

薬 剤 薬 理 学

教授 小 泉 保
助手 掛 見 正 郎
文部技官 辻 堂 清

1. 研究概要

1) 薬物生体内動態の速度論的解析

生体に投与された薬物は、吸収、分布、代謝、排泄の過程を経て体外に除去されるが、薬物生体内挙動の推移を正確に予測することは薬物投与計画の設定、剤形のBioavailability 評価等のために必要である。当研究室では、薬物生体内動態の適切な指標である血漿中薬物濃度、尿中薬物排泄速度を経時的に測定し、Pharmacokinetic model へのあてはめなど速度論的解析を行っている。

2) 薬理効果動態の速度論的解析

作用部位における薬物濃度は、1)の成果により、血漿中薬物濃度の関数として与えられるものであるから、作用部位における薬物と受容体との可逆的結合によって薬理効果が発現する場合には、薬理効果と血漿中薬物濃度を関連づけることが出来るはずである。実際には、薬理効果と血漿中薬物濃度は複雑にからみ合っており、単純な関数関係が得られる訳ではないが、何らかの形で両者の間を関連づけることが出来れば、1)の成果として血漿中薬物濃度の経時変化はかなり正確に予測可能であるから、薬理効果動態の予測が可能となり、合理的な薬物投与計画設定が実現される。これを目標として、解熱薬、利尿薬、血糖降下薬、降圧薬について検討中である。

3) 腎排泄過程における薬物相互作用

腎排泄は薬物代謝と共に薬物の消失に関与する重要な過程であるが、濾過、再吸収、分泌という輸送過程を含み、その薬物動態には興味深いものがある。当教室では特に糸球体濾過に関連して血漿蛋白結合置換の問題および尿管分泌に関連して分泌相互阻害の問題等、多剤併用時における薬物相互作用の観点から腎排泄過程を検討中である。

4) 薬物放出の速度論的解析

軟膏剤からの薬物放出のような拡散律速的な過程は、Controlled release 剤形、zero-order drug delivery device の開発にあたって重要な理論的背景をなすものである。当教室では薬物放出に関しても基礎的な実験と解析を行っている。

2. 学会報告

1) 金子郁枝, 金井千樹, 掛見正郎, 上田道広, 小泉保: 抗炎症薬の生体内動態と解熱効果の解析, 日本薬学会第98年会, 1978. 4, 岡山.

2) 向井英也, 児玉智子, 掛見正郎, 上田道広, 小泉保: 血糖降下薬の生体内動態とPlasma Glucose Regulationとの関連, 日本薬学会第98年会, 1978. 4, 岡山.

3) 真船英一, 菅野直美, 掛見正郎, 上田道広, 小泉保: Tolbutamide の血漿蛋白結合と生体内挙動, 日本薬学会第98年会, 1978. 4, 岡山.

4) 古志勝俊, 白井陽子, 掛見正郎, 上田道広, 小泉保: 腎排泄過程における薬物相互作用: P-アミノ馬尿酸とスルファメチゾール, 日本薬学会第98年会, 1978. 4, 岡山.

3. 原著

1) 田中恣, 上田道広, 小泉保: デキサメタゾン 21-m-スルホベンゾエートナトリウム塩の家兎眼組織における吸収と分布, 薬剤学, **38**(1): 35-39, 1978.

2) Koizumi T., Ueda M., Takada S. and Tada K.: Kinetics of p-Aminohippurate Renal Excretion in Rabbits. J. Pharm. Dyn. **1**: 39-48, 1978.

教授 木 村 正 康
助教授 脇 功 巳
助手 木 村 郁 子

1. 研究概要

研究活動は次の4つの課題に区分される。

1) 薬物受容体の分子薬理学的研究

薬物活性の基本原理解として薬物受容体を分子論的に解明することを目的にした研究である。薬学の研究領域における基本的目標である新薬の発見や創薬のために、薬物の結合なきところに作用なしとする思考で、その作用点である薬物受容体を対象として理想的な薬物の構造デザインを追求する方法論の確立を指向している。

目下の関心事は除神経効果による ACh 受容体の薬物感受性の増強がどんな因子によるのかということで、この検討の素材としてマウスの神経筋接合部標本の培養に腐心し、発生薬理学的見地から ACh 受容体の control factor に注目している。

2) 平滑筋作用薬の分子薬理学的研究

前記の薬物受容体の研究を基調とした直接的応用研究で、平滑筋に作用する薬物作用機序を特に弛緩作用機序に焦点を絞った研究である。生体の臓器を平滑筋の立場から比較研究し、その臓器特異性を分子レベルで捕え、薬物の選択性を解明することを意図している。

現在は胆管末端部の Oddi 氏括約筋を弛緩させて胆汁を排泄する薬物を対象に行い cholecystokinin-pancreozymin を中心に和漢薬の茵陈蒿成分の分子構造を改変させた新規化合物などが cAMP 依存性 protein-kinase を活性化し、他の平滑筋に比べて胆管平滑筋の小胞体相当画分の磷酸化を選択的に促進することを見出している。これらの機作と筋小胞体における Ca^{++} との関連に研究は展開している。

3) 治療薬の病態薬理学的研究

和漢薬研究施設の発足時に主宰課題として着手した。漢方薬の効果は正常レベルでなく病態によく奏効するという通念を研究上仮定し、病態レベルの薬理学的研究を以下の2つの治療薬に関して展開させている。

i) 抗糖尿病薬 漢方医学に繁用されている糖尿病治療薬白虎加人参湯、八味丸などに着目し、実験的糖尿病動物としてアロキサン糖尿マウス、インスリン抗体投与マウス、遺伝的糖尿マウス (KK-CA μ) を病態モデルに選んで原因療法の基礎的研究を展開させている。

ii) 抗喘息薬 喘息患者の部屋の室内塵から抽出された真菌代謝産物 oosponol に着目し、喘息発症との関連において、その構造・活性相関の立場から喘息治療薬を指向して基礎的研究を展開させている。特に肥満細胞からの mediator 遊離抑制に関して研究中である。

4) 和漢薬作用に関する薬理学的研究

当課題は一応独立させているが、他の研究課題との連係を保ってこそ意義をもたせている。東洋思想を反映しているとみられる漢方医学特有の和漢薬作用パターンを追求することが第一の目的である。特に漢方方剤を中心に研究し、その薬理学的活性因子の本態を究明し、それを薬理分析の新武器として還元していく方法を採用している。例えば、白虎加人参湯の研究が動機となって薬用人参からインスリン分泌作用物質を、六神丸の研究からは麝香中にアドレナリン β 効果増強作用物質などを明らかにし、これらの物質を薬理作用機序の新武器として前記課題の進展に駆使している。

3. 原 著

1) Kimura M., Kimura I. and Maekawa M. :

The mode of action of contractile effects induced by external calcium and its related bivalent cations in the KCl-depolarized rat uterus. *Japan. J. Pharmacol.* **28** : 681-692, 1978.

2) Kimura M., Waki I. and Kokubo M. : Inhibition of compound 48/80-mediated histamine release from isolated rat mast cells by oosponol-related compounds (4-acyl-isocoumarins). *Japan. J. Pharmacol.* **28** : 693-697, 1978.

3) Kimura I., Kimura M. and Tsukada K. : Relationship between super-sensitivity to acetylcholine and protein synthesis in denervated rat diaphragm muscles. *Japan. J. Pharmacol.* **28** : 719-727, 1978.

4) Waki I. and Kimura M. : Possible role of IgE-constituent carbohydrate in the mediation of histamine release. *Japan. J. Pharmacol.* **28** : 739-745, 1978.

5) Kimura M., Kimura I. and Ohkura H. : Fluctuation of acetylcholine sensitivity in skeletal muscles with development, denervation and glycerol treatment. *Japan. J. Pharmacol.* **28** : 863-872, 1978.

6) Kimura M., Waki I. and Kimura I. : Inhibitory effect of molecular moiety in papaverine structure on cyclic AMP-phosphodiesterase of smooth and cardiac muscles. *J. Pharm. Dyn.* **1** : 145-152, 1978.

7) Kimura M., Waki I. and Ishida M. : Combined effects of animal-origin drugs on the inhibition of leucocyte migration and their effective components. *薬学雑誌* **98** : 442-447, 1978.

8) Kimura M., Waki I. and Inagaki J. : Pharmacological research on β -adrenergic potentiation factors included in musk and their organsselective activity. *薬学雑誌* **98** : 466-472, 1978.

9) Kimura M., Waki I., Honke T. and Kanaoka M. : Pharmacological research for smooth muscle contracting substances included in ox bile. *薬学雑誌* **98** : 1139-1144, 1978.