

21世紀の化学の夢

医薬デザイン

田中明人

現在ヒト遺伝子数は2.3万程度と見積もられているが、多くの遺伝子がsplicing variant等の多様性を通じ複数のタンパク質産物を生み出すと考えられ、ヒトタンパク質全体としては10-15万種類程度あると想像されている。また、各タンパク質は複数のドメイン構造から構成されることが多く、各ドメインが独立した素反応を担うと仮定した場合、ヒト細胞内でタンパク質あるいは機能性RNAが担う機能総数は約50万程度あると推測されている。一方、これまでに合成・単離された生理活性物質は1万個程度といわれている。一般に生理活性物質は体内のタンパク質機能調整を介して独自の生理作用を発揮しているが（今後RNA機能調整も明らかになってくると思われる）、仮に各生理活性物質がそれぞれ異なるターゲットタンパク質機能調整を介しているとして仮定しても（実際は多くの重複が存在）、我々が保有するタンパク質機能を人為的に調整できる生理活性物質は全タンパク質機能数の1-2%以下に過ぎないことになる¹⁾。

遺伝子あるいはタンパク質機能を研究する際、当該遺伝子産物（タンパク質が中心）機能を阻害あるいは促進する膜透過性化合物の利用の可否は大きな問題である。例えば、当該遺伝子ノックアウト動物などを使用し目的遺伝子機能を研究する場合、生まれながらに当該遺伝子を欠損する個体を研究対象とするため、発生から成長過程で形成される補完経路による

当該タンパク質機能の不明瞭化や、致死的遺伝子研究の困難さが問題となる。近年siRNAなどを用いた機能性核酸を用いた方法などが開発されてきたが、基本的に*in vitro*の細胞レベルでの検討が主となり、機能検討対象であるべき個体レベルでの研究が困難である等の問題点がある。一方、特異的に目的タンパク質機能を阻害・促進する膜透過性低分子化合物（これまでの経験から膜を容易に透過し、*in vivo*レベルで有効な化合物はほとんど分子量1,000未満の低分子化合物であるため、今後単に低分子化合物と呼ぶ）を用いることが可能であれば、1) 同一個体を用い、化合物投与前後で機能研究が可能、2) 補完経路による影響を最小限に抑えることが可能、3) 投与量調整により当該蛋白機能の阻害（促進）強度による個体への影響も検討可能、4) 致死的遺伝子研究も投与量調整で研究可能、5) 創薬に直結する等のメリットがあるため、これまでも創薬研究ばかりでなく、薬理学・生理学発展にも多大な貢献をしてきた。1990年前半にFK506、Rapamycin、trapoxinなどの強力な生理活性を示す天然由来の低分子化合物ターゲット探索を、従来の生化学的手法に“化学的”手法を加え徐々に解明してきたSchreiber教授（ハーバード大学）は、この（膜透過性）低分子化合物による遺伝子機能の探求方法をchemical genetics（膜透過性のchemicalsによるgenetics）と命名し、従来のgenetics研究と区別し注目を集めた

²⁾。この提案の基本的概念はゲノム解読後の米国NIH基本戦略のひとつとして採用され、ゲノムサイズでchemical geneticsを遂行することを目的とするchemical genomicsが動き出した³⁾。Chemical genomics完成までは長い道のりが想像されるが、仮にすべてのヒトタンパク質機能を特異的に調整できる化合物ライブラリーが完成すれば（すべてが生理活性を示す保障はない）、疾病に関する基礎的研究が飛躍的に向上するばかりでなく、新薬創出が大幅に効率化・低コスト化されることから、これまで経済的制約から取り組み難かった希少疾患用医薬品（Orphan Drug）開発にも弾みがつくことが期待され、国民の健康に貢献できることが期待される。1990年初頭に国内製薬企業からSchreiber研の初期に留学し、その後も交流を続けながら製薬企業における創薬最前線に立ってきた経験から、ここ20年余りのchemical genetics/genomics研究動向と、この今後の現実と展望、ひいては未来の医薬品開発における“化学への熱い期待”について述べることにする。

これまでの創薬研究では、創薬ターゲット決定時にinherent基質・リガンドや阻害剤が得られることが多く（一般にリード化合物と呼ばれる）、創薬化学者の経験と勘を頼りに地道なリード化合物の構造変換を通じ進められてきた。しかし、chemical genomics研究を目指すようになった現代創薬最前線では、遺伝子のみが知ら



PROFILE

田中明人
(たなか あきと)
兵庫医療大学薬学部創薬化学教授
専門：創薬化学、ケミカルバイオロジー

れている状態で研究がスタートされる場合が多く（新規遺伝子機能研究が中心）、リード化合物無しからの創薬戦略が求められる。現在、この対策としてStructure based Drug Design (SBDD) 法およびランダム評価法が有望な方法として精力的に研究されている。両手法ともchemical genetic研究と同時期の1990年代に実用的手法として普及してきた。SBDD法は対象タンパク質を単離精製しX線結晶解析などを用い三次元構造を取得し、その活性中心の三次元構造をベースに論理的に阻害剤・促進剤をデザインする方法であるが、抗インフルエンザ剤リレンザ開発にみられるようにすでに数多くの成功例も見られるようになっており⁴⁾、探索合成現場では比較的ポピュラーな技術の一つとなっている。また、実験的に対象タンパク質が得られない場合は、既知の類縁タンパク質構造からコンピュータ・シミュレーションを用い構築することも可能となっている。しかし、現在のシミュレーション技術が半経験的な手法であるため、デザイン精度が充分ではなく今後の発展が望まれている。今後スーパーコンピュータをはじめとする計算機能力の向上、

タンパク質の多量発現・精製技術の向上、コンピュータ中で新規阻害剤を自動的に構築する計算機化学レベルの向上が期待されており、SBDDを用いた創薬化学も近い将来普遍的な手法の一つになることが期待されている。

一方、絨毯爆撃的な手法であるランダム評価法では、対象タンパク質機能を測定する評価系を構築し、手持ち化合物ライブラリーすべてを評価し目的化合物を取得する⁵⁾。本手法は1990前半に考案されたコンビナトリアル化学（同時に多数の化合物を合成する技術）の発展と、多数の化合物を短時間で評価することが出来る評価用ロボットを用いたHigh Throughput Screening（一般にHTSと呼称）の進歩により本格化した。その後、独自化合物ライブラリーのスケールが創薬競争の鍵を握ると考えられたことから、世界的な化合物ライブラリー競争が激化した経緯もある。本手法では応用範囲が広く、対照遺伝子に制約が少ないメリットがある反面、化合物ライブラリーに目的化合物が含

まれない場合何万化合物スクリーニングしても目的化合物取得が絶望的であり、化合物ライブラリーの充実が求められている。しかし、現有化合物ライブラリーの多くが市販試薬、天然物、自社合成化合物などの探索研究成果物集合体であり、無限に近い合成可能な化合物集合体（全化合物空間）に対し、合成容易な平面的化合物に偏ったものになっており、新たな創薬ターゲットに志向していないのが現状である。特に今後ニーズが高くなる細胞内タンパク質ネットワーク調整には、これまでの平面的な化合物ではなく、これまでも画期的新薬を創出することが多い天然物化合物に見られるような複数の不斉炭素を含む三次元的広がりを持つ化合物合成（“天然物様化合物”と呼称）が有望と考えられている。この問題点を解決するため、前述のSchreiber教授は従来と異なる“天然物様化合物ライブラリー”構築に注力しすでに成果を出している²⁾（diversity-oriented synthesis）。

これらの手法は世界中で精力的に研究が行われているが、我が国は有機化学や量子化学、計算機化学といった基礎学問実績も高く、その発展が期待されている。

現在、抗体医薬、タンパク質製剤や核酸などの生体関連高分子医薬品による治療法に注目が集まるが、これらの医薬品は高コストで、かつ膜透過性が低く細胞内ターゲットへの実用化が困難であるなど、その利用は限定的なものになるものと考えられている。一方、古くから広く用いられてきた従来型の低分子化合物は、圧倒的に低コストで患者QOLが高い（経口剤が可能）だけでなく、細胞内タンパク質・核酸も広くターゲットとすることが可能であるため、今後も高い創薬基盤技術となることが期待されている。本稿で述べたchemical genomicsが完成し、すべての体内タンパク質機能の調整可能な生理活性物質（医薬品を含む）ライブラリー完成後は、細胞レベルから個体レベルまでの機能解明が飛躍的に進むだけでなく、人類の医療進歩に多大な貢献が期待されることから、その実現を担う化学へ期待はますます強まるものと思われる。



図 (a) 合成的手法を駆使したアフィニティ樹脂を用いることにより、従来法で困難を極めた抗がん剤 Trapoxin のターゲットタンパク質 Histone Deacetylase (HDCA) が短期に同定された (*Science* **272**, 409 (1996))、(b) S.L.Schreiber 教授らによって構築された多様性に富んだ化合物ライブラリー (<http://chembank.broadinstitute.org/>)、(c) SBDD の有効性を示した抗インフルエンザ剤リレンザとターゲットタンパク質ノイラミニダーゼ (*J. Med. Chem.* **41**, 798 (1998))

References & Notes

- 1) Schreiber 教授試算より（私信 2011 年 2 月）。
- 2) Schreiber の研究実績、chemical genetics (genomics)、diversity oriented synthesis などについては schreiber 研究室ホームページに詳しい：http://www.broadinstitute.org/chembio/lab_schreiber/home.php
- 3) NIH の roadmap 関連情報は <http://commonfund.nih.gov/> に詳しい。
- 4) von Itzstein M., et al., *Nature*. **363** (6428), 418-23 (1993)
- 5) 正確なタンパク質機能が不明な場合が多く、結合強度等の物理化学的な評価法が中心となる。現在ではコスト性が重要視され、いかに良質な（化合物多様性が高く、ヒット率が高い）化合物ライブラリーを構築（選択）するかが検討中心である（コア・ライブラリーと呼称）。例えば、1 化合物の評価におおよそ ¥1,000/検体かかるが、その場合 10 万化合物ではひとつの評価に 1 億円、100 万化合物を評価する場合には 10 億円かかり、年間 20 テーマの評価をするだけで、国内製薬企業の研究資金（除く人件費等）並みのコストがかかってしまう。