

## 用量応答曲線とその拮抗薬によるシフト

### Dose-response curve and its shift with the antagonist

池田寛子, 大久保淳子, 中島かおり, 會澤重勝\*, 山下順三, 太田裕治, 會川義寛

Hiroko IKEDA, Junko OKUBO, Kaori NAKAJIMA, Shigekatsu AIZAWA\*, Junzo YAMASHITA, Yuji OHTA, Yoshihiro AIKAWA

(お茶の水女子大学大学院人間環境科学, 東京衛生学園\*)

#### 1. はじめに

病気の人体に外界から薬物を用いて働きかける時, その働きかける直接の対象の違いに応じて2種類の働きかけがある。

一つは, 人体を構成してある細胞に対する指示である。この場合はまず第一に指示した役割を確実に果たして貰ふために細胞には元気に生きてある貰ふ様にしなければならない。そして細胞に指示を傳へるために我々は細胞と情報を交換する術, すなわち細胞との対話の方法を知らなければならない。丁度, 人に対して音声や指示書などにより目や耳を通して仕事を指示する様なものである。細胞に働いて貰ふのである。

もう一つは人体に悪影響を与へてある人体内病原微生物を対象とするものである。これは直ちに悪影響を与へることをやめさせなければならないが, その際, 先ほどの細胞に指示を与へる場合とは異なり, 病原微生物の健康を配慮する必要はない。むしろ破壊することもあり得るであらう。しかしもしかしたら説得することや誘導することの方が穏やかで人体に好都合なこともあるかもしれない。その場合にはやはり病原微生物との対話の術を知つてある必要がある。

一般に細胞は外界からの情報を細胞表面受容体 *cell-surface receptor* により受信してある。外界からの情報には光などの物理的な情報と情報伝達物質による化学的な情報とがある。人体内での細胞間情報交換は, ある細胞が情報伝達物質を分泌してこれを別の細胞が細胞表面受容体で受信することによつて行なはれる。したがつて細胞表面受容体はもともと生理的に体内に存在する情報伝達物質を受信するためのものとして

本来存在してある。

それでは我々が細胞と対話をする時にこの生理的情報伝達物質を使つて対話できるかといへば, 次の二つの理由によりそれは困難である。まず第一に, 生体内の情報伝達はデジタル化したパルス状に行なふため情報伝達物質は分泌されると直ちに分解されその寿命は極めて短い。したがつて薬品として投与するには適さない。次に生理的情報伝達物質は一般に一つの種類の受容体だけではなく, 複数の異なる種類の受容体に結合してそれぞれ異なる作用を起しうる。従つて生理的情報伝達物質を用いてある一つの目的の作用を行はせることは難しい。よつて目的の受容体にだけ特異的な外来性の薬物を使用した方が賢明である。この様な薬物をその受容体の作用薬 *agonist* といふ。この様な作用薬を使へば特定の受容体だけを刺激して細胞に目的の作用のみを起こさせることができる。これを薬物の薬理作用, または薬理効果 (薬効) といふ。

今度は逆に, 目的の作用だけを起こせないために拮抗薬 *antagonist* を用ゐる。作用薬は受容体に結合してその本来の作用を発揮させるものであるが, 拮抗薬は同じ受容体には結合しても薬効を生じさせないものである。従つて拮抗薬が受容体に結合すれば, 作用薬は受容体に結合できなくなるので, 作用薬本来の薬効は生じない。同様にして, 本来の生理的な情報伝達も遮断することができる。

この様にして作用薬と拮抗薬を用ゐることにより本来の細胞への生理的な情報伝達に人為的に介入することができるのである。

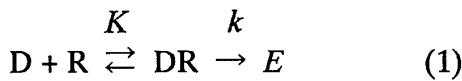
本稿では作用薬の用量と細胞への薬効との関係を述べ, ついで拮抗薬の効果を解説

する。

2. 薬物と薬効

(1) 薬物受容体複合体

細胞表面受容体を R とする。この受容体 R に結合して薬理作用を生ずる薬物を D としよう。薬物 D が受容体 R に結合した状態、すなわち薬物受容体複合体を DR と表はす。するとこの複合体 DR の生成に伴ひ、細胞内情報伝達系を通して薬効 E が生ずる。すなわち



と表はされる。ここで K は複合体 DR の解離定数であり、k は複合体の活性である。ここで薬物濃度と受容体濃度をそれぞれ D, R とすれば、薬効 E は

$$E = kR\theta = E_m\theta \quad (2)$$

と表はされる。θ は受容体全体の中で薬物と複合体を形成してゐるものの割合であり、Langmuir 関数

$$\theta(D) = 1/[K/D + 1] \quad (3)$$

で表はされる。この関数は D = 0 で 0, D = ∞ で 1, D = K で 1/2 となる関数である。D = 0 での傾きは 1/K であるから、原点での接線は D = K にて 1 となる (Fig. 1)。薬物濃度 D が K に等しくなると受容体の丁度半分が薬物と結合した状態になるので、K が小さいほど薬物の受容体への親和性は大きい。

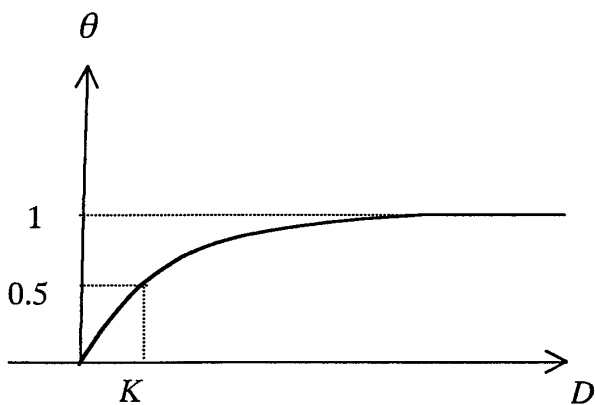


Fig. 1 Langmuir function

(2) Lineweaver-Burk plot

薬効反応における(2)式は、酵素反応における Michaelis-Menten の式

$$v = kE\theta = v_m\theta \quad (4)$$

と同じ形をしてゐる (v は反応速度, E は酵素濃度, θ は基質濃度 S の函数 θ(S)). Michaelis-Menten の式においては両辺の逆数を取り、

$$1/v = (1/v_m) [(K/S) + 1] \quad (5)$$

縦軸に 1/v, 横軸に 1/S をとつてプロットすることがよく行なはれる (S は基質濃度)。これを Lineweaver-Burk plot (両逆数プロット) といふが、縦軸切片の逆数より最大反応速度 v\_m が、傾きより Michaelis 定数 K が求まる (Fig. 2)。

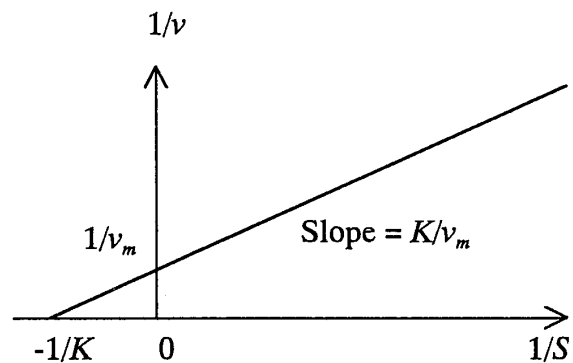


Fig. 2 Lineweaver-Burk plot

同様に(2)式もその逆数をとつて縦軸 1/E (この E は薬効) と横軸 1/D とでプロットすることで、薬物受容体複合体 DR の解離定数 K をその傾きから求めることができる。

(3) Scatchard plot

放射性薬物を用いた受容体結合分析 receptor binding assay においては、放射性薬物 D\*を用いて薬物受容体複合体 D\*R の濃度 Rθ を直接求めることができる。従つてこの場合は複合体の解離式を

$$R\theta/D = R(1-\theta)/K \quad (6)$$

と変形し、縦軸に Rθ/D を、横軸に Rθをとつてプロットすれば、横軸切片より R が、傾きより -1/K が求まる。これを Scatchard plot といふ (Fig. 3)。

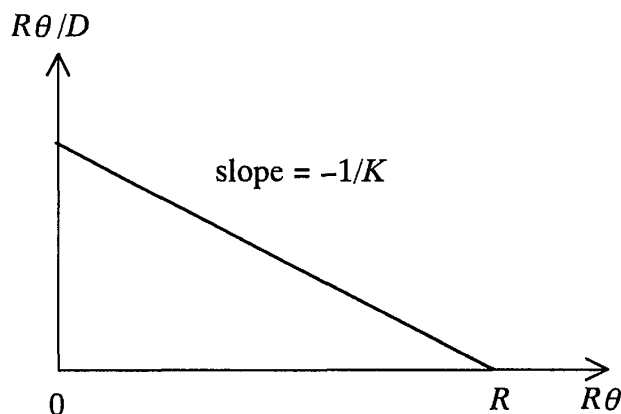


Fig. 3 Scatchard plot

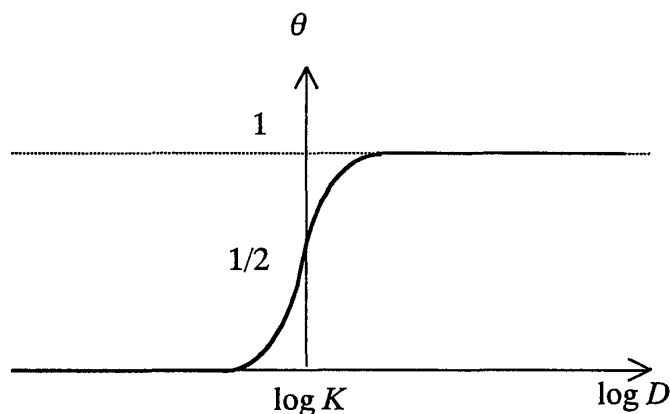


Fig. 4 dose-response curve

#### (4) 用量-応答曲線と薬物親和度 $pK$

薬物の効果は用量-応答曲線 dose-response curve で表はすが、その際薬物  $D$  の用量はその濃度  $D$  ではなく、対数  $\log D$  で表はすことになってある。その理由は以下の通りである。

縦軸に  $\theta$ 、横軸に  $D$  をとった図は、薬物の受容体に対する親和度のパラメーター  $K$  が変化すると、そのグラフの形状も変化してしまふ。これは一般には面倒である。

ところが横軸に  $\log D$  をとると、(3)式は、

$$\theta = \frac{1}{10^{\log K - \log D} + 1} \quad (7)$$

となり、 $\log K$  の効果は単にシグモイド曲線

$$\theta = \frac{1}{10^x + 1} \quad (8)$$

を、横軸  $x = \log D$  の方向に  $\log K$  だけ平行移動することになる。すなはち曲線の形(シグモイド)は変化せず、薬物の親和性  $\log K$  に応じて曲線が左右にシフトするだけとなる。このためシフトの大きさが親和性を直接反映する。

この曲線(8)の形は、 $x = 0$  で  $\theta = 1/2$  となり、この点を反転中心として左側は 1 に、右側は 0 に漸近する幅約 1 の階段状の曲線となつてある。(7)式は  $x = \log K - \log D$  に相当し、(8)式とは左右を逆転し、かつ反転中心を  $\log K$  だけシフトした形になつてある (Fig. 4)。

したがって、薬物  $D$  の受容体  $R$  に対する親和性が強ければ、 $\log K$  は小さく、グラフは左側にシフトする。このため、

$$pK = -\log K$$

を薬物  $D$  の受容体  $R$  に対する親和度といふ。多くの生理的な情報伝達物質の受容体への親和度  $pK$  は 2 から 5 の値を取る。

### 3. 作用薬と拮抗薬

薬物  $D$  が受容体  $R$  に結合して複合体  $DR$  をつくとその濃度に比例した薬効を示す。この様な薬物が作用薬である。ところが拮抗薬  $I$  は、同じ受容体  $R$  の同じ箇所結合して複合体  $IR$  を作る能力があるにもかかわらず、薬効は一切示さない薬物である。この様な薬物  $I$  を競合的拮抗薬といふ。拮抗薬  $I$  と受容体  $R$  との複合体  $IR$  の解離定数を  $K_1$  とすれば、この拮抗薬  $I$  の受容体への親和度、すなはち拮抗度は前節の議論と同様にして  $pK_1$  と表はされる。拮抗度  $pK_1$  が大きいほど本来の薬物  $D$  (親和度  $pK$ ) は受容体から追ひ出され、同じ薬物濃度でも小さな薬効しか示さなくなる。例へば、神経筋接合部の Acetylcholine 受容体に対する蛇毒 bungenatoxin の拮抗度  $pK_1$  は 9 であり、一般の生理的情報伝達物質の親和度よりも極めて大きく強力なので、この様な拮抗薬は遮断薬 blocker として作用する。

この様な、作用薬と同時に拮抗薬も存在するときの  $\theta$  は、作用薬独自の場合の(3)式

から

$$\theta = \frac{1}{(K/D)(1+I/K_I)+1} \quad (9)$$

へと改変される。この式は(3)式で表はされる薬物 D の本来の K が、 $K(1 + I/K_I)$  に置き替つてゐることを表はしてゐる。したがつて、 $\theta - \log D$  のグラフにおいては、拮抗薬 I の添加によりシグモイド曲線が  $\log(1 + I/K_I)$  だけ右にシフトする (Fig. 5)。このグラフのシフトが丁度  $\log 2$  になるときの拮抗薬濃度が  $K_I$  である。

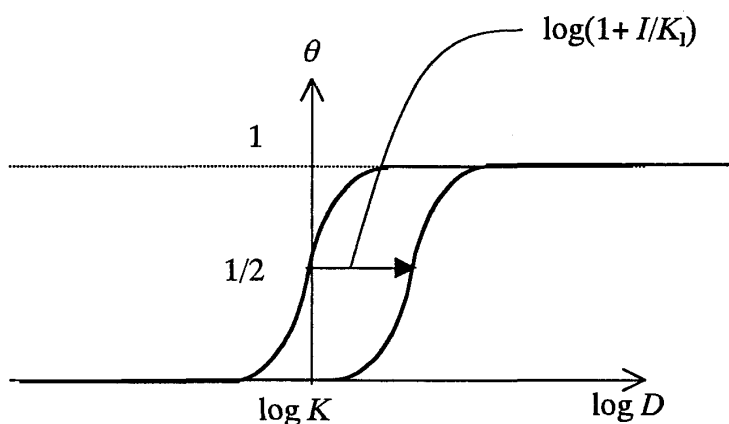


Fig. 5 Shift of dose-response curve by addition of antagonist. The agonist apparent affinity  $pK$  decreases by  $\log(1 + I/K_I)$ .

以上まとめれば、作用薬の親和度  $pK$  は、拮抗薬を  $I$  だけ加へることにより、 $\log(1 + I/K_I)$  だけ弱まる。この作用薬親和度を弱める拮抗薬  $pK_I$  は、作用薬親和度  $pK$  のみかけの低下が  $\log 2$  となる拮抗薬濃度  $I$  の負対数に等しい。

#### 4. おわりに

健康な状態においては細胞間の情報の授受は生理的な情報伝達物質によつて行なはれてゐる。しかしもし病理的な状態になつた場合には、この生理的な情報伝達に介入して、細胞に人為的な指示を加へなければならない。すなはち生理的指示が不足してゐる場合には作用薬を用いてこれを強め、有余してゐる場合には拮抗薬を用ゐてこれ

を弱める。この作用薬と拮抗薬の強度はそれぞれ親和度  $pK$  と拮抗度  $pK_I$  とで表はされ、これは用量応答曲線の形を変へずに左右にシフトするだけの効果を持つことを示した。

#### 参考文献

1. ヴォート, 『基礎生化学』, 東京化学同人, 2002.
2. 田中千賀子, 加藤隆一編, 『NEW 薬理学』, 南江堂, 2002.