



名前で親しむ 薬の世界

第4回 「アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬」

今回は、現代を代表する高血圧治療薬「アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB: Angiotensin II Receptor Blocker)」をとりあげます。ARBは、その強い降圧効果と優れた安全性により、古い薬を押ししのけ、あっという間に高血圧治療薬の代表の座を奪い取った実力抜群の薬です。

ARBは、レニン・アンジオテンシン系とよばれる血圧調節機構の働きを抑えて血圧を低下させます。レニン・アンジオテンシン系の起点は、肝臓で合成されるアンジオテンシノーゲンというペプチドです。アンジオテンシノーゲンは、腎臓から分泌される酵素レニンによって分解され、アンジオテンシンⅠになり、その後、肺や血管内皮細胞にあるアンジオテンシン変換酵素 (ACE: Angiotensin-Converting Enzyme) によってアンジオテンシンⅡになります。アンジオテンシンⅡは、血管平滑筋にあるアンジオテンシンⅡ受容体に結合してこれを活性化し、血管平滑筋の収縮機構のスイッチをONにすることで、血圧を上昇させます。

ARBは、アンジオテンシンⅡとアンジオテンシンⅡ受容体の結合を邪魔して血管平滑筋の収縮を抑え、血圧を低下させます。また、ARBは血圧を下げるだけでなく、高血圧によって痛つけられた心臓や腎臓を保護する作用 (臓器保護作用) も持っています。そのため、ARBは慢性心不全や糖尿病性腎症の治療にも用いられます。

世界で初めて市場に出たARBはロサルタン (losartan) です。現在使用されているARBの成分名 (一般名) には、全て「サルタン (sartan)」という語尾がついていますが、これはロサルタンに由来しています。そして、ロサルタンのloは「血圧が低い (low)」、sartanのsarはARB研究の発端となった化合物サラサシン (Saralasin) に由来しています。サラサシンは、アンジオテンシンⅡの構造を変化させて得られたペプチドで、アンジオテンシンⅡ拮抗作用による血圧降下作用を示すのですが、経口吸収性が低く、実用化

には至りませんでした。サラサシンという名前は、サルコシン (sarcosine) とアラニン (alanine) が、アンジオテンシンⅡ (angiotensin II) の類似構造の中に含まれることに由来しています。

ロサルタンは、アメリカの化学会社デュボン社の研究者によって発明されました。しかし、その発明には、日本の武田薬品の研究者の研究成果が大きな役割を果たしています。この当時、武田薬品の研究者もARBの研究開発を進めており、ある程度の薬理効果を持つ化合物を合成して特許を出すところまで到達していました。デュボン社の研究者は、この武田薬品の特許化合物をヒントに様々な化合物を合成し、臨床での使用に耐えうる性能を持つロサルタンを発明したのです。このときデュボン社は50人もの有機合成担当者を動員し、怒濤のような研究活動を行ったそうです。私の勤めている小さな研究所では、考えられないスケールの話ですね。ロサルタンは、メルク社 (日本では万有製薬) によって臨床開発が行なわれ、市場デビューを果たします。

もちろん武田薬品も負けずに研究開発を進め、カンデサルタンというARBを完成させました。現在、日本では、ロサルタンは「ニューロタン」という商品名で、カンデサルタンは「プロプレス」という商品名で発売されています。ニューロタンはARB一番乗りを果たしましたが、日本国内の売上高では、プロプレスがりベンジを果たしています。現在では、これら2つ以外にも多くのARBが発売され、激しい競争を繰り広げています。

それでは、ニューロタンとプロプレスの商品名の由来を見てみましょう。ニューロタン (Nulotan) は「新しい作用メカニズムの降圧薬なので、新しいを表すNu (new) とロサルタン (losartan) の下線部を組み合わせる」ことで命名されたそうです。一番乗りの自負を感じますね。一方、プロプレス (Blopess) は「血圧 (Blood Pressure) をブロック (Block) する」という意味なのだそうです。Blood とBlockをかけている辺り、なかなかのセンスだとも思います。

■Profile

某製薬会社で、薬理評価を担当。この道十数年のベテラン(?) 研究者。薬作り職人という筆名で、薬についてのWebサイトやブログを執筆中。趣味はブログ巡り、全国の観光地のミニ提灯集め、ロングドライブ&車中泊。[薬作り職人のブログ] <http://kentapb.blog27.fc2.com/>