

第 44 回

東邦大学薬学部公開講座

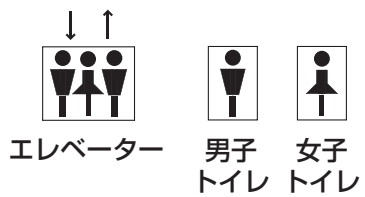
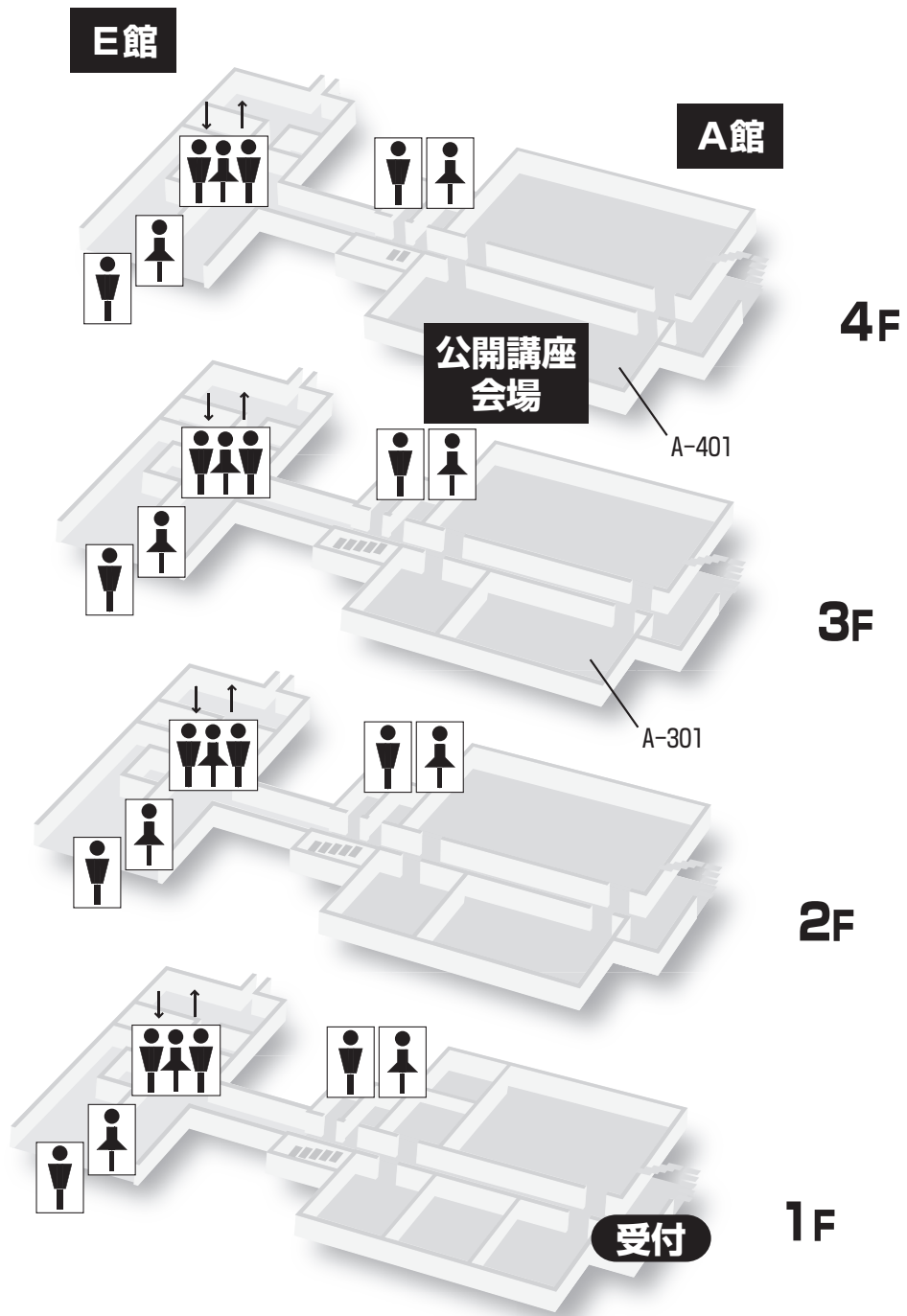
＝薬と健康の知識＝

「心の病気と生活習慣」

講 演 要 旨

2007年10月13日(土) 13時30分より

主催 東邦大学薬学部
共催 東邦大学薬学部臨床薬学研修センター
東邦大学薬学部鶴風会（同窓会）
協賛 (社)日本薬学会
後援 船橋市教育委員会・習志野市教育委員会
市川市教育委員会・浦安市教育委員会
佐倉市教育委員会・八千代市
千葉県薬剤師会・千葉県病院薬剤師会
千葉県学校薬剤師会・(社)千葉県製薬協会



〔A館・E館フロア案内図〕

第44回東邦大学薬学部公開講座プログラム

テーマ：『心の病気と生活習慣』

日 時：平成19年10月13日（土）

場 所：東邦大学習志野キャンパス

薬学部A館 A-401（講演会場）

A-301（モニターのみ）

総合司会：百瀬 弥寿徳（薬学部公開講座委員長／薬物治療学研究室）

13：30～13：35 開会の挨拶 井手 速雄
(東邦大学薬学部長)

13：35～14：40 講演1
「こんな研究をしています～アルツハイマー症への
貢献と体内宅急便を目指して～」
司会：井上 義雄
(公衆衛生学教室)
演者：奥野 洋明
(東邦大学薬学部薬品製造学教室教授)

14：50～15：10 休憩（ドリンクサービス）

15：10～16：15 講演2
「病気にならないお酒の飲み方」
司会：高橋 良哉
(生化学教室)
演者：丸山 勝也
(独立行政法人国立病院機構
久里浜アルコール症センター病院長)

16：25～16：30 閉会の挨拶 百瀬 弥寿徳

こんな研究をやっています

～アルツハイマー症への貢献と体内宅急便を目指して～

東邦大学薬学部 薬品製造学教室

奥野 洋明

はじめに

一般に大学は教育研究機関であると認識されています。それでは、大学薬学部における研究はどうあったら良いのでしょうか？薬剤師養成教育の見直しのため薬学部が6年制に移行した現在「研究の位置づけ」はどのように変わるのでしょうか、あるいは、変わらないのでしょうか？研究活動は教育の一環としてon-the-job trainingとして位置づけられる一方、学位授与機関として最先端の成果を求められています。そして、その内容は当然のことながら世界の舞台で問われ評価されます。我々大学で禄を食む者が常に自らに問いかけている課題であります。

さらに我々の研究活動が文部科学省科学研究費という税金と授業料という浄財によって成り立っている以上、何らかの形で報告し世に問うアカウンタビリティを意識せざるを得ません。ひと口に研究といっても、基礎研究、トランスレーショナルリサーチ、限りなく出口に近い研究等々様々であります。ここでは、過去数年間我々の研究室でささやかながら推進してきたアルツハイマー症、並びに、標的化薬物送達法に関する基盤的研究の一部につき、その概要を紹介し、その責を果たしたいと思えます。

1) アルツハイマー症(AD)原因物質に関わるもの

ドイツの病理・精神医学者Alois Alzheimerが一女性患者の異状に触発され、認識、行動、経過をつぶさに記録し、死後患者脳の顕微鏡的变化などをまとめ報告してから100年を経ました。ADは脳の神経細胞そのものの機能が低下し死滅する進行性の神経疾患です。記憶障害がいつとはなしに発症して徐々に進み、認知機能が全般的に低下し痴呆・認知障害をきたします。さらに進行すると歩行障害や嚥下障害などの神経症状が現れ、感情活動も乏しくなり、無関心、無表情の状態になります。高齢になればなるほど発症率・有病率が高くなります。

いわゆる痴呆は大きく分けて脳血管性のものとアルツハイマー型のものに分けられますが近年、アルツハイマー型の認知症が脳血管性認知症の数を上回っているという統計があります。ADは若年性で発症するものと老年期に発症するものがありますが、いずれも人格崩壊、徘徊、知的障害を伴い、高齢化が進行する日本では根本的な治療薬の開発が急務

となっています。原因については、アミロイドベータペプチド(A β)や異常タウ蛋白が関与していると考えられています。

AD患者の脳には老人斑という沈着物が見られ、その主成分はA β (39-42個のアミノ酸からなるペプチド)が凝集・線維化したものです。ADの病理過程の仮説として、まずA β が長時間かかって凝集して脳内沈着を起し、これがきっかけとなって神経細胞が死滅するというアミロイド仮説が知られています。注目すべきは一分子のA β そのものには神経細胞毒性は認められず、凝集・線維化することによって毒性を示すと言われている点です。そこで我々は先ずA β を構成するアミノ酸の並びのうち、どの部分が凝集に関係するのかを蛍光分析法により調べました。するとA β の16~20残基に相当するLysLeuValPhePhe (KLVFF) 配列同士の結合が顕著にあらわれました。

そこで我々は、A β の脳内発現・凝集がAD発症のおよそ2-30年前から始まっていると言われることなどを考慮し、凝集を阻害する薬剤、または線維化したA β の溶解や分解を促進する薬剤の開発に着手しました。A β 凝集体が主に疎水性相互作用により形成されることからA β 凝集体に水和殻を導入できれば凝集を阻害、もしくは凝集体を分解できるのではないかと考えました(図1)。

そこで、このKLVFF配列を分子認識部位とし、これに親水性化合物や電荷を持つアミノ酸を結合させた凝集阻害剤を設計し合成しました。

この戦略に基づいた一連の化合物は目論み通りA β 凝集に対し顕著な阻害作用を発揮し、さらにA β による細胞毒性を軽減することを見出しました。

現在さらに優れた効果を持つ化合物の設計・開発を目指し、関連研究を鋭意続行しています。

現在わが国でADに臨床適用されている薬剤は、基本的にアセチルコリンエステラーゼ阻害薬であるDonepezilのみであると言えます。AD患者の脳では、神経細胞の変性・脱落に伴い、多作動系にわたる神経伝達機能が障害されています。そのなかでも特にアセチルコリン系神経の障害が強いので、アセチルコリンを分解する酵素の働きを阻害することにより脳内アセチルコリン濃度を高めることを目的としているわけです。この薬剤は副作用という面では安全ではありますが、神経変性の進行と共に効果は減弱してくるため、効果面で限界があります。また作用機構の面から根本治療薬とはなり得ないので、他の薬剤の開発が望まれています。

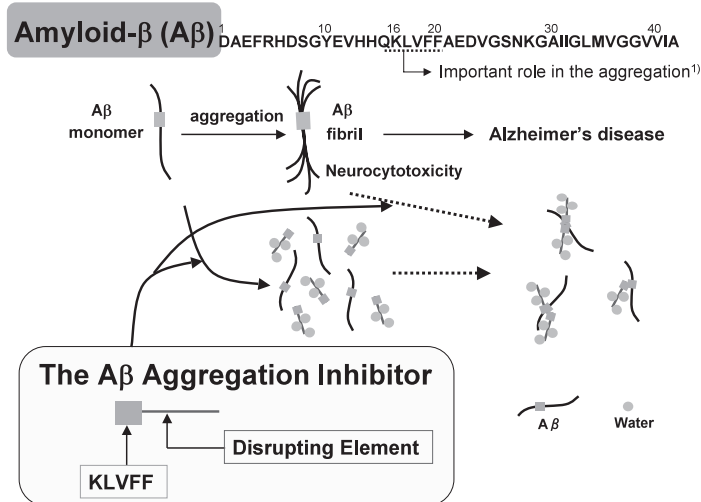


図1

ワクチン療法や、APP（アミロイド前駆体タンパク質）からのA β の切り出しを阻害する薬剤、また、A β の凝集を抑制する薬剤などが盛んに研究されています。そのようななか、我々が合成した上記阻害剤化合物群は、ひと度形成されたA β 凝集体・線維体を解消する性質を持つことが示されており、ADの根本治療薬開発の可能性を秘めています。現在病態小動物を用いる活性テストへと研究を展開中であります（都老人研との共同研究）。

2) 体内宅急便

医薬品を生体内投与した際、標的細胞や標的臓器に送達できれば高効率、副作用軽減等が期待されます。特に制癌剤の場合正常細胞に障害を与えることなく、目的とするがん細胞により多くの薬剤を送達することが可能になりそのメリットは大きいものがあります。また遺伝子治療(ゲノム創薬)はきたるテーラーメイド医療に大きな期待が寄せられています。しかし遺伝子治療の元となる遺伝子は体内で速やかに分解されてしまうため、良い治療薬が出来てもそれを体内の特定部位に安定に送達する「運び屋」が無ければ効果を発揮できません。

リポソームは古くから研究されている医薬品を送達することのできる「運び屋」(ナノパーティクル)の一種です(図2)。生体膜と同様な脂質分子から成り立っている二重膜構造を持つ閉鎖小胞であります。そのため生体適合性が高く、さらに親水性・疎水性医薬品をはじめ、遺伝子、ペプチド等分解されやすい化合物もリポソームに内包することができます。

しかし単純な脂質分子であるリポソームは、このままでは期待する効果を発揮できません。そこで機能性化合物で表面を化学修飾することにより、例えば標的化、遺伝子導入効率の増強、血中滞留性の向上、核内移行等の合目的機能を持たせることが可能になります。

そのような背景の下、我々はナノカプセルキャリアとしての化学修飾リポソームを医薬品分野へ応用する基盤的研究を進めてきています。

リポソーム膜表面を機能性ペプチドで修飾することにより、特定組織への標的化、細胞内への取り込み促進、細胞内動態の制御など、様々な機能をリポソームに付与することができることを示しました。すなわち、

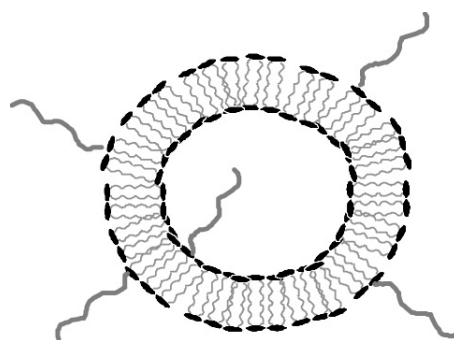


図2 修飾リポソームの模式図

生体内宅急便の住所に相当する特定のペプチド鎖で化学修飾することによって、目的とする細胞や部位(標的分子、標的細胞)に親和性を持たせることが可能になり、ねらいを定めて優先的に配達できることを示しました。

定められた家(細胞や臓器)にたどり着いた後は、さらに別の種類のペプチド鎖を用いて二重修飾しておけば、効率よく細胞内に取り込まれ(親展)、目的とする場所で目的とする機

能を発揮させ得ることを示すことができました。

我々の研究の特徴としては、いろいろな機能を持つペプチドと脂質の複合体であるペプチド脂質を固相合成法によって予め合成し、これをリポソームに組み込むという新たな方法を開発した点にあります。この方法によって、これまで困難であった効率の良いリポソーム膜表面への化学修飾を可能としました。

さらに、複数の機能性ペプチドを用いて二重修飾することにより遺伝子発現の亢進を達成しました。すなわち、ペプチドに基づく細胞認識、細胞内取り込み、細胞質への移行、血中滞留性の向上など特定の機能をリポソームに発現させることができることとなります。

医薬品応用を念頭においた機能性リポソームを開発するうえで、抗原性が低く、安価に大量調製が容易な機能性ペプチドは適したリガンドであるといえます。アミノ酸の配列を変えることで様々な機能を付与することができますし、かつ、多重修飾による複数の機能付与の可能性も示すことができました。

波及効果も大きいものがあると思われ、将来的には、薬剤内包リポソーム膜表面修飾により、ペプチド鎖の選択のみで、標的分子（標的細胞）との特異的な相互作用、生体膜融合による部位選択的薬剤送達、各種酵素選択性の活用、血液脳関門透過機能の付与（上記AD用医薬品とも関連する）などの道を切り拓いていきたいと考えています。これにより医薬品自体がもつ物理化学的性質の不利な条件を容易に克服しうる可能性も秘めています。

以上、最近我々が推進してきている研究の一端をかいつままで紹介してきました。これらは東邦大学薬学部薬品製造学教室の横山祐作准教授、鈴木英治講師、八木信宏客員講師、大学院生、卒研究生、さらに、学部内他教室の皆様、都老人研・石神昭人博士らのご協力を得て可能になりました。この場を借りて深謝いたします。

なお、文科省科研費B(No.17310132 to H.O.)、オープンリサーチセンター（代表者・松本宏治郎教授）、本学経常研究費の研究費支援に感謝いたします。

関連発表論文抜粋

J. Peptide Res., 2001, 58, 342; Biochem. Biophys. Res. Commun., 2002, 290, 121; J. Peptide Res., 2003, 61, 1; Peptide Science 2003: pp93-96, Jpn. Peptide Soc. (2004); Chem. Biol. Drug Des., 2006, 68, 273; Alzheimer's Disease: New Advances, Collection of Selected Articles of Papers Presented at the 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders (Madrid, Spain, July 15-20, 2006), 451-454 (2007), Chem. Biol. Drug Des., 2007, 69, 356; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 2590.

病気にならないお酒の飲み方

独立行政法人国立病院機構
久里浜アルコール症センター
丸 山 勝 也

お酒は百薬の長といわれるように確かに長所もありますが、その飲み方を間違えると万病の元にもなり得るので、長年にわたり仲の良い友人でいるためには、お酒のことをもっと良く知ることが大切だと思われまます。そこで本公開講座ではアルコールの吸収と代謝、そして酔いのメカニズム、さらにお酒に強い弱い体質の違い、飲み過ぎによる身体の病気などについて解説し、最後に病気にならないお酒の飲み方、すなわちおいしく健康的にお酒と付き合う方法についてお話いたします。

お酒の吸収

飲んだアルコールの20%が胃から、80%が上部小腸から吸収され、その他の粘膜からの吸収はほとんど行われません。胃からの吸収が少ないということが意外と思う人が多いと思いますが、後で述べるように肝臓でアルコール代謝を行っているアルコール脱水素酵素（ADH）が胃の粘膜にも存在し、肝臓に入る前にすでにアルコールの代謝を行っているのです。従ってお酒が胃に長く留まっていると、アルコールが胃粘膜で代謝されるため、ゆっくりと酔うことになり、逆に胃から腸に速く移行すると酔いが速くなります。例えば何か物を食べてからお酒を飲むと、胃の出口が閉じるので、お酒の腸への移行が遅くなり、また胃に留まっているアルコールは、胃粘膜でも代謝が行われるために、血液中への移行もゆっくりとなり、酔いが急にまわることはありません。

またお酒に含まれるアルコールの濃度によってもアルコールの吸収速度が異なり、15~30%範囲の濃度のお酒が最も吸収が速いといわれています。また同じアルコールの濃度でもお酒の種類によって異なり、ワインが最も早く、ジン、ウイスキーの順で吸収されやすいといわれています。また炭酸を含んだお酒たとえばシャンパンやハイボールは、胃の運動を刺激してお酒を早く腸に移行させるために酔いが速くなります。結婚式でのシャンパンによる乾杯は、①、アルコール濃度が約15%であること ②、炭酸を含むこと ③、空腹の状態であることより、先に述べた3つの条件が揃っており、最も酔いやすい状況ということがお分かりになると思います。

お酒（アルコール）の代謝

胃腸から吸収されたアルコールは、門脈という血管を介してまず肝臓へ運ばれます。血液中のアルコールはその約90%が肝臓で代謝され、代謝されず尿、呼気、汗などから排泄される量は10%以下となります。肝臓におけるアルコール代謝経路は、主としてアルコール脱水素酵素（ADH）とミクロゾームエタノール酸化系（MEOS）という2種類の酵素により、アルコールからアセトアルデヒドに代謝され、さらにアルデヒド脱水素酵素（ALDH）により無害な酢酸に代謝されます。血液中の酢酸は最終的に筋肉や脂肪組織などで、TCAサイクルに入って炭酸ガスと水になり、呼気や尿となって体外へ排出されます。

なおアルコールの代謝は、通常ではADHが80%以上働き、MEOSは血中アルコール濃度が高いときや、慢性的な飲酒によりミクロゾームが誘導されたときに働きます。

酔いのメカニズム

肝臓でのアルコールの処理能力は遅く、一般的に日本酒1合を代謝するのに約3時間もかかるといわれています。従って、飲酒すると肝臓で代謝されないアルコールが血液中に存在する状態が起りますが、この状態がいわゆる「酔い」を引き起こします。ちなみにアセトアルデヒドが血液中に存在する状態では悪酔いを感じます。酔いとは、アルコールの中樞神経に対する抑制作用、すなわちアルコールの麻酔作用により脳を麻痺させることであります。酔いの程度は脳内のアルコールの濃度により変わり、麻痺する脳の部位も大脳前頭葉・頭頂葉・後頭葉および側頭葉の皮質より始まり、大脳辺縁系、小脳へと進み、最終的には脳幹部まで及びますが、それぞれの部位の麻痺に対応した症状がみられます。

お酒に強い人と弱い人との違い

お酒に強い弱い人は人種によって異なります。日本人を含む黄色人種にはお酒に強い人と弱い人がいますが、白人や黒人はすべてがお酒に強い人種です。お酒に強い弱い人は、通常お酒を飲むと気持ち悪くなるかならないか、あるいは顔が赤くなるかならないか、すなわち悪酔いの状態になり易いか否かによるものです。そして悪酔いになり易いか否かは、飲酒により血液中に悪酔いの元であるアセトアルデヒドがたまり易いか否かによります。従ってこのアセトアルデヒドの代謝に関わる酵素、すなわちアルデヒド脱水素酵素2型（ALDH2）の働きが正常な遺伝子、これをALDH2¹といいます。この遺伝子をもつ人はお酒に強く、一方活性が無い遺伝子これをALDH2²といいます。この遺伝子を持つ人がお酒に弱い人になるわけです。遺伝子は両親から一つずつ受け取りますから、両方正常な遺伝子を持つ人の他に、片方が活性がない遺伝子をもつ人、そして両方が活性がない遺伝子を持つ人がいますが、片方欠損の人は飲酒により顔が赤くなっても、訓練で多少飲めるようになる人であり、両方欠損の人は、全くお酒を受け付けられない、いわゆる下戸の人となります。

ちなみに日本人では55%が強い人であり、45%の弱い人のうち片方の欠損が約37%、下戸が約8%存在します。なお、遺伝子で決まっていますので訓練により弱い人が強い人になる事はありません。

飲み過ぎにより起こる病気

お酒の飲み過ぎによりありとあらゆる病気が起こります。皆様ご存知の肝臓障害（脂肪肝、アルコール性肝炎、肝硬変）は高頻度に見られますが、その他、消化管障害（食道炎、食道がん、食道静脈瘤、胃炎、胃・十二指腸潰瘍、下痢、大腸がん）、膵臓障害（急性膵炎、慢性膵炎、糖尿病）、循環器障害（アルコール性心筋症、高血圧）、血液障害（貧血）、脳神経障害（脳萎縮、痴呆、末梢神経炎、小脳変性症）、骨障害（骨粗鬆症、骨折、大腿骨骨頭壊死）、そしてアルコール依存症などが起こります。

病気にならないお酒の飲み方

最後においしく健康的にお酒と付き合う方法についてお話いたします。①、まずお酒に強いか弱い自分の体質を知ることです。方法としては末梢血液中の白血球中のDNAを抽出し、ALDH2の遺伝子型を測定するか、簡便法としてはエタノールパッチテストを行います。②、その結果、お酒に弱い体質なら決して無理して飲まないこと。無理して飲めば急性アセトアルデヒド中毒になったり、慢性的に飲酒すると食道癌などの頭頸部癌になりやすくなります。③、また強い体質でも量として1日1合程度とすること。それは「Jカーブ現象」で説明されるように、その程度の飲酒量までは、総死亡率がお酒を飲まない人の場合よりも低下しますが、それ以上になると死亡率がどんどん上昇するからです。また飲酒量が増えれば、アルコール性臓器障害そしてアルコール依存症になる可能性が出てきます。なお、日本酒1合は、ビール中瓶なら1本、ウイスキーならダブル1杯、あるいは焼酎では約0.6合(110ml)になります。④、週に2日は休肝日をつくること。これは、飲酒習慣をつけないことと、飲酒量が多い場合、休肝日によりアルコールの離脱症状が出ることもあり、アルコール依存症の早期発見に役立つからです。⑤、強い酒は薄めて飲むこと。これは食道や胃の粘膜の障害を予防するためです。⑥、ゆっくりと時間をかけて飲むこと。これは急に酔いが回らないようにする目的です。⑦、つまみと一緒に飲むこと。これにより胃の出口が閉じるため、お酒が胃の中にとどまり急に酔うことを防ぐことができます。⑧、薬と一緒に飲まないこと。これはMEOSの作用により、薬の作用が強くなるからです。⑨、女性は男性の半分の量とすること。女性は男性に比べ少ない飲酒量で、なおかつ短い期間にアルコール性肝障害や膵障害、それにアルコール依存症になりやすいためです。⑩、休みでも朝酒をしない。この行為はアルコール依存症に近づくものだからです。

さらに次のひとには絶対に飲酒を勧めることは止めてください。①、妊娠中、特に妊娠

初期の人。②、未成年者。③、車を運転する人。④、飲酒が悪影響を及ぼす病気の人。例えば肝臓病、膵臓病、糖尿病、痛風、高血圧など。⑤、薬を服用している人。例えば安定剤、降圧剤、血糖降下剤、風邪薬、鎮痛剤、血液抗凝固剤など。⑥、アルコール依存症の人。などです。

東邦大学薬学部公開講座

今までに取り上げたテーマ（第1回～第43回）

- 第1回 薬の開発、使い方と副作用
- 第2回 花粉症、アレルギー
- 第3回 漢方と生薬
- 第4回 老化と成人病
- 第5回 食品添加物、食品汚物
- 第6回 糖尿病
- 第7回 病気と検査
- 第8回 薬が世にでるまで
- 第9回 痛み
- 第10回 身のまわりの毒
- 第11回 心臓病
- 第12回 肥満
- 第13回 皮膚と化粧品
- 第14回 ストレス
- 第15回 健康と食事
- 第16回 老年期痴呆
- 第17回 癌の予防と治療をめぐって
- 第18回 『水』－良い水 悪い水－
- 第19回 腰痛と頭痛・肩こり
- 第20回 目の健康
- 第21回 アレルギー
- 第22回 胃の病気と薬
- 第23回 血管の老化
- 第24回 「骨粗しょう症」
- 第25回 「血液の病気」
- 第26回 「心の病気」
- 第27回 「関節の病気」
- 第28回 「睡眠」
- 第29回 「感染症」
- 第30回 「がんを知る、がんを防ぐ、がんを治す」
- 第31回 「スギ花粉症」
- 第32回 「医療に於ける薬剤師の役割」
- 第33回 「薬剤師の活躍による薬害防止」
- 第34回 「薬物治療の基礎と応用（くすりの効き方・使い方）」
- 第35回 「臨床検査から何がわかるのか」
- 第36回 「感染症から身を守るために」
- 第37回 「薬剤師の理想像を目指す」
- 第38回 「サプリメント」
- 第39回 「ウイルスの病気」
- 第40回 「食と健康」
- 第41回 「薬に頼らない健康法」
- 第42回 「肌とビタミンA・EとコエンザイムQ」
- 第43回 「心臓の機能と病気」

公開講座などの案内はテレホンサービスおよびホームページ等をご利用ください。

テレホンサービス 047-471-1030 お問い合わせ TEL 047-472-0666

ホームページ <http://www.phar.toho-u.ac.jp/>