



名前で親しむ 薬の世界

第8回「H₁受容体拮抗薬」

風邪や花粉症の症状と言えば「鼻水」と「くしゃみ」。これらの原因である代表的な物質はヒスタミン(histamine)です。ヒスタミンは、必須アミノ酸であるヒスチジン(histidine)から生体内の酵素により合成されます。ヒスタミン、ヒスチジンに共通する「hist-」はギリシャ語の「組織(histos)」を、ヒスタミンの「-amine」はアミノ基を表します。

ヒスタミンは、アレルギー反応で活性化した免疫細胞(マスト細胞など)から放出され、鼻の血管や知覚神経(感覚を脳に伝える神経)の表面にあるヒスタミン受容体(H₁受容体)に結合し、活性化させます。血管のH₁受容体が活性化すると、血管壁の細胞同士の隙間が広がり、血液の血漿成分が血管外へしみだしやすくなって鼻水が起きます(蕁麻疹の時の水ぶくれも同じメカニズム)。また、知覚神経のH₁受容体が活性化すると、鼻水を分泌させる副交感神経が刺激され鼻水の量が増えたり、鼻のむずむず感が生じてくしゃみが起こったりします。

ヒスタミンとH₁受容体の結合を邪魔する化合物が「H₁受容体拮抗薬」で、風邪や花粉症の治療薬として広く使われています。中でも、ジフェンヒドラミン(diphenhydramine)は、長い歴史を持つH₁受容体拮抗薬です。ジフェンヒドラミンは、「2つ(di-)のphenyl基」つまり「diphen-」がいくつかの原子の鎖を介してアミン(-amine)とつながってできています。このような「2つの芳香環とアミンの連結構造」は、多くのH₁受容体拮抗薬で認められます。

ジフェンヒドラミンのような古いH₁受容体拮抗薬では、「眠気」のような作業能力の低下(インペアード・パフォーマンス)が副作用として起きます。これは、ヒトの脳内にH₁受容体があるからです。脳のH₁受容体は「目覚めた(覚醒)状態を保つ働き」を持つので、脳内にH₁受容体拮抗薬が入るとH₁受容体の働きが抑えられ眠気が起こるのです。風邪薬や花粉症の薬で眠くなるのは、薬に含まれるH₁受容

体拮抗薬が原因です。

そこで、「薬を脳の血管壁を通りにくくして脳の中に薬を入れない」というアイデアのもと「眠気が起きにくいH₁受容体拮抗薬」の開発が進められました。

こうして得られたH₁受容体拮抗薬の一つがloratadineです。Loratadineの開発では「自動車の運転能力や飛行機のパイロットの操縦能力の測定」により、集中力が必要な作業でもインペアード・パフォーマンスが起らないことを示しました。もちろん「眠気」も少なくなっています。

Loratadineなどの新しいH₁受容体拮抗薬は、H₁受容体の拮抗作用の他に免疫細胞からのケミカルメディエーター(炎症を起こす生体内化学物質:メディエーターは「伝えるもの」)。マスメディアの「メディア」と共通)放出を防ぐという別の作用メカニズムも持っています。副作用を減らし効き目も強くなる、という見事な進化です。

Loratadineは「クラリチン (Claritin)」という商品名で発売されています。この商品名の由来は「明快、聖澄」を表す「clarity (clearの名詞形)」。「薬を飲んでも、眠気がなくすっきり」というイメージを込めているのでしょう。

さて「インペアード・パフォーマンス」のため立場が悪くなったジフェンヒドラミンですが、負けてはいません。「眠気が出るのなら、眠れない時に飲めば良い」というアイデアにより「睡眠改善薬」という新たな顔で世の中に登場したのです。長く使われてきたジフェンヒドラミンには、「眠気」以外の重大な副作用はないことがわかっていたので、この作戦はスムーズに進みました。

商品名は「ドリエル(Drewell)」。コマーシャルでは「Dream well ドリエル」なんて歌っているので、「よい眠り」というのが語源なのでしょう。もちろんドリエルはヒット商品になりました。「副作用を主作用へ」という製薬会社のアイデアの勝利ですね。

■Profile

某企業で、薬効薬理、安全性薬理を担当。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。趣味は全国の観光地のミニ提灯集め。Twitterアカウントはdrug_discovery。「薬作り職人のブログ」<http://kentapb.blog27.fc2.com/>