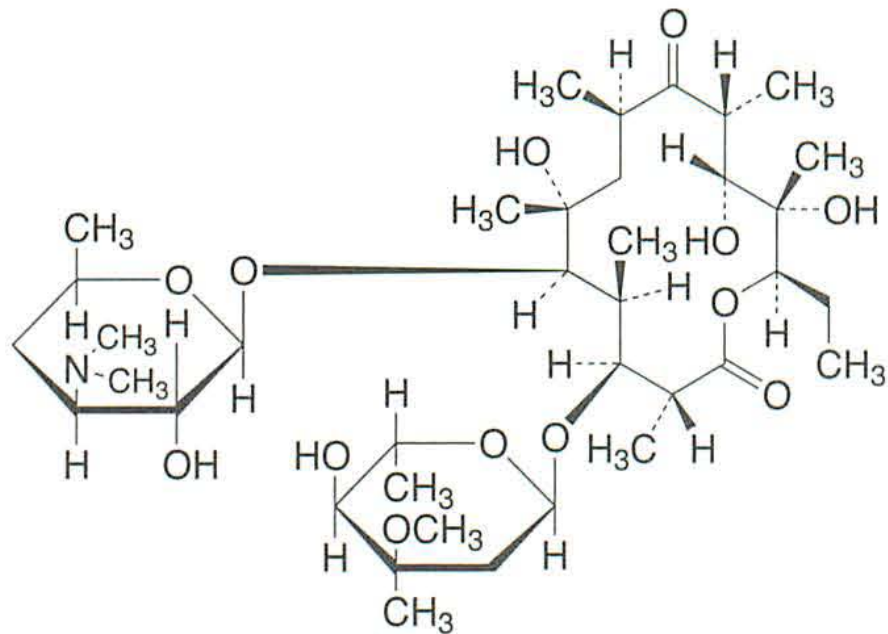


# タンパク合成阻害剤

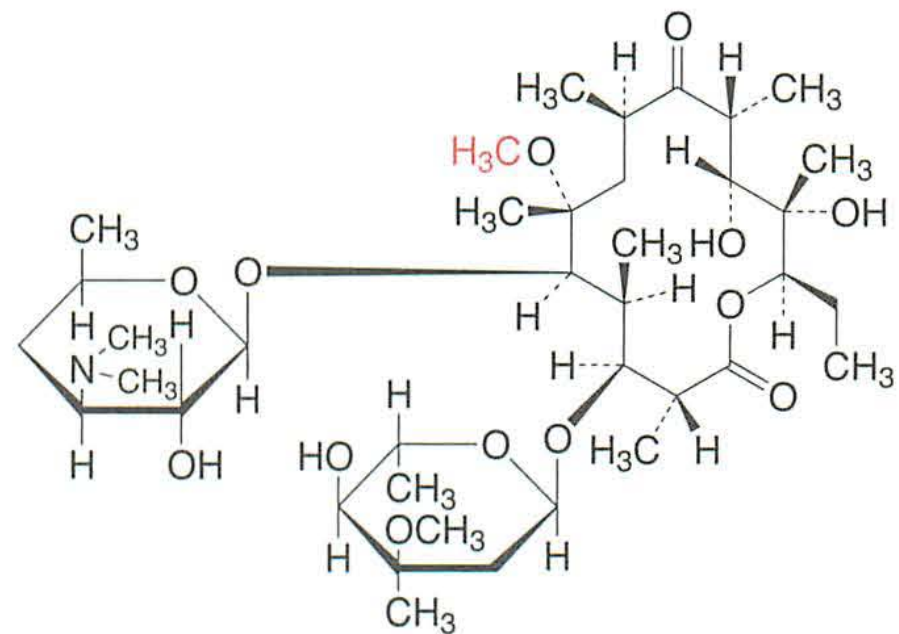
マクロライド系抗生物質

エリスロマイシン、クラリスノマイシン

細菌のリボソームの50Sサブユニットに結合

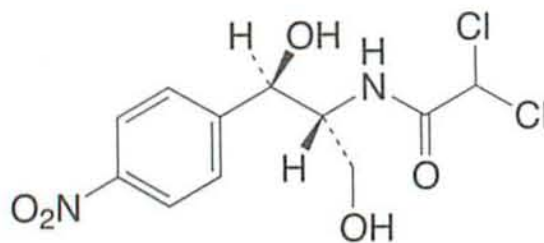


エリスロマイシン



クラリスロマイシン

クロムフェニコール



クロラムフェニコール

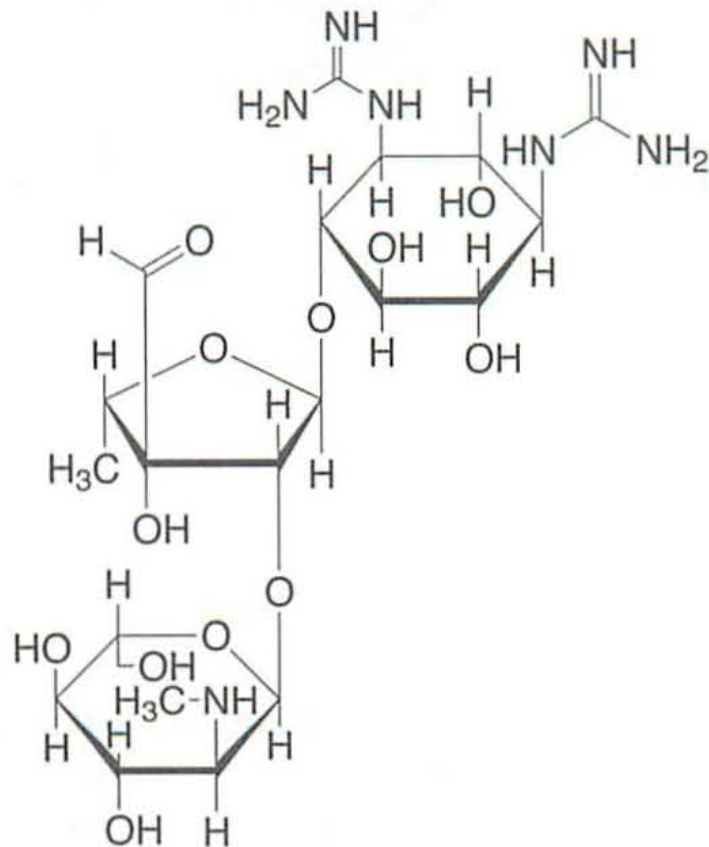
細菌のリボソーム  
の50Sサブユニット  
に結合

# タンパク合成阻害剤

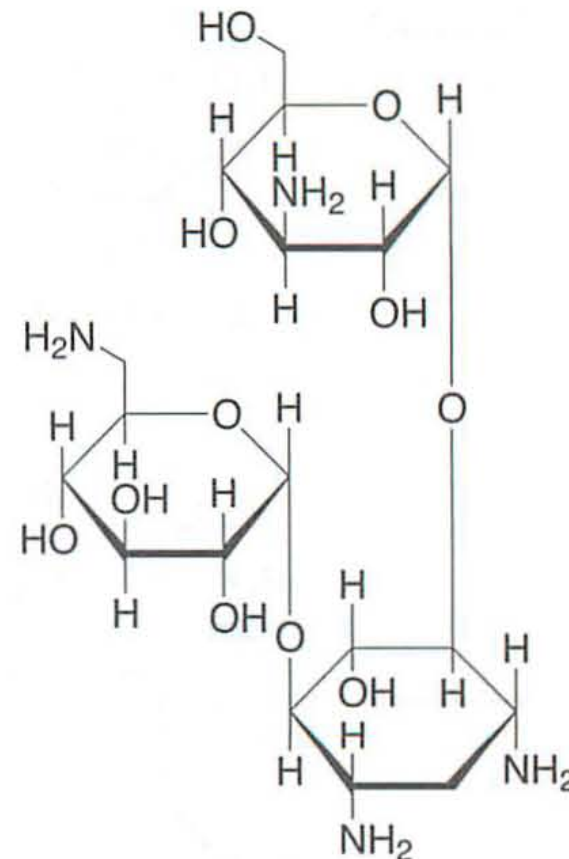
アミノグリコシド系抗生物質

ストレプトマイシン、カナマイシン

細菌のリボソームの30Sサブユニットに結合



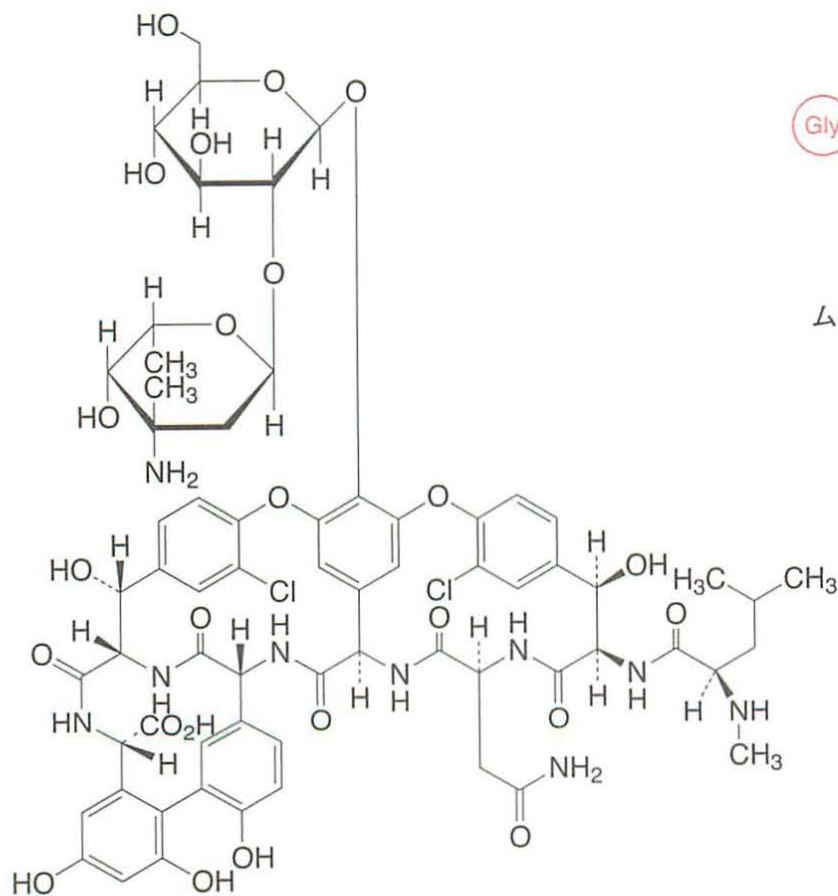
ストレプトマイシン  
(ストレプトマイシン硫酸塩)



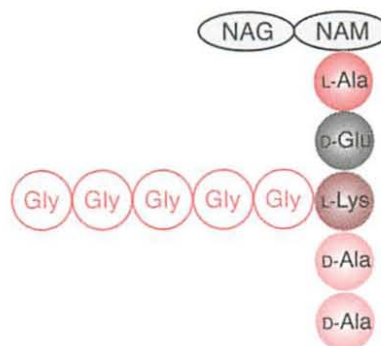
カナマイシン  
(カナマイシン—硫酸塩, カナマイシン硫酸塩)

# タンパク合成阻害剤

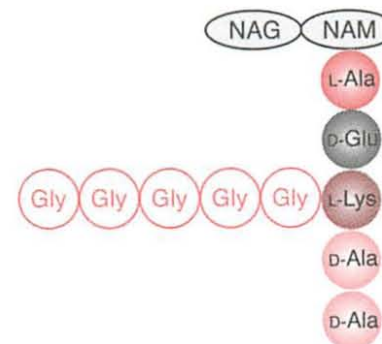
**バンコマイシン** **ムレインモノマーのD-Ala-D-Ala部分に結合し、**  
**ムレイントランスペプチダーゼにムレインモノマーを認識させない。**  
**細胞壁の合成阻害**



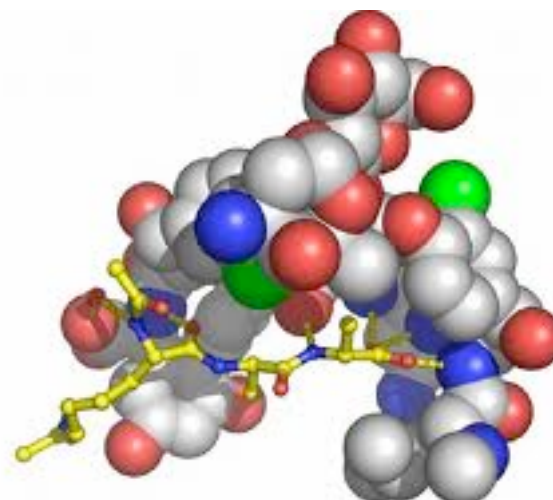
バンコマイシン  
(バンコマイシン塩酸塩)



ムレインモノマー (模式図)



ムレインモノマー (模式図)



バンコマイシンとそのターゲットとの結合

# 授業展開

6/17	抹消神経作用薬	(プリント)
6/24	中枢神経作用薬	(第8章)
7/1	抗菌薬	(第14章)
7/8	消化性潰瘍薬	(第12章)
7/18	循環器作用薬	(第9章)
7/22	抗炎症薬	(第10章)
	糖尿病薬	(第11章)

教科書:

ベーシック薬学教科書シリーズ 創薬科学・医薬化学  
橘高敦史 [編] (化学同人)

化学構造と薬理作用 医薬品を化学的に読む  
柴崎正勝ら 監修 (広川書店)

## 12章 消化性潰瘍薬

消化性潰瘍とは？

攻撃因子抑制薬

ヒスタミン $H_2$ 受容体拮抗薬  
プロトンポンプ阻害剤

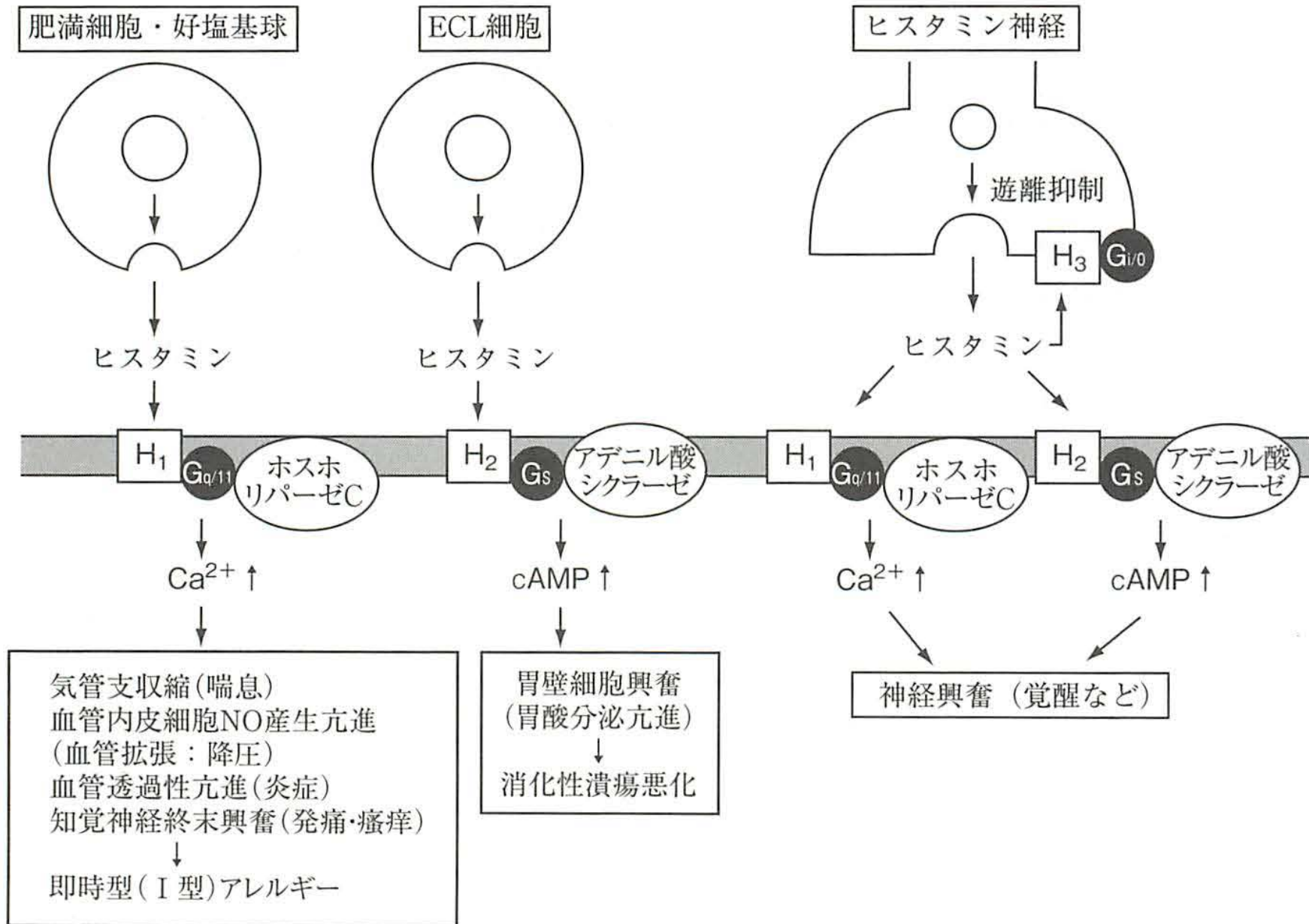
防御因子増強薬

プロスタグランジン誘導体

ついでに、

ヒスタミン $H_1$ 受容体拮抗薬

# ヒスタミン受容体



# ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬

第一世代ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬（**抗ヒスタミン薬**）

塩種反応やアレルギー反応にかかわる症状の緩和

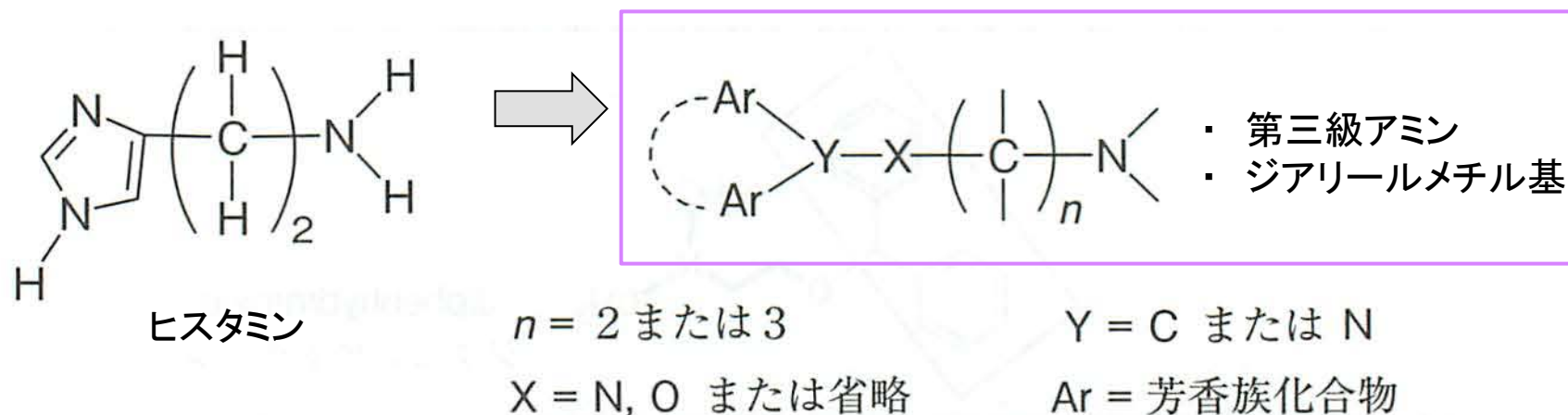
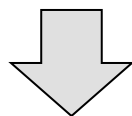


図7-3-4 ヒスタミンの構造（左）とH<sub>1</sub>受容体拮抗薬（右）の一般式

脂溶性が高く**血液-脳関門を通過しやすい**。

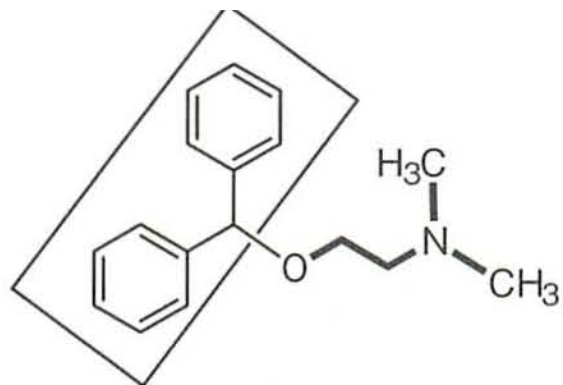
そのため、中枢作用として鎮静、認知能力の低下、反応時間の延長などを引き起こす。



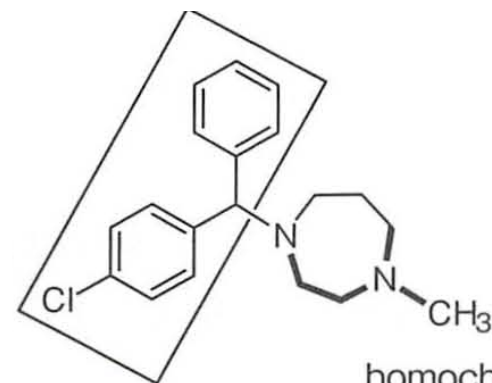
副作用として眠気、意欲減退、疲労感

# ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬

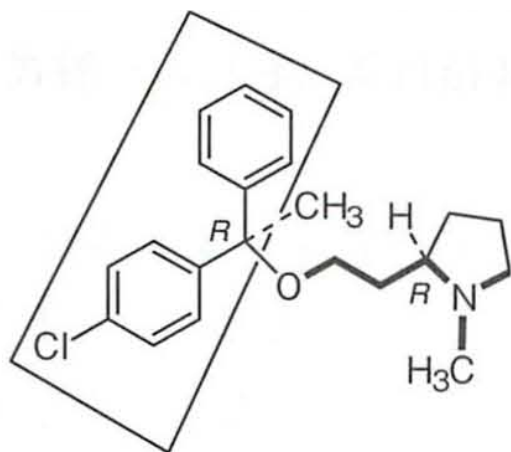
## 第一世代ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体拮抗薬 (抗ヒスタミン薬)



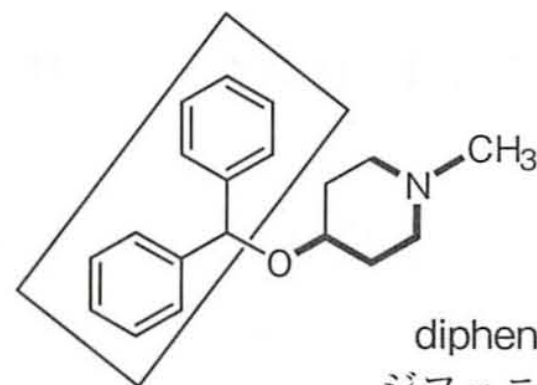
diphenhydramine  
ジフェンヒドรามミン



homochlorcyclizine  
ホモクロルシクリジン



clemastine  
クレマスチン



diphenylpyraline  
ジフェニルピラリン

その他、表7-3-2を参照(配布プリント)。  
脂溶性が高く、血液-脳関門を通過しやすい。

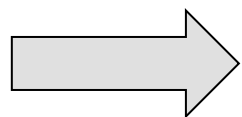


# 第二世代型H<sub>1</sub>受容体拮抗薬

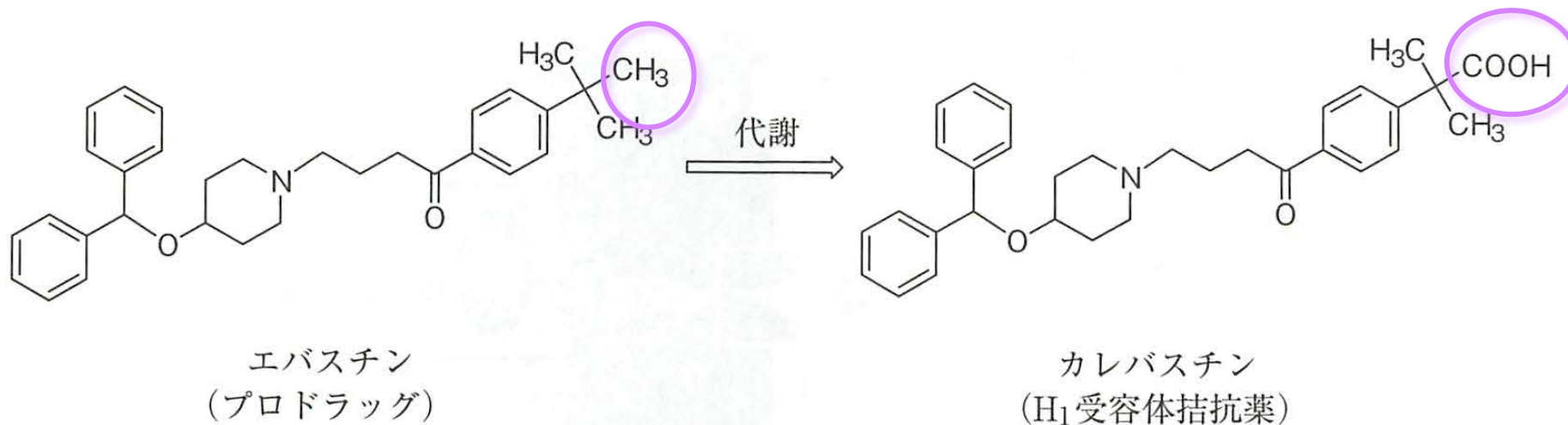
第一世代との比較： アミノ基上の置換基(極性官能基の追加)

表7-3-3 を参照。

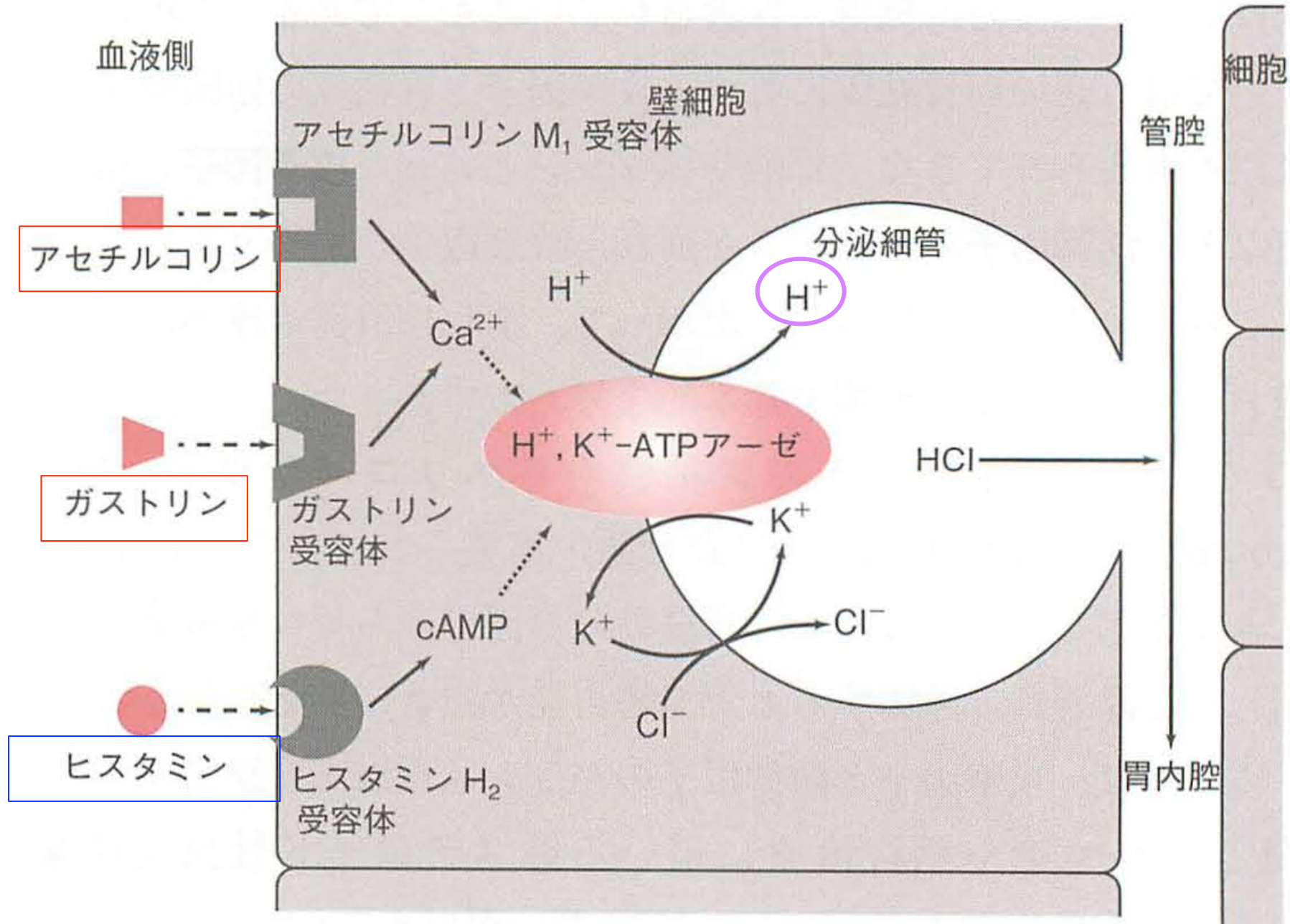
- ・ 生理的条件下でイオン化されやすい。
- ・ アルブミンと結合しやすい。



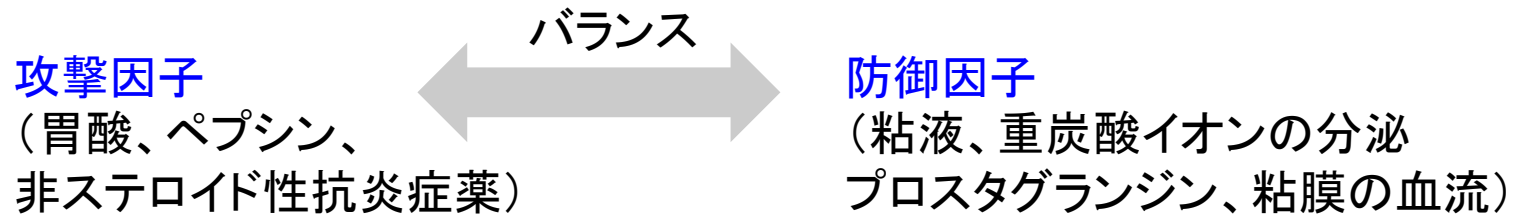
血液-脳関門の透過性の低下



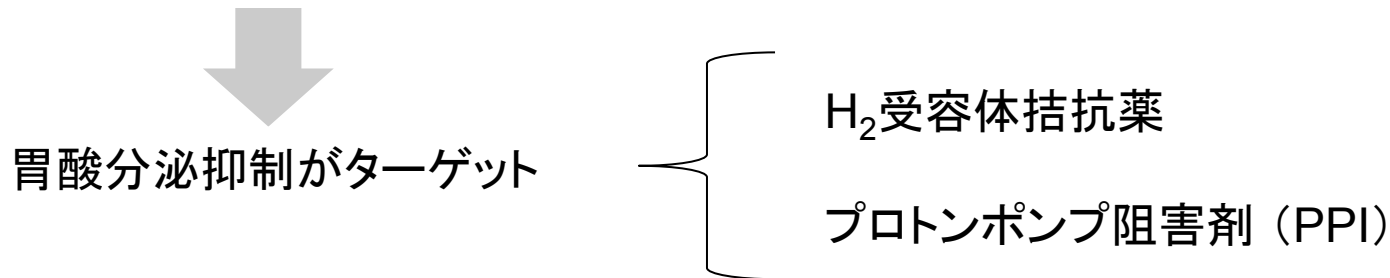
# 胃酸分泌機構



# 消化性潰瘍



ストレスなどによりバランスが崩れると、攻撃因子が相対的に強まり潰瘍が形成



ヘリコバクター・ピロリ菌の発見(1983年)

除菌により、胃潰瘍の再発が抑制される。

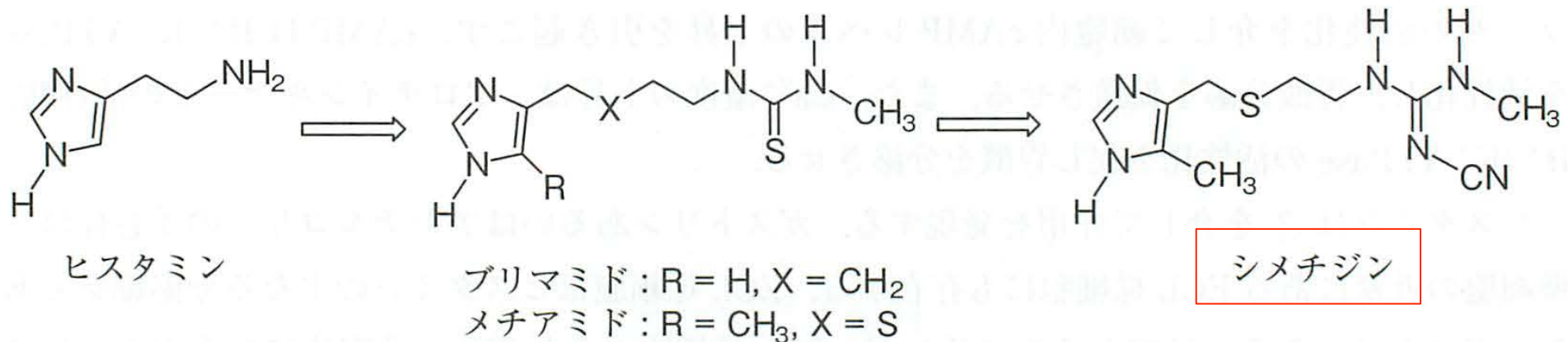
胃潰瘍の重要な原因と考えられるようになった。

除菌療法: ランソプラゾール、アモキシリン、クラリスロマイシン、オメプラゾールの併用

# ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬

従来のH<sub>1</sub>ブロッカーは、胃酸分泌抑制を示さない。  
ヒスタミン非H1受容体の存在を予見。(SmithKline & French Lab.)

➡ H<sub>2</sub>ブロッカーは、ヒスタミンの化学構造をもとに開発された。



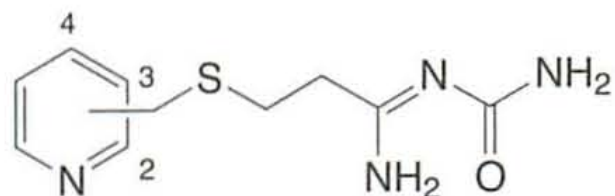
## シメチジンの副作用

- ・ アンドロゲン受容体への結合
- ・ エストラジオールの代謝阻害
- ・ プロラクチン分泌刺激

これにより、

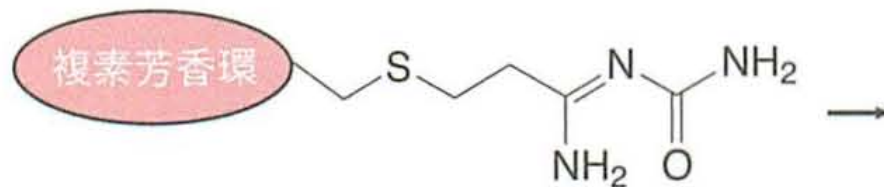
- ・ 男性の女性化、乳汁分泌過多
- ・ 性機能障害

# 改良研究：ファモチジンの創製

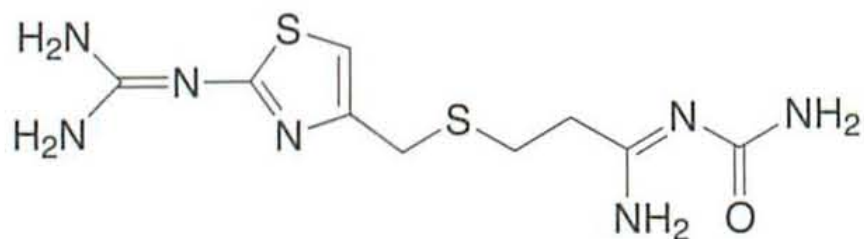


2 位置換体がシメチジンの 10分の1の活性を示した。  
ほかの置換位置では活性低下

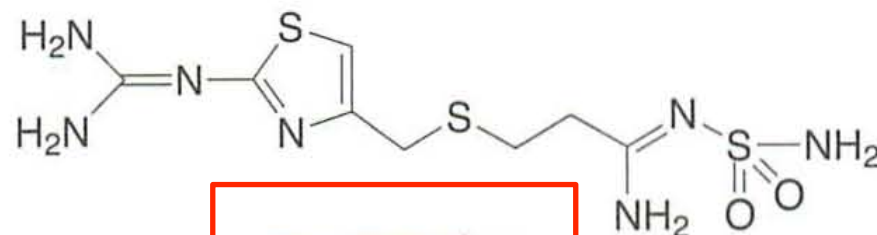
複素芳香環



複素芳香環置換基として  
イミダゾール、アミノエチリデン  
アミノチアゾール、2-グアニジノ  
チアゾールが高活性



*in vitro* 活性は強いが、化学的安定性に問題があった。また、体内動態も悪く、急性毒性(ネズミ)がやや強い。

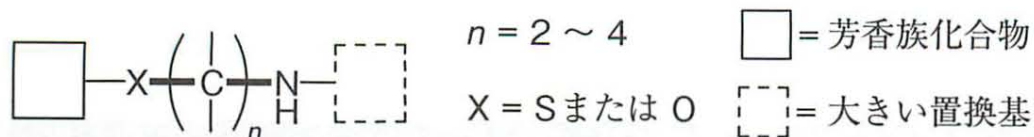


ファモチジン

約 40 倍強い胃酸分泌抑制作用  
良好な経口吸収性

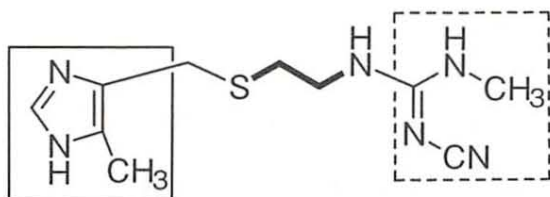
山之内製薬(現アステラス製薬)にて開発  
高活性、副作用がない。

# ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗薬

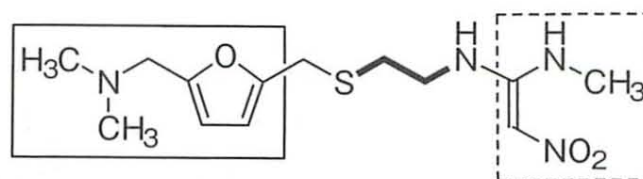


芳香族ヘテロ環が1個

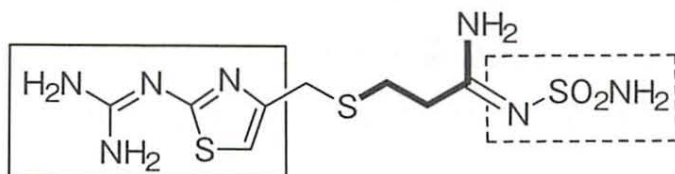
かさ高い極性基



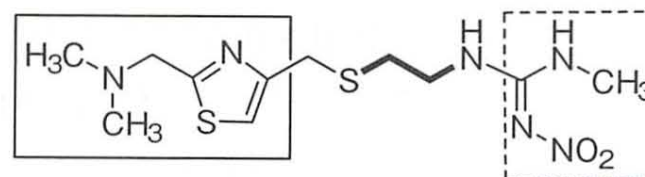
cimetidine  
~~シメチジン~~



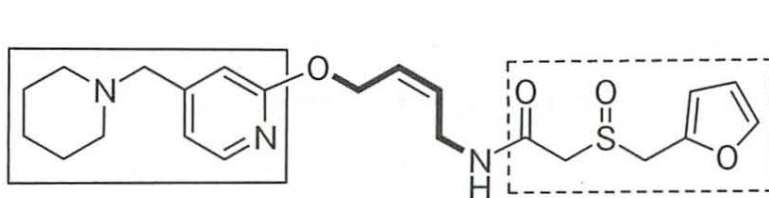
ranitidine  
ラニチジン



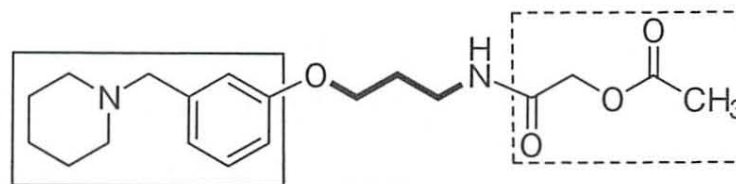
famotidine  
~~ファモチジン~~



nizatidine  
ニザチジン

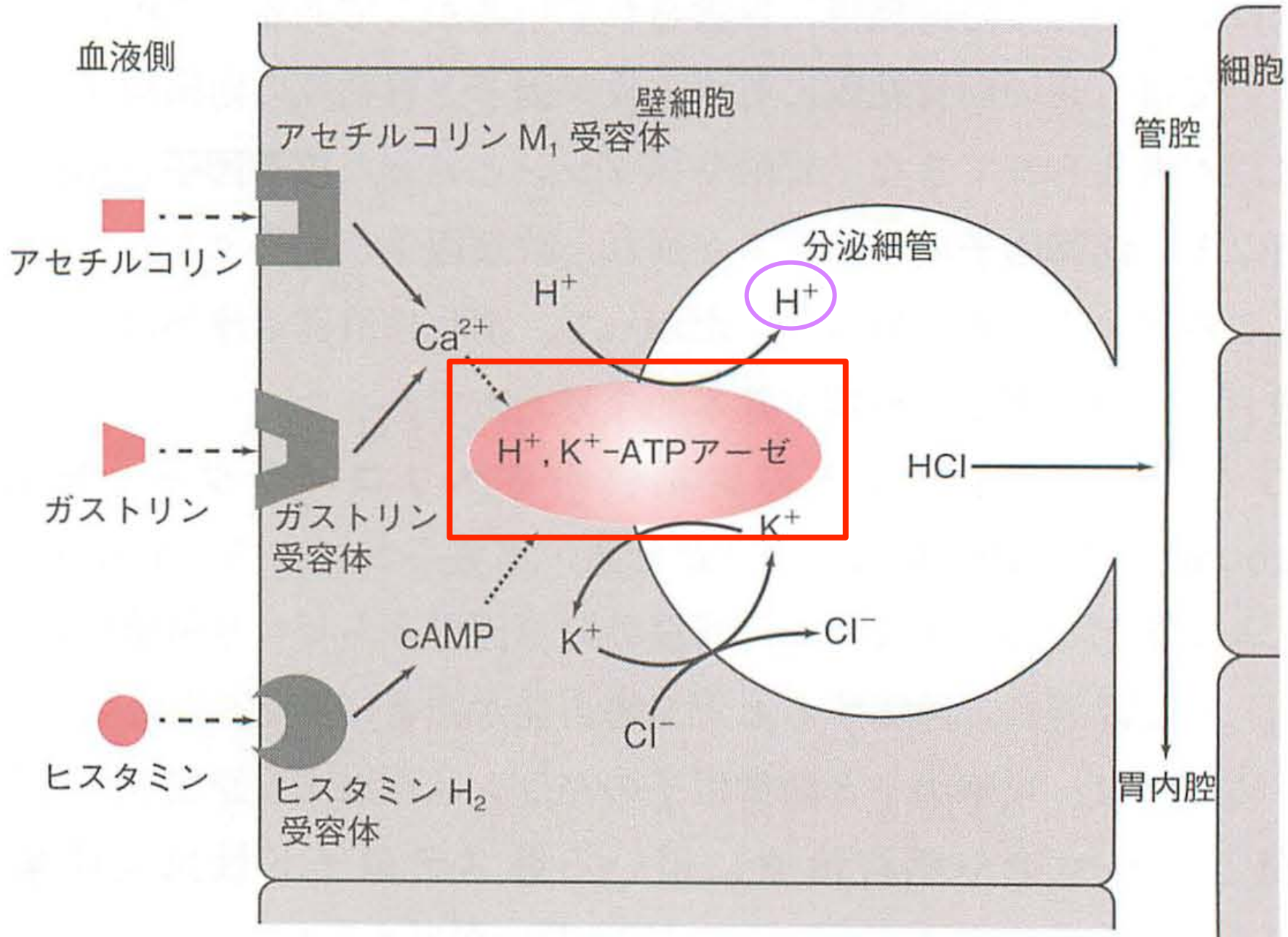


lafutidine  
ラフチジン



roxatidine acetate  
ロキサチジンアセタート

# 胃酸分泌機構



# プロトンポンプ阻害薬

A.B. Hassle (現AstraZeneca社), 1960年代～

配布プリント50ページ  
下から4行目

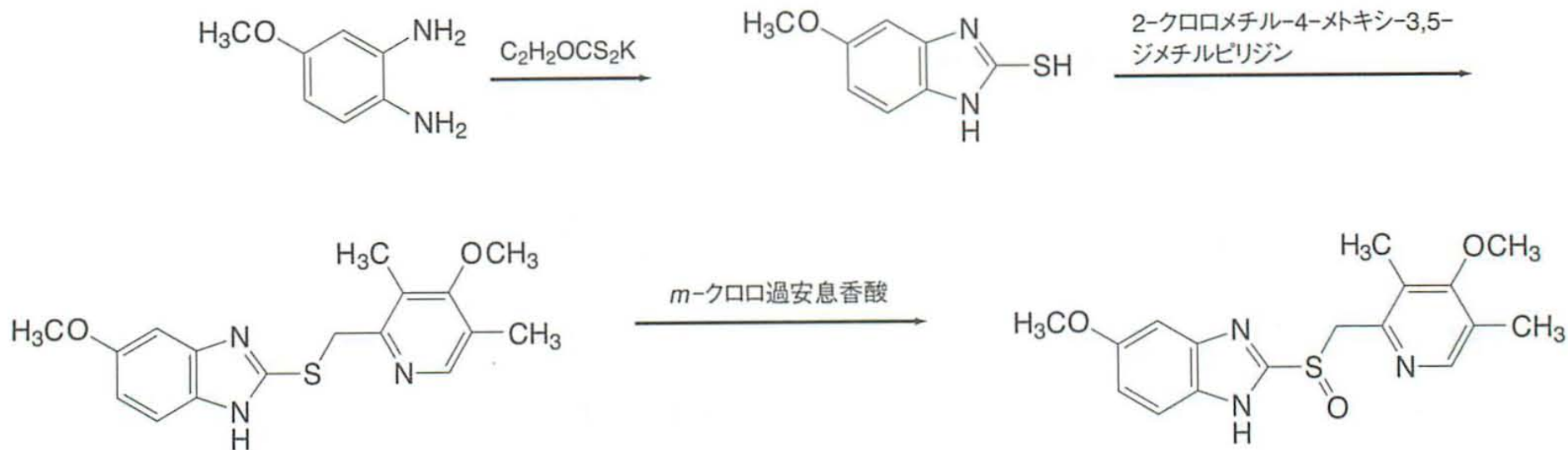


図 12.11 オメプラゾールの合成

2-[(2-ピリジルメチル)スルフェニルベンズイミダゾール : PSB骨格

PSB骨格を持つものは、抗ピロリ菌活性も知られている。



# オメプラゾールの作用機序

酸性の細胞にて活性体に変換される！

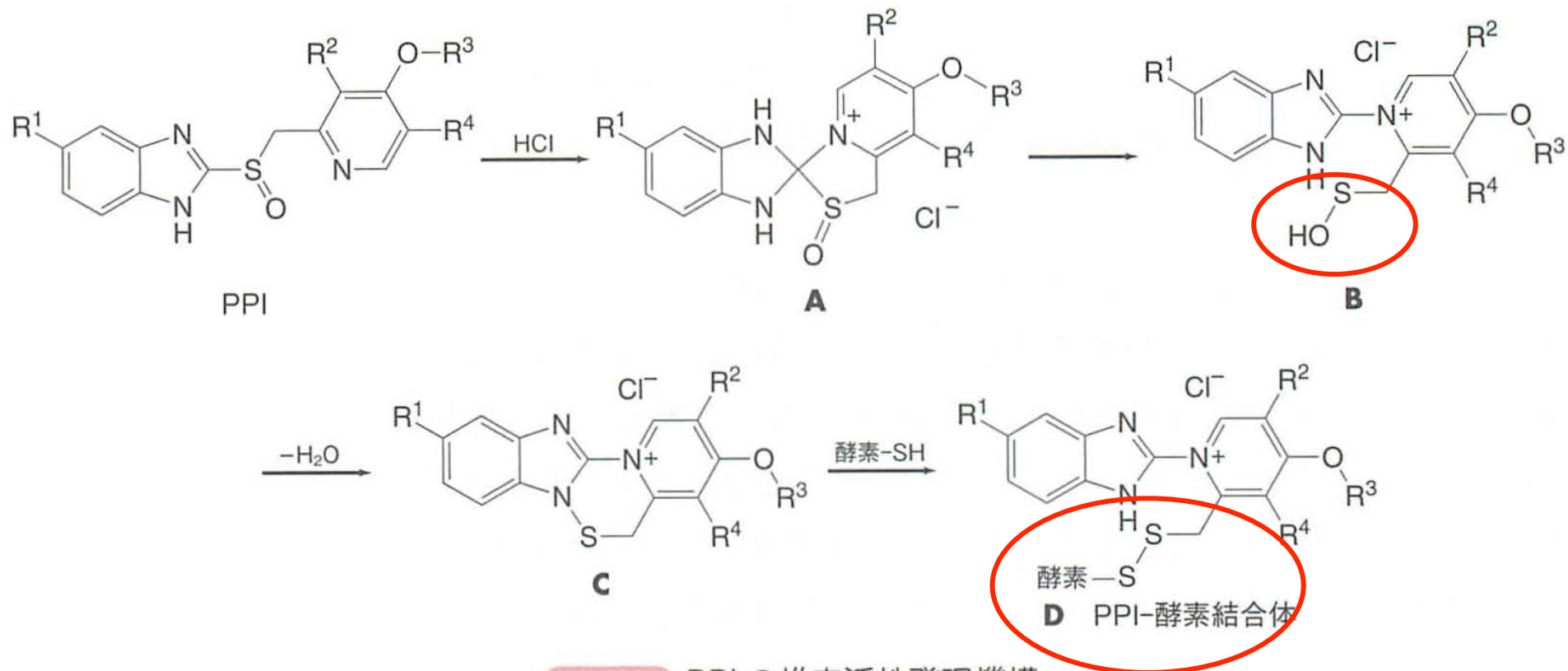


図 12.12 PPI の推定活性発現機構

ATPase のシステイン残基とジスルフィド結合を形成し阻害する。

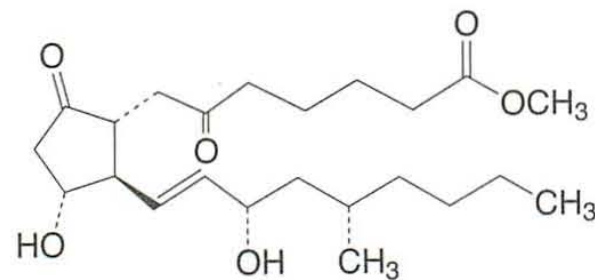
☆ ランソプラゾール(武田薬品) 配布プリント51ページ

# 防御因子増強剤

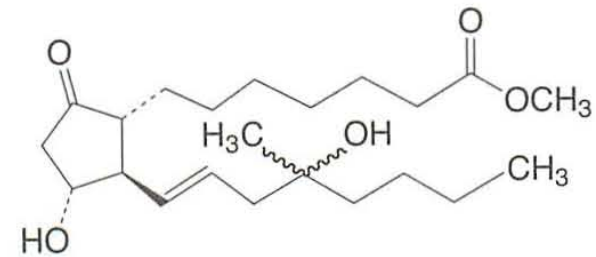
## プロスタグランジン (PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>)

- ・ 細胞膜脂質成分であるアラキドン酸から生合成される。
- ・ **胃粘膜保護作用** : 胃酸分泌抑制、粘液分泌促進、粘膜血流改善など
- ・ 非ステロイド性抗炎症薬によるCOX阻害により、PG産生が抑制される。

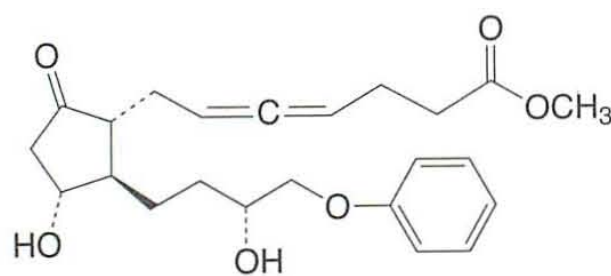
→ 胃粘膜障害



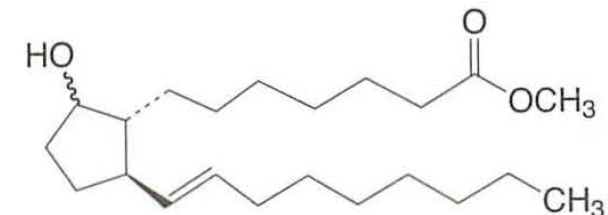
オルノプロスチル



ミソプロストール



エンプロスチル



ロサプロストール

図 12.13 プロスタグランジン誘導体