

天然物の医薬への応用

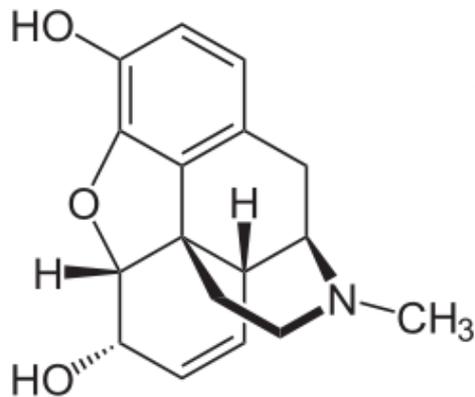
天然物と医薬

- (1) 天然から得られる化合物そのものを医薬とする
- (2) 天然物の構造を改変し、医薬とする
(活性の改善、吸収性などの改善、製造法の改善など)
- (3) 天然物の標的タンパク質を解明し、その情報をもとに人工の化合物を創製して医薬とする

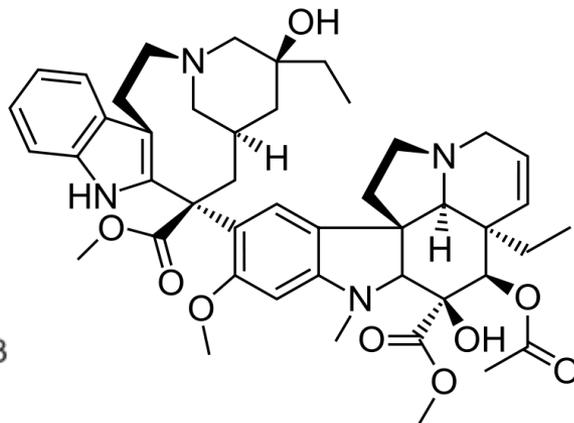
などなど、何らかの形で天然物に由来する医薬は全体の4割に上るといわれる

植物から薬を探すことも行われるが、近年は細菌の培養による「発酵法」が主体

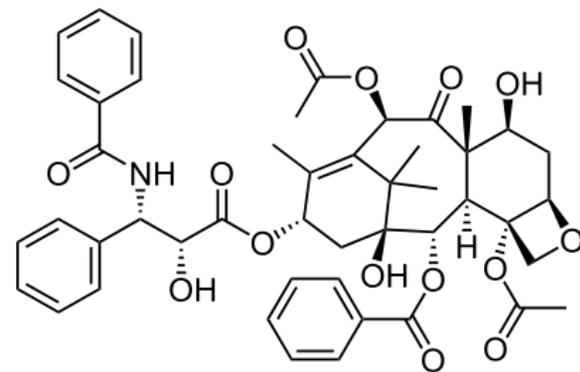
植物由来の医薬



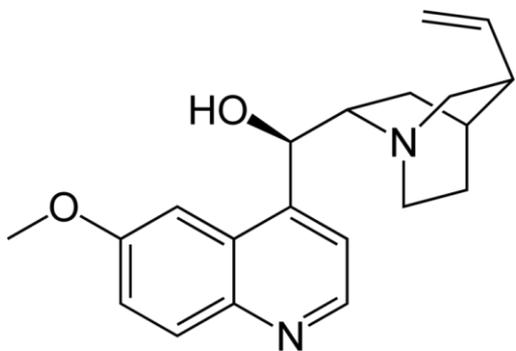
モルヒネ(鎮痛剤)



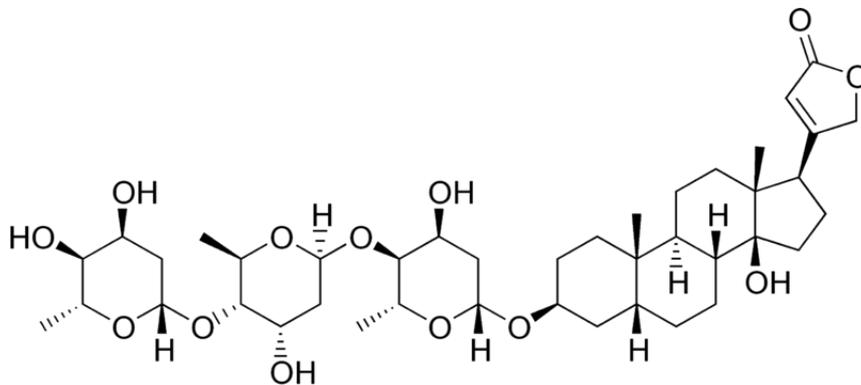
ビンブラスチン(抗がん剤)



パクリタキセル(抗がん剤)



キニーネ(抗マラリア薬)



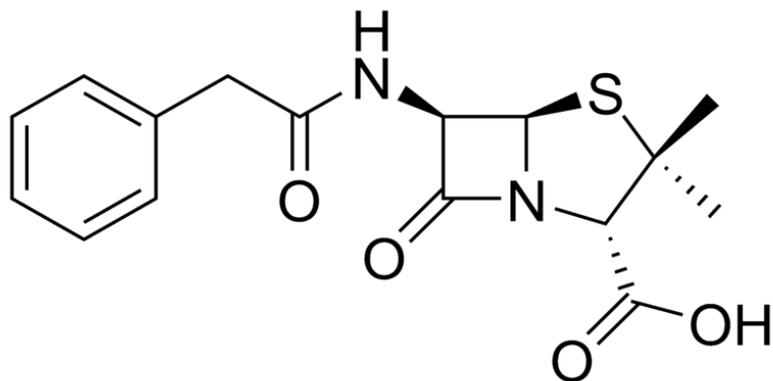
ジギトキシン(強心剤)

ユニークな構造・作用を持つものが多いが、供給に難があるケースも

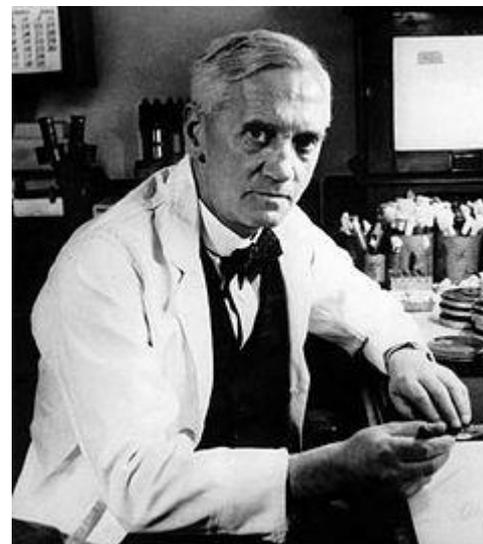
発酵技術による創薬の時代

☆抗生物質の発見

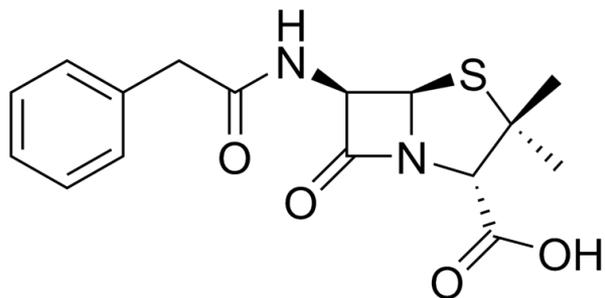
1928年 フレミングによるペニシリンの発見は、
感染症治療に革命をもたらした



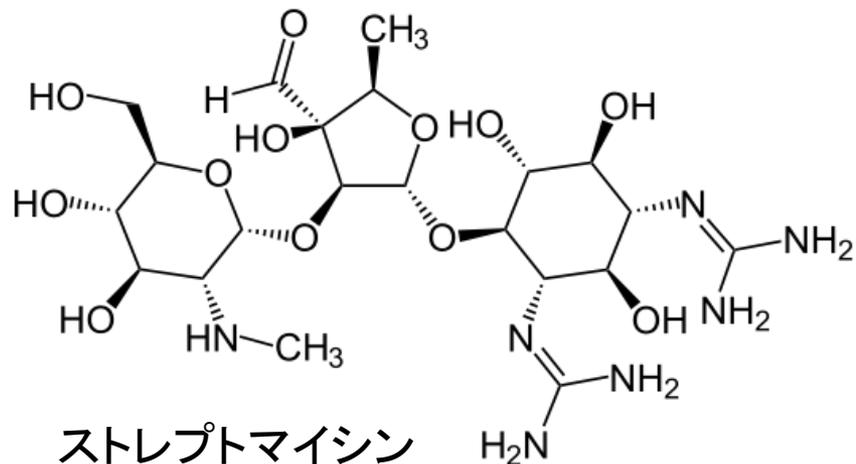
さらにこの後、「生存競争のために、他の菌を
殺す物質を作っている菌が他にもいるはず」
という考えの下、新たな抗生物質探しが世界で
進められた



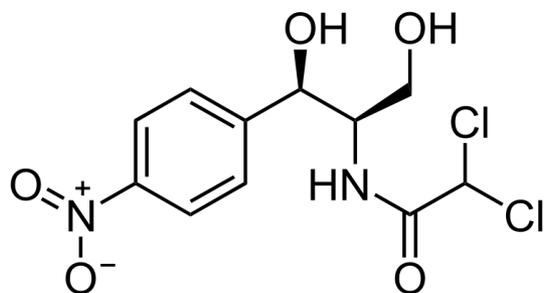
五大抗生物質



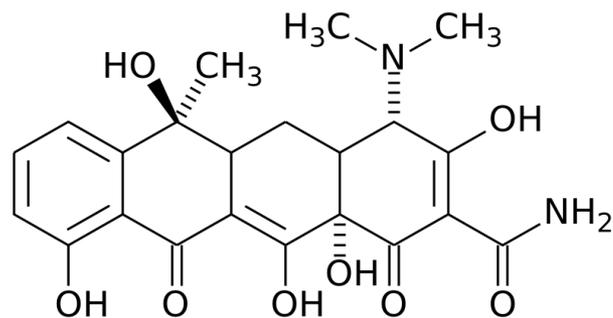
ペニシリン



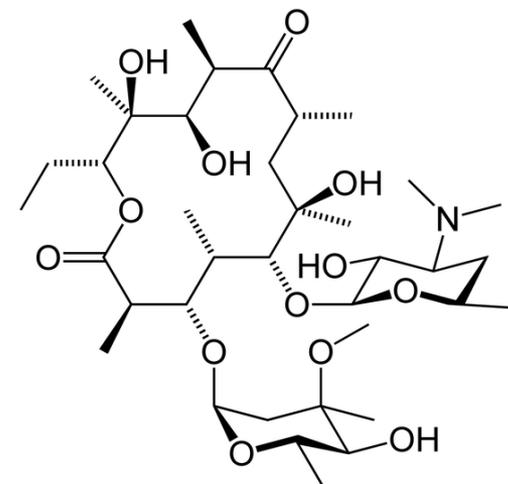
ストレプトマイシン



クロラムフェニコール



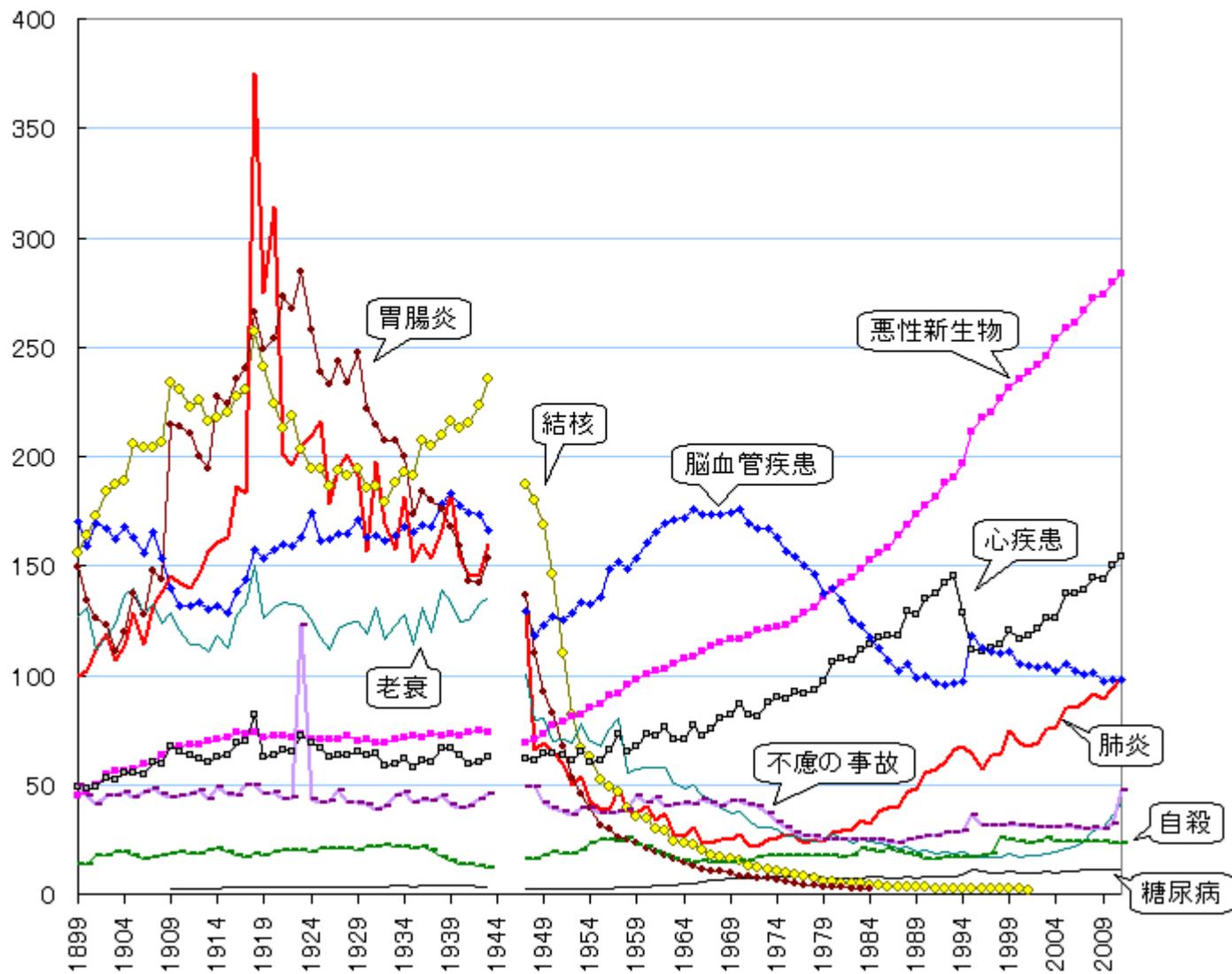
テトラサイクリン



エリスロマイシン

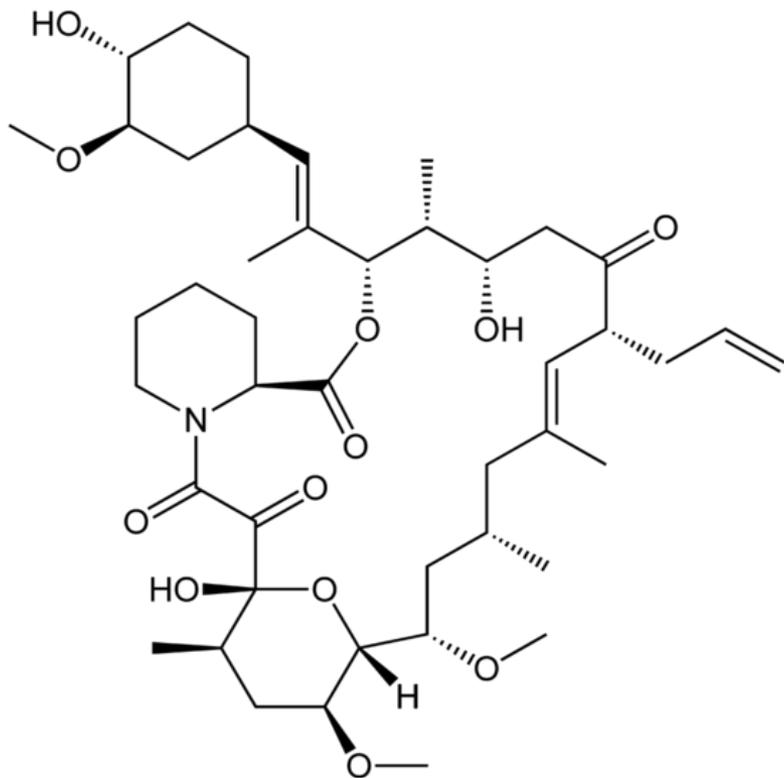
抗生物質には、語尾に「-mycin」(マイシン)がつくものが多い

主要死因別死亡率(人口10万人対)の長期推移(~2011年)



<http://www2.ttcn.ne.jp/honkawa/2080.html>

免疫抑制剤・タクロリムス (FK506)



タクロリムス

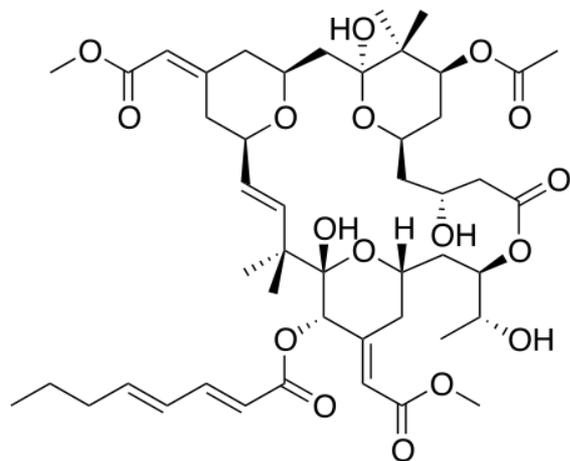
1984年、藤沢薬品(現・アステラス製薬)の研究陣が、筑波山の土壌細菌より発見

免疫抑制作用を持ち、臓器移植の際の拒絶反応を抑えるために用いられる他、各種の自己免疫疾患治療に応用されている

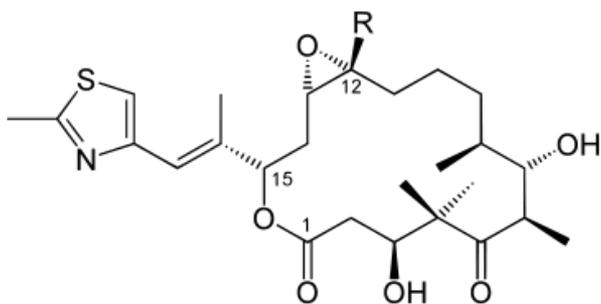
2つのタンパク質と同時に結合するという、ほとんど類例のないメカニズムで効果を著す

有機化学の技術をもって生命現象に切り込む「ケミカルバイオロジー」の先駆けともなった

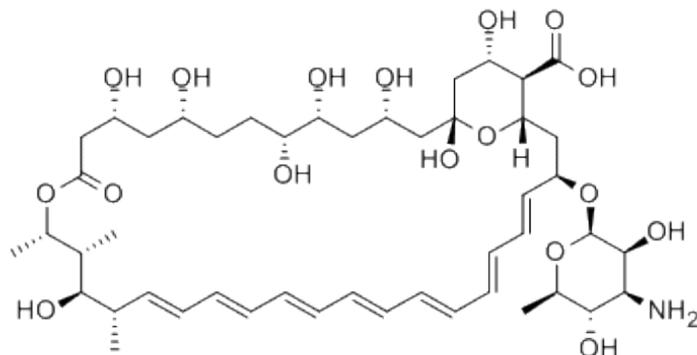
マクロライド



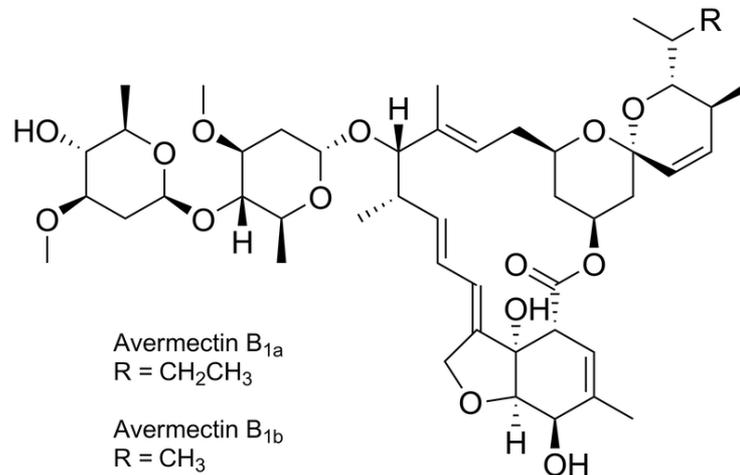
ブリオスタチン(抗がん剤など)



エポチロン(抗がん剤)



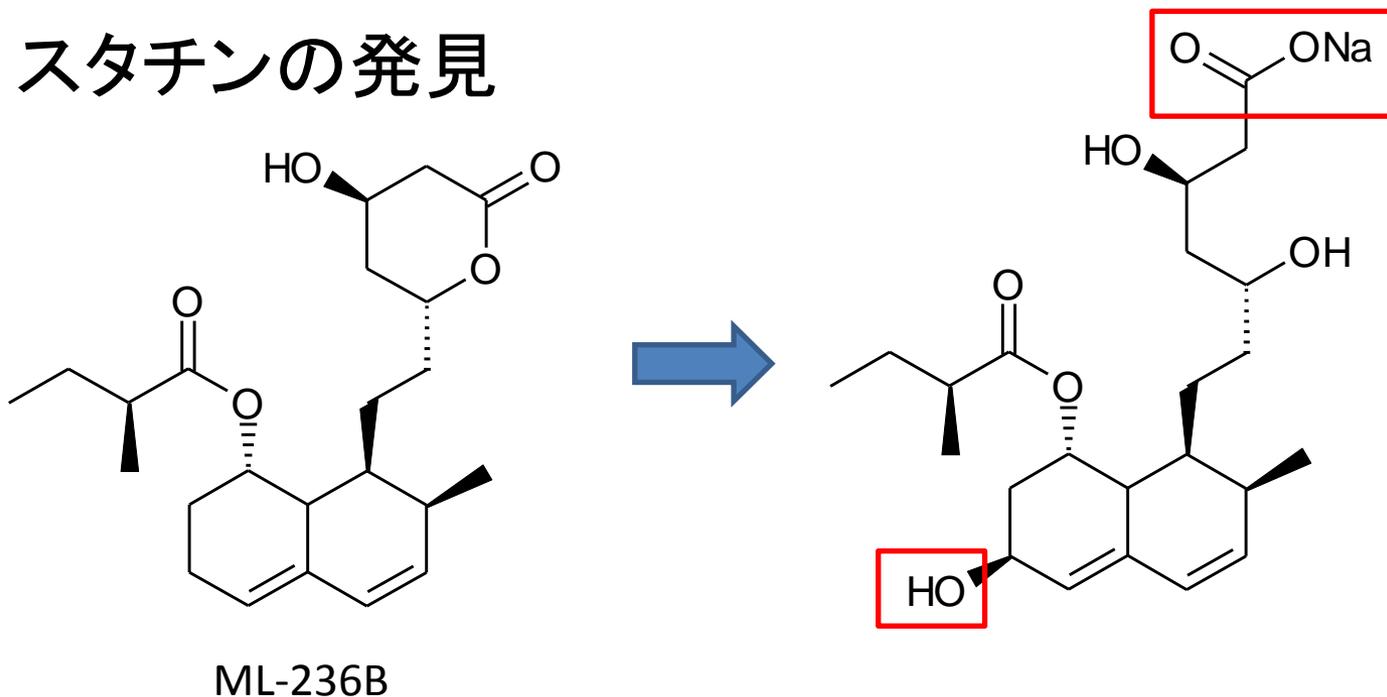
アムホテリシンB(抗生物質)



アベルメクチン(駆虫薬)

大環状ラクトン構造を持つ物質には、強い生理作用を持つものが多い
12員環以上のものを、「マクロライド」と総称する

スタチンの発見

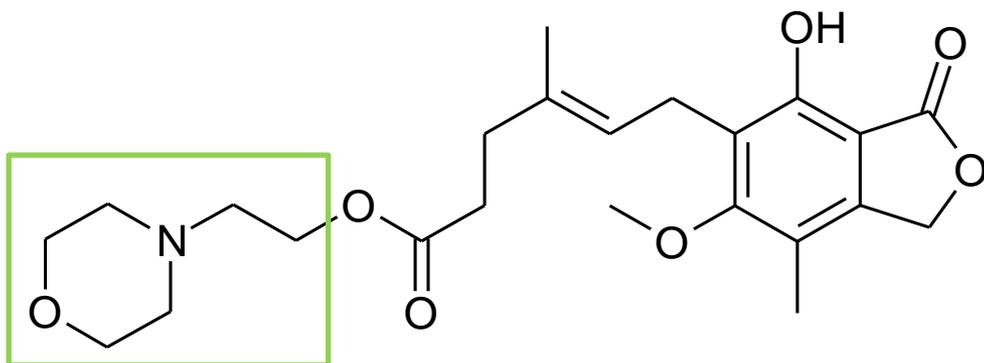


三共(現・第一三共)の遠藤章らによって、コウジカビの一種からHMG-CoA阻害剤ML-236B発見(1973)
水溶性・体内動態改善のために一部構造を改変した「メバロチン」が、コレステロール低下剤として発売
実用化には18年半を要した

遠藤 章博士
(日本国際賞・ラスカー賞など)

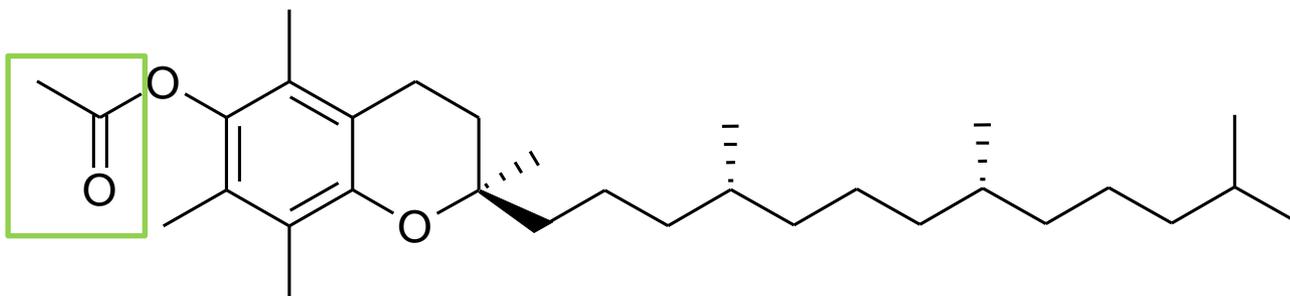
有機合成で天然物を
「改造」する

吸収性・水溶性などの改善



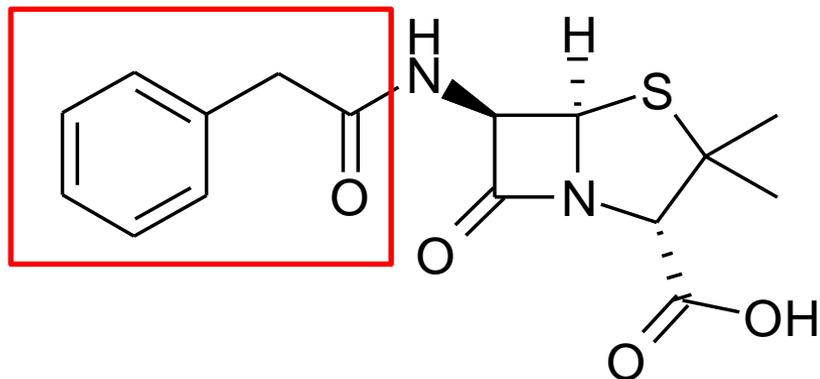
体内には、エステル結合を切断する酵素がたくさんある
これを利用し、適当な置換基を
エステル結合で結合させて
各種性質を改善するアプローチ

ミコフェノール酸モフェチル

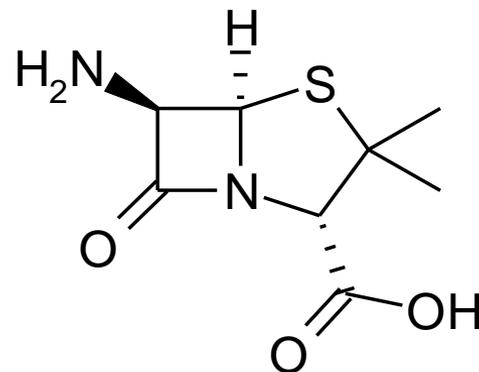
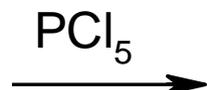


酢酸トコフェロール

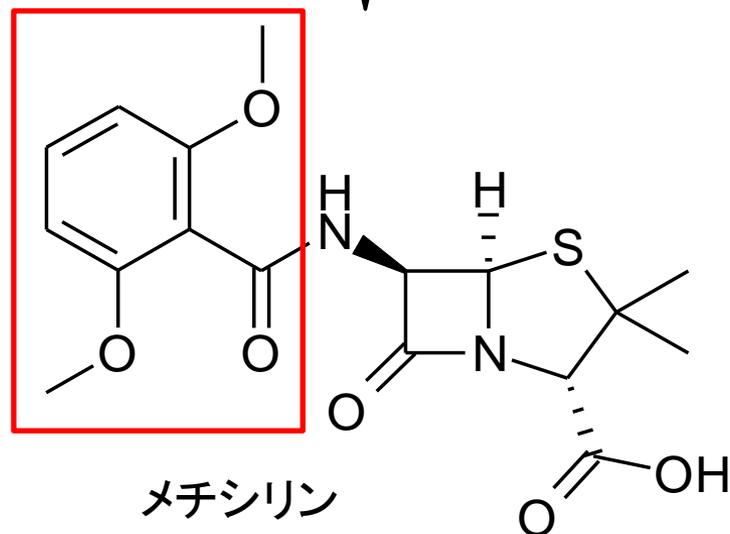
置換基の変換



ペニシリン



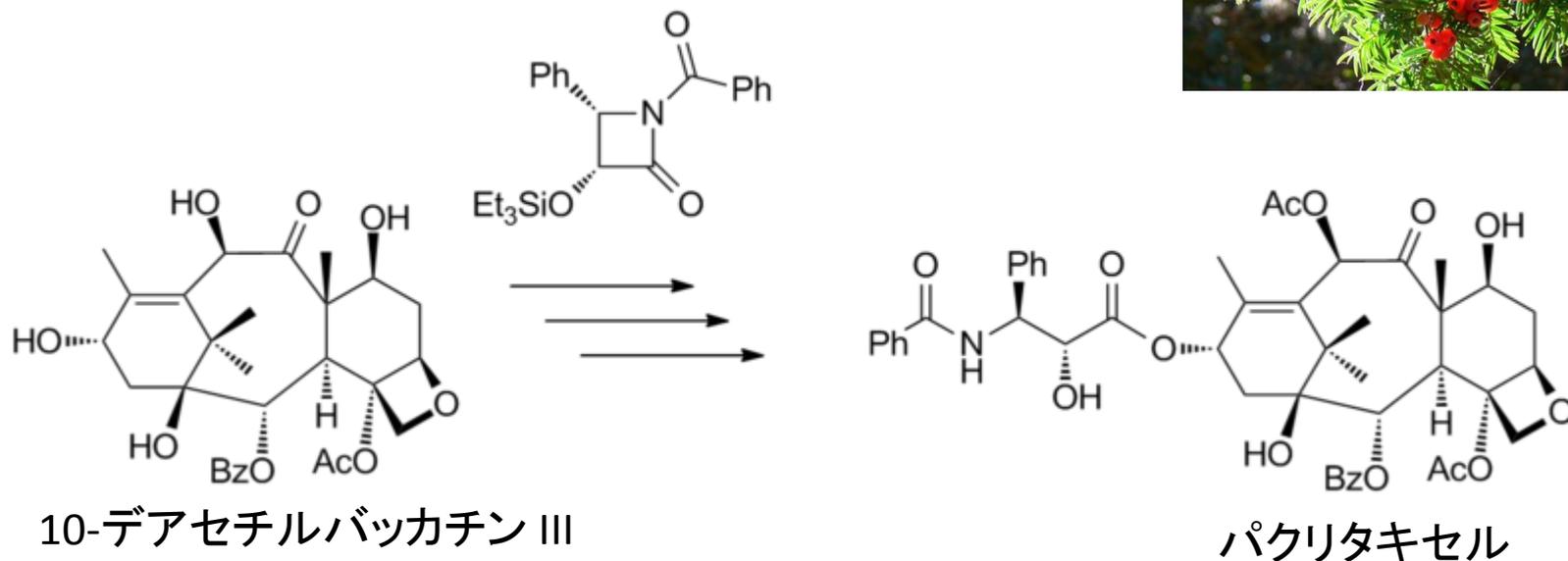
↓
アシル化



メチシリン

ペニシリンの置換基を切断し、人工的に別の置換基を導入することで、有効範囲の広い新たな抗生物質が多数創り出された(半合成)

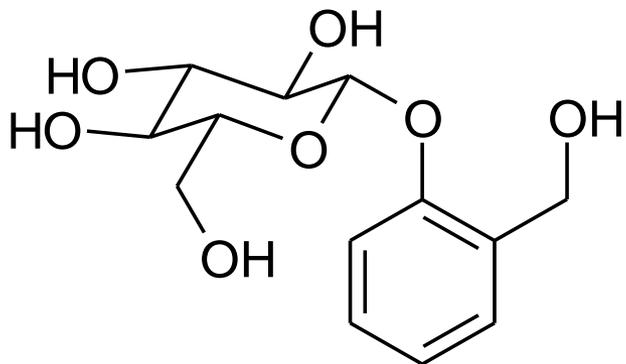
パクリタキセルの半合成による生産



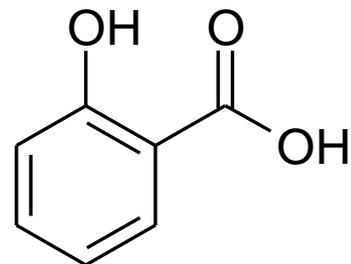
パクリタキセルはセイヨウイチイの樹皮から得られるが、この木は成長が遅く、皮を剥ぐと枯れてしまう
この木の葉にたくさん含まれる10-デアセチルバッカチンIIIを用い、合成的に側鎖を取りつけてやることで、必要量の生産が可能になった

アスピリンはヤナギの木から

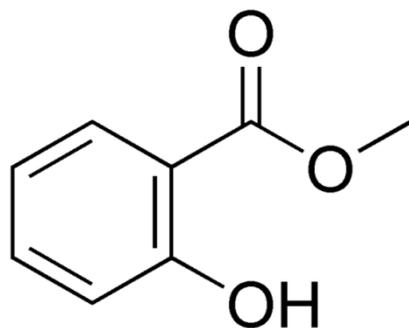
ヤナギの枝は、古来痛み止めとして用いられてきた



サリシン(ヤナギ)



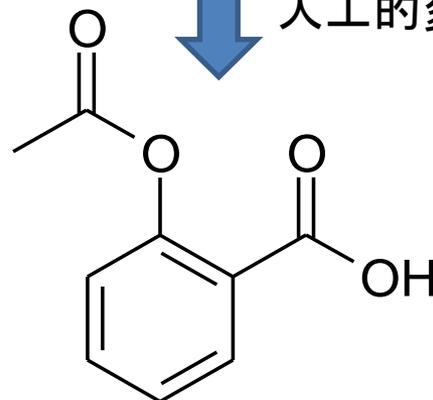
体内ではサリチル酸に変化し、抗炎症作用を著す



サリチル酸メチル
(サロメチール)

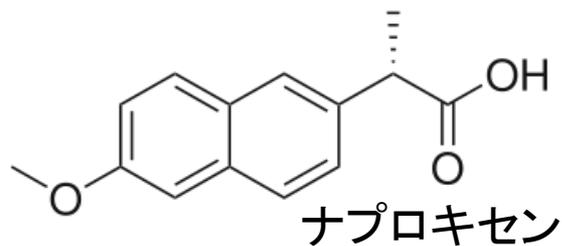
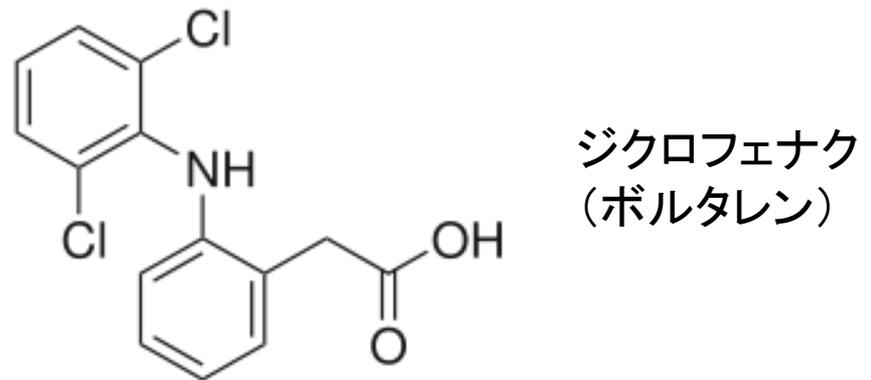
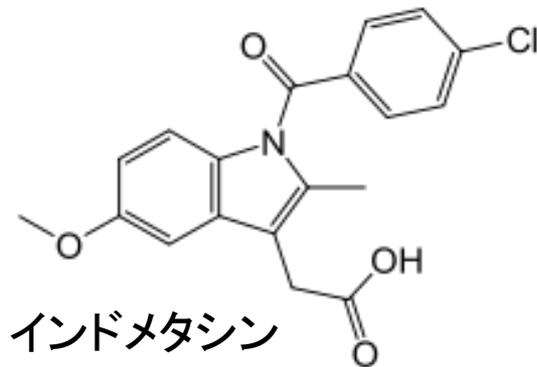
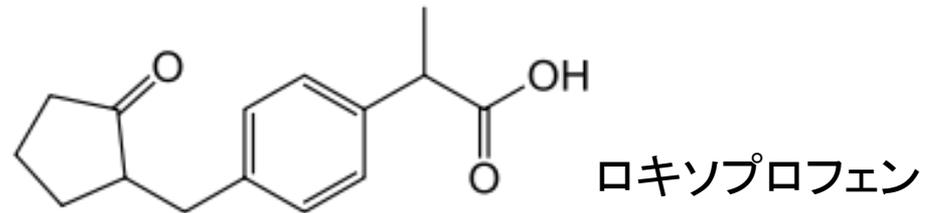
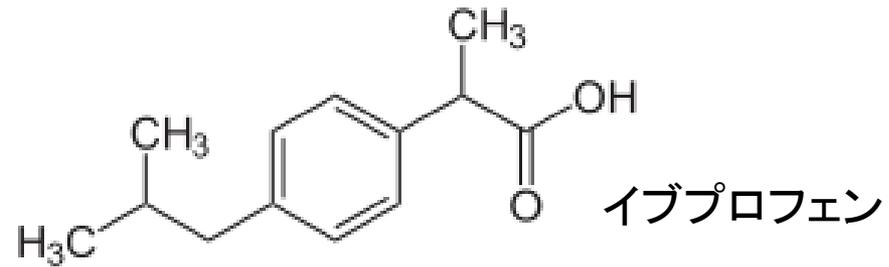
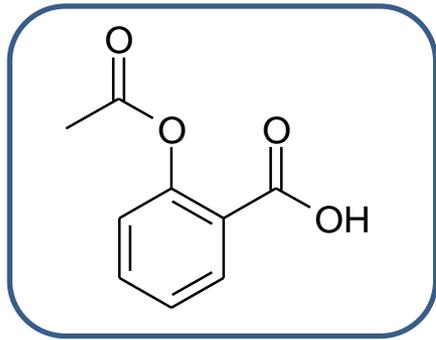


人工的変換



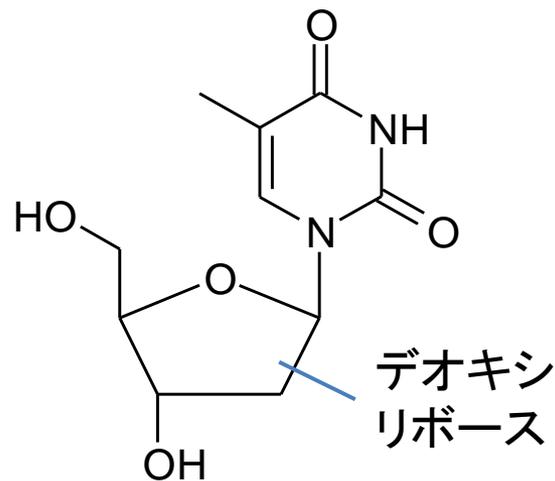
アセチルサリチル酸
(アスピリン)

アスピリンの「進化」

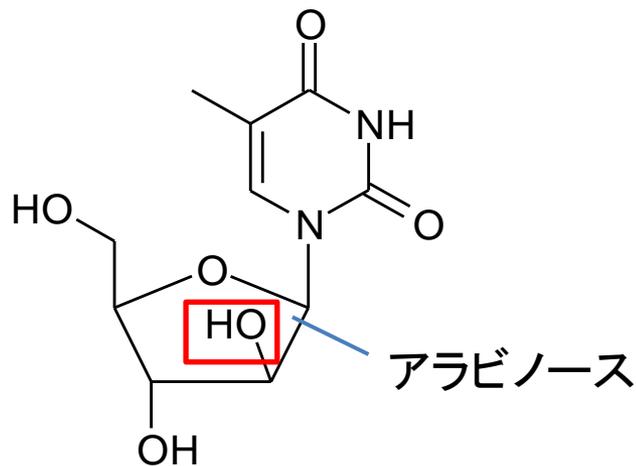


アスピリンの構造を有機合成によって改変し、多くの消炎鎮痛剤が生まれた

天然物からの抗ウイルス剤創製



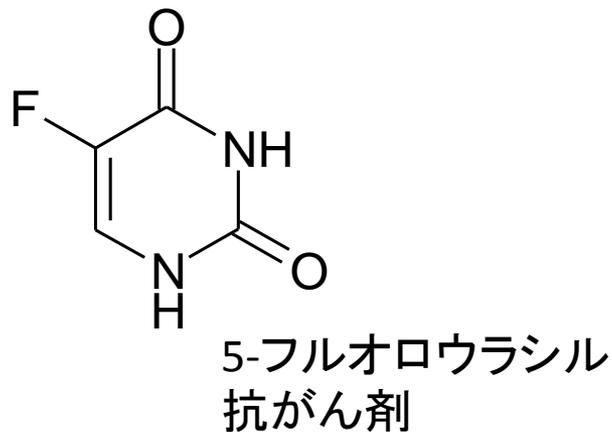
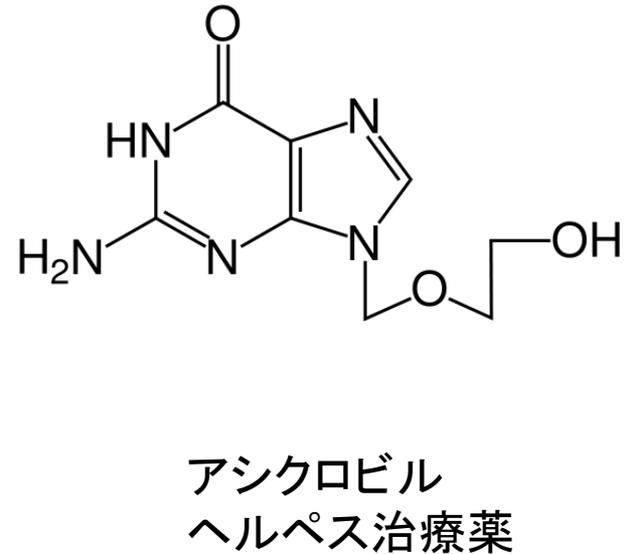
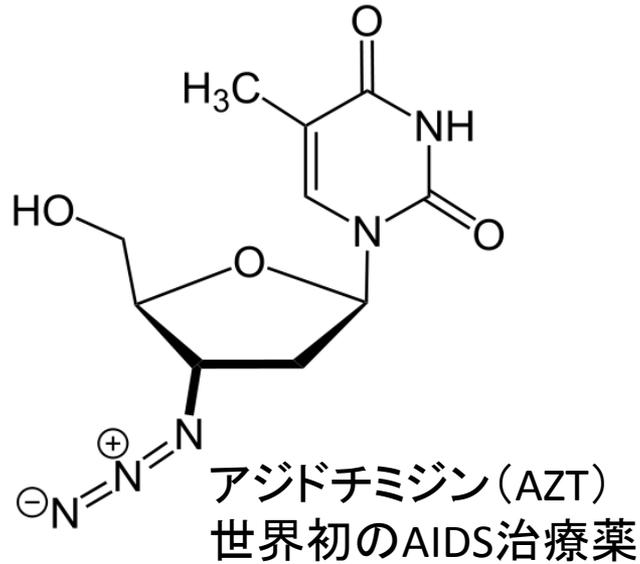
チミジン



スポンゴチミジン

1951年、DNA構成成分であるチミジンによく似たヌクレオシドが海綿から発見され、「スポンゴチミジン」と名づけられる珍しい構造が注目を引き、研究が進む

核酸アナログ医薬

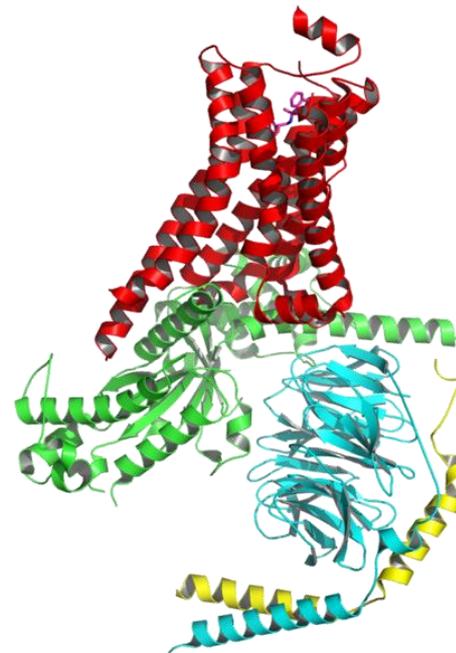
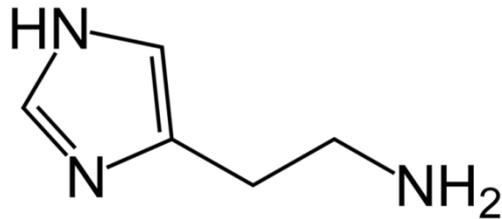


核酸合成の際に、本物のヌクレオシドの代わりに組み込まれ、ストップしてしまう

盛んに核酸合成を行う癌細胞やウイルスの増殖を食い止める

天然物をもとに薬を創る

例:ヒスタミン



ヒスタミン受容体
(GPCRの一種)

重要な体内物質のひとつ。「鍵穴」となるタンパク質(受容体)に結びつくことによって、さまざまな生理作用を引き起こす

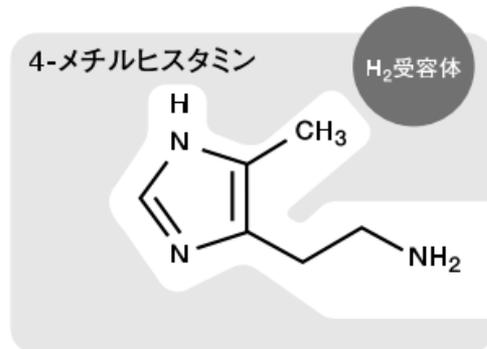
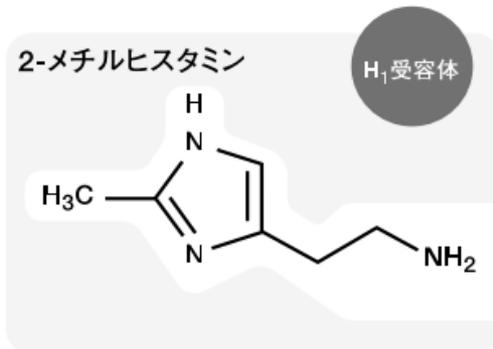
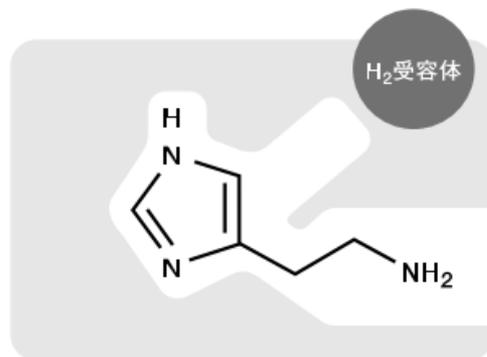
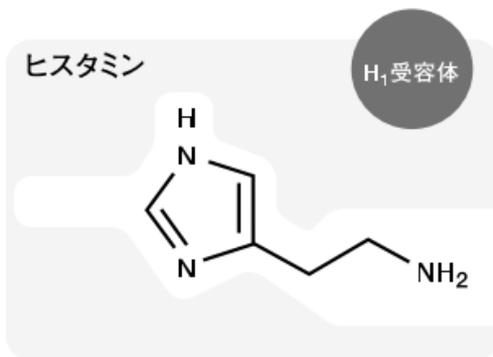
というわけで、ヒスタミンに似た化合物を創り、結合できないよう鍵穴をふさいでしまえば、その作用を妨害できる(拮抗剤)

しかし、ヒスタミンは胃酸を出させる、アレルギーを引き起こすという2つの**全く別の作用**がある。これはなぜ？

受容体のサブタイプ

ヒスタミン受容体には、H₁受容体・H₂受容体と呼ばれる、少し構造が違うものがあることがわかった(※)

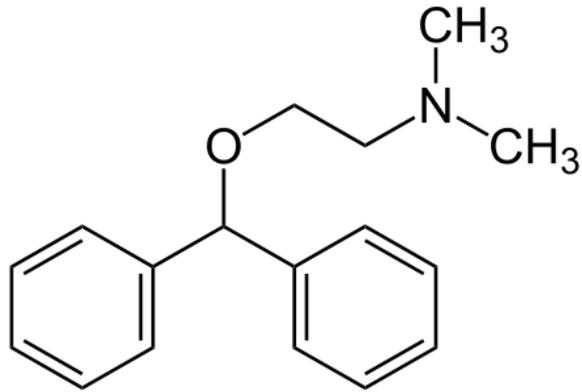
H₁受容体はアレルギー反応に、H₂受容体は胃酸分泌に関わっている。これらを見分けて結合する物質を作ればよい



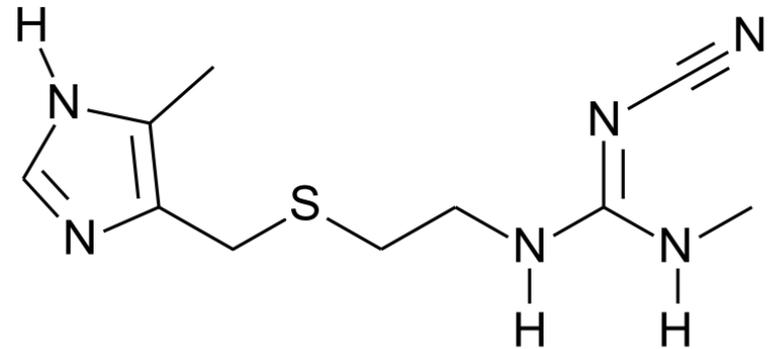
ヒスタミンの構造を適当に変えることで、一方の受容体を選択的に結合する化合物を見つけ出す

※近年では、H₄受容体まで見つかっている

ヒスタミン受容体拮抗薬



H₁受容体拮抗薬
ジフェンヒドラミン
(花粉症の薬)

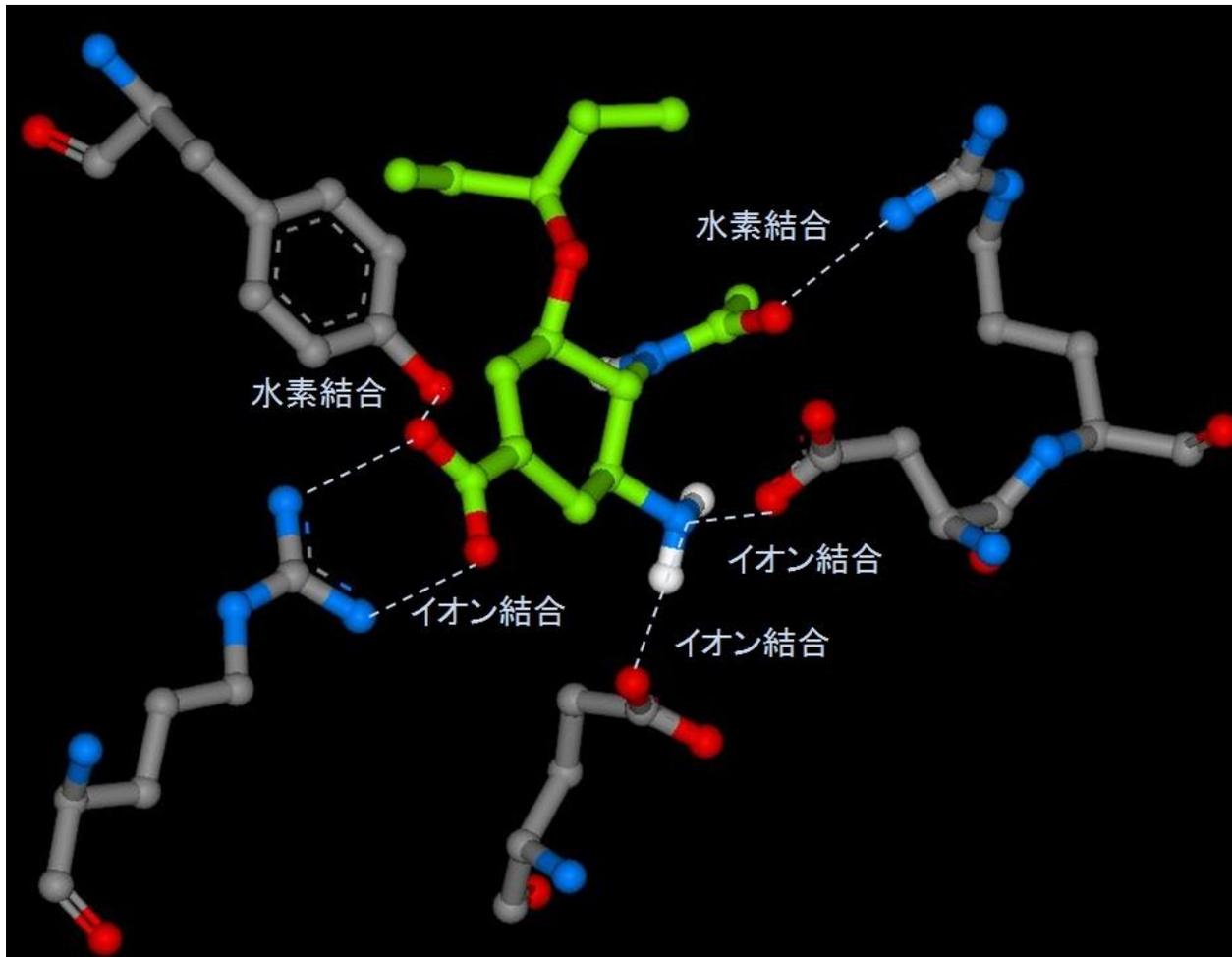


H₂受容体拮抗薬
シメチジン
(胃潰瘍の薬)

ヒスタミンを元に構造変換を進めていった結果
全く違った作用の薬ができあがった

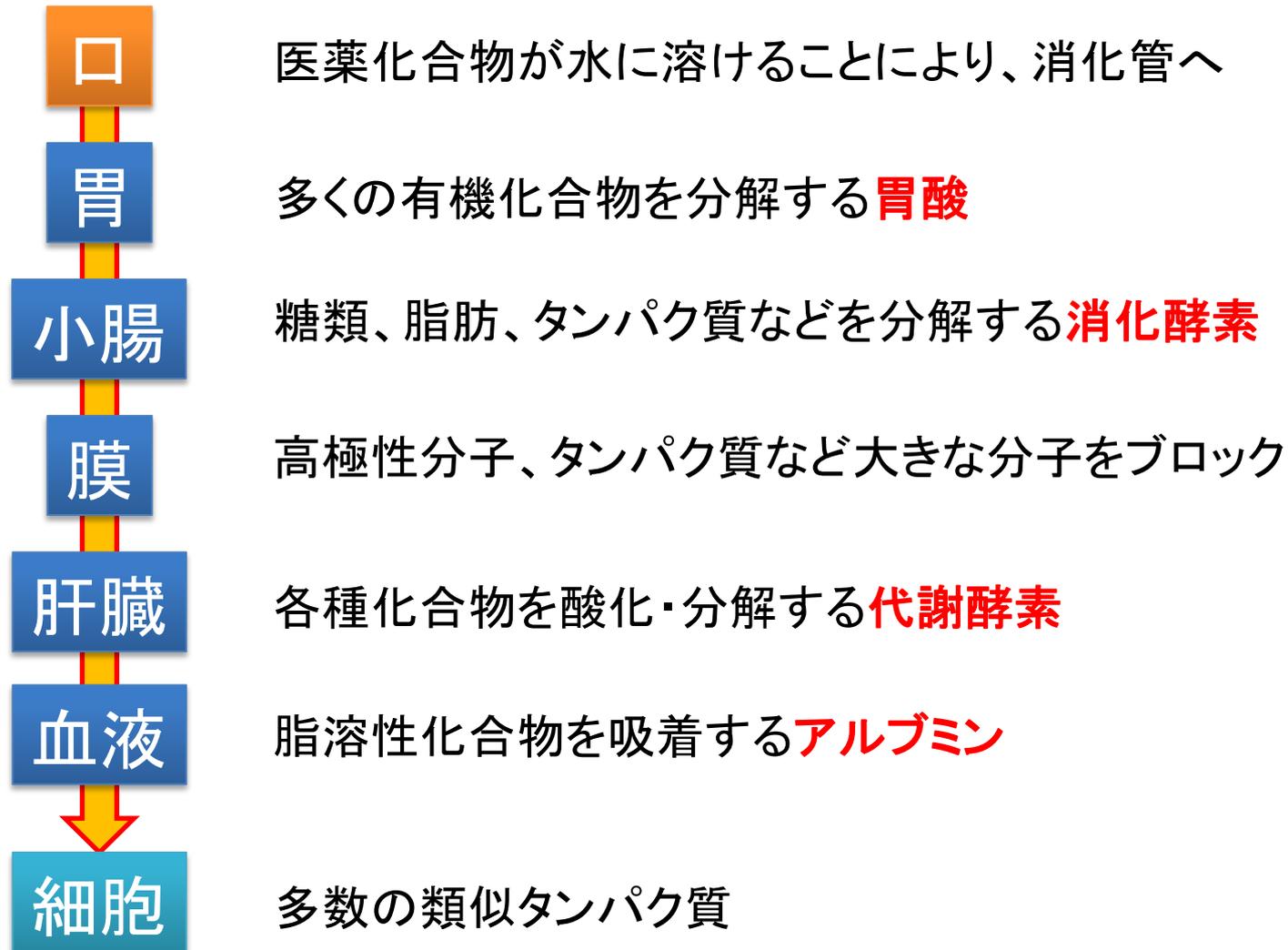
創薬の実際

医薬の第一の要件は、ターゲットタンパク質に対して間違いなく結合すること

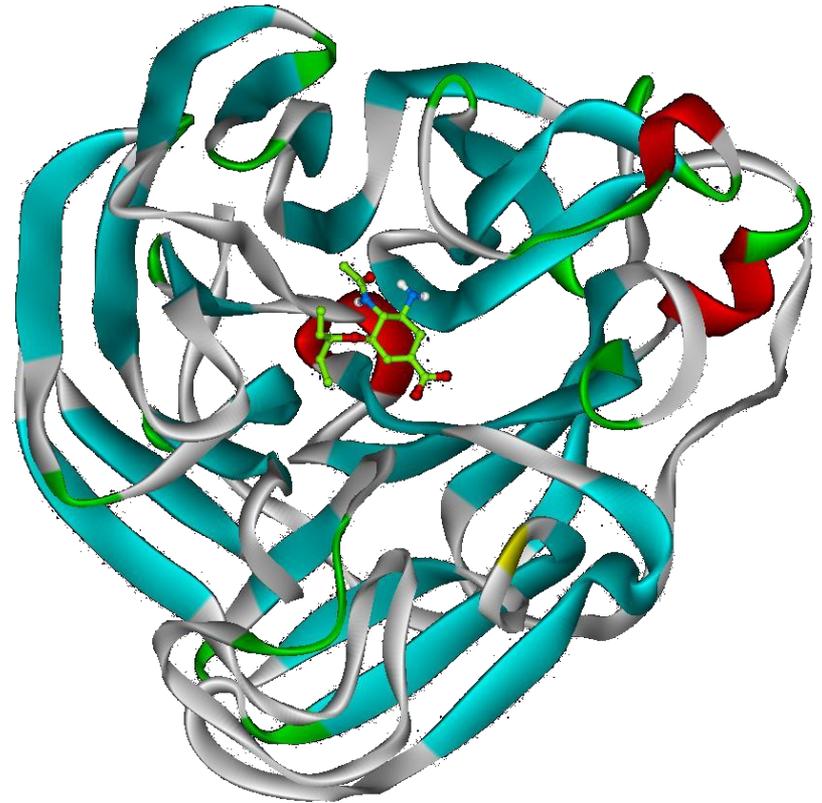
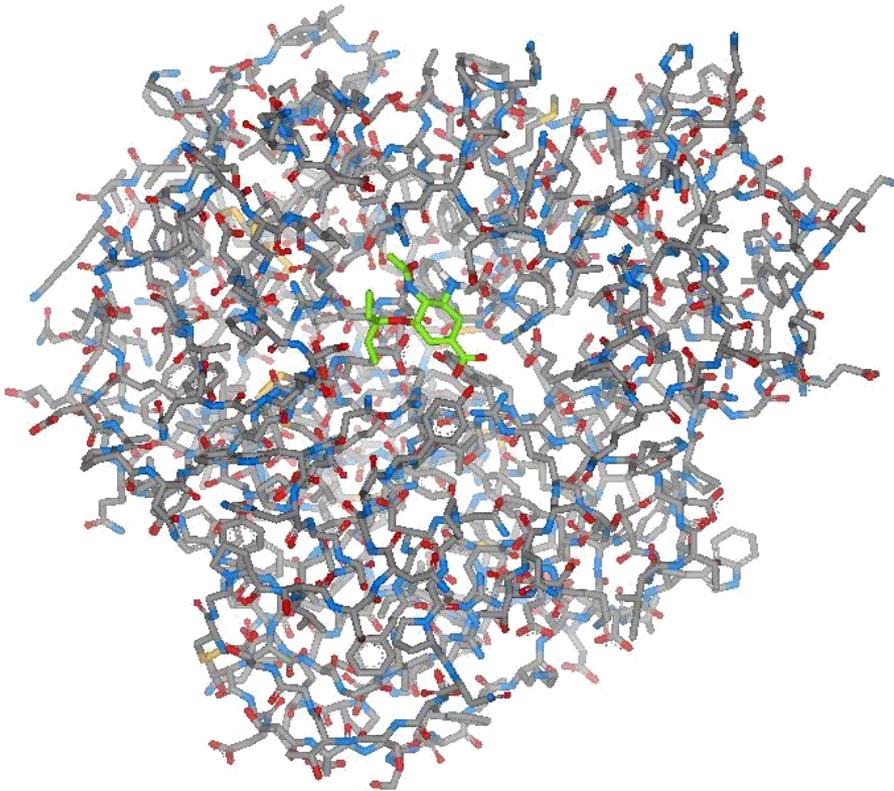


オセルタミビル(タミフル)が、ノイラミニダーゼに結合しているところ

医薬は、ターゲットにたどり着くまでに様々な難関が待ち構えている



医薬分子とタンパク質



医薬分子は大きい方が何かと都合だが、体の監視網を突破する必要があるため、これだけ小さなサイズにならざるを得ない

医薬に求められる条件はそれだけではない

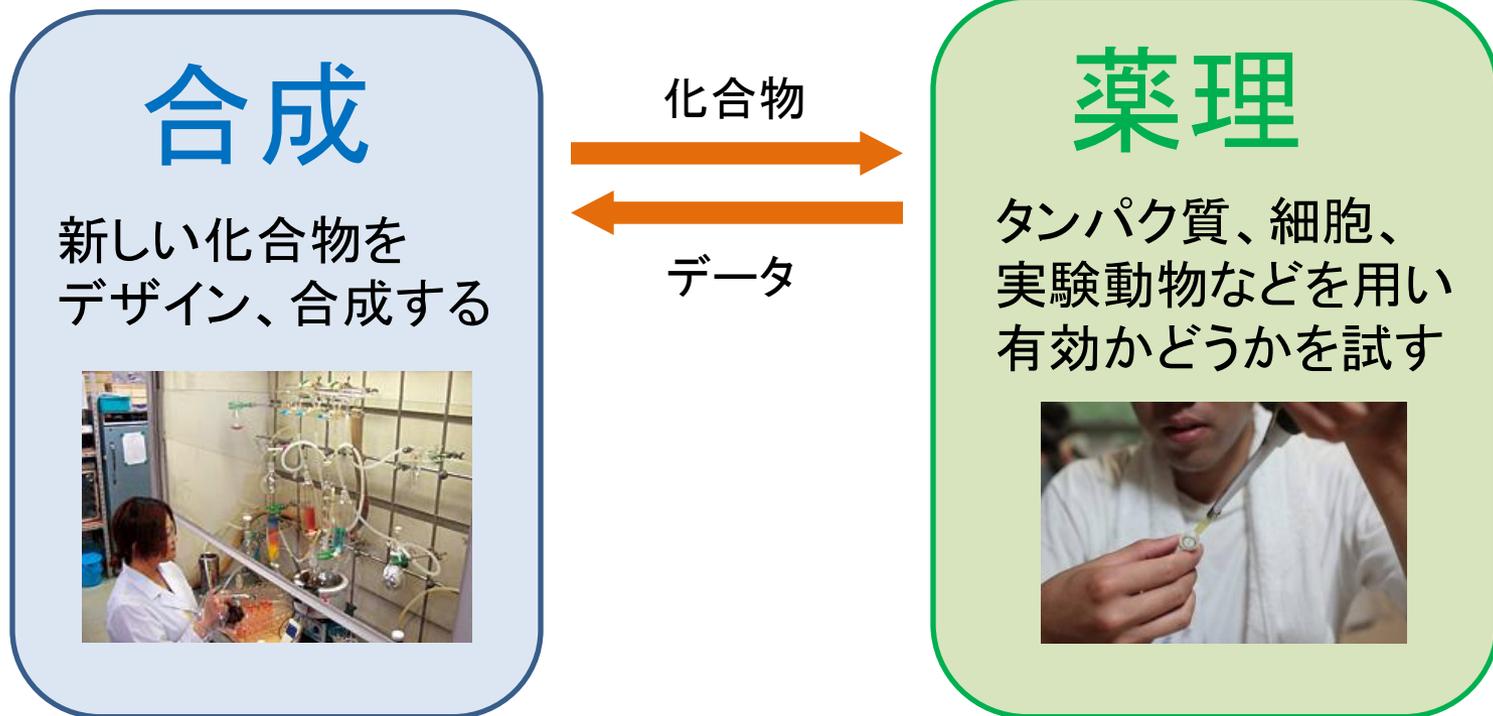
- ・胃液や腸の消化酵素、肝臓の代謝酵素などで分解されてしまわない
（代謝安定性）
- ・腸で吸収され、血流に乗って体内をめぐり、患部に届くこと
（経口吸収性）
- ・体内に蓄積したり、瞬時に排泄されてしまわない
（体内動態）
- ・急性毒性・慢性毒性・発ガン性など各種の毒性が低いこと
（安全性）
- ・他の薬剤の作用を邪魔したり、過剰に強めたりしない
（薬物相互作用）



……もちろん、他企業との競争にも勝たねばならない

合成創薬の実際

合成創薬は、合成部門(化学者)と
薬理部門(生物学者)によるキャッチボール



化合物を作る→有効性を確かめる→構造を少し変えたものを作る→
有効性を確かめる→……とフィードバックを繰り返し、化合物を改良していく

完璧な医薬はない

小分子に望んだ全ての機能を持たせることは不可能

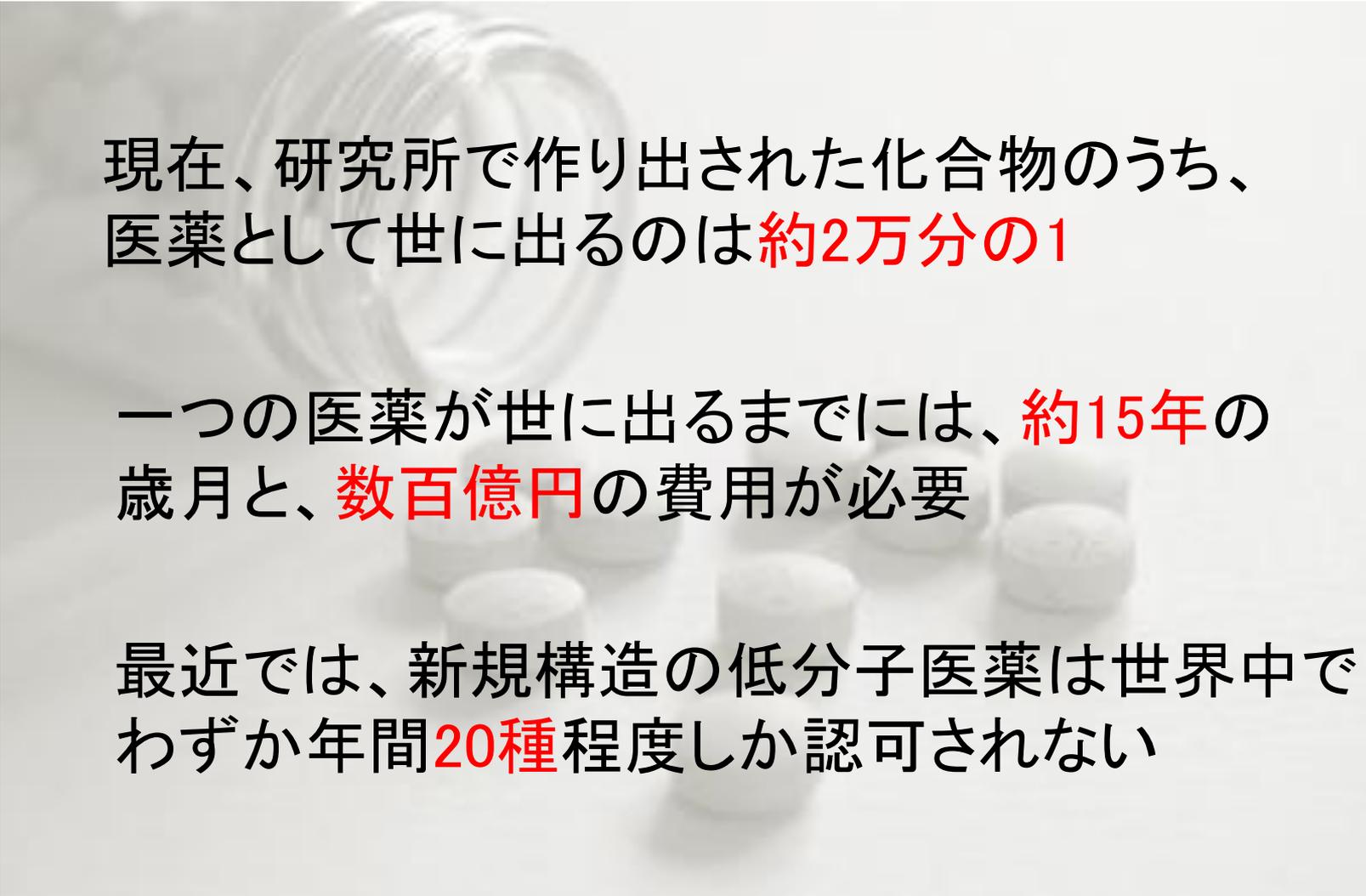
医薬研究は「あちらを立てればこちらが立たず」の繰り返し

副作用も完全な回避は不可能

ベストバランスを求める「**最善の妥協**」こそが創薬の本質



鶴のような「いいとこ取り」の完璧な医薬はできない

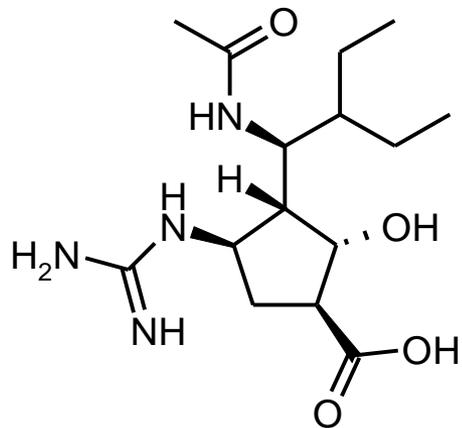


現在、研究所で作り出された化合物のうち、
医薬として世に出るのは**約2万分の1**

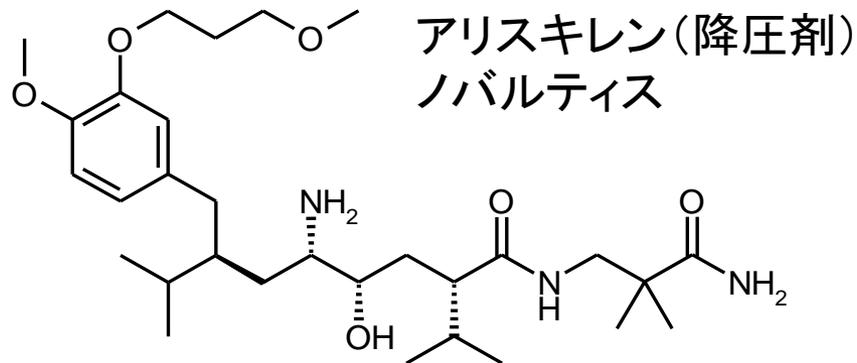
一つの医薬が世に出るまでには、**約15年**の
歳月と、**数百億円**の費用が必要

最近では、新規構造の低分子医薬は世界中で
わずか年間**20種**程度しか認可されない

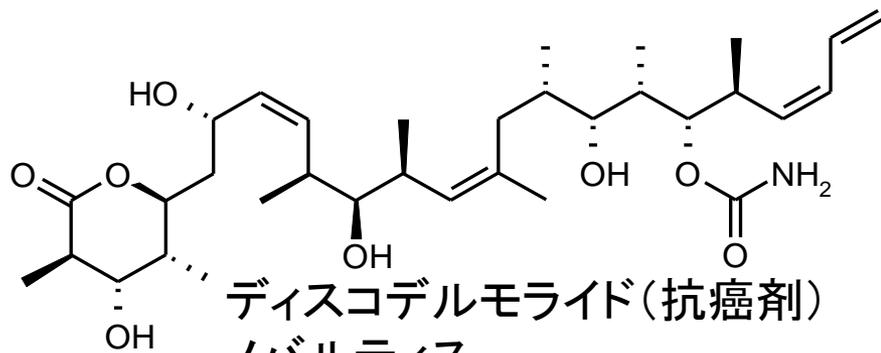
近年臨床試験入りした化合物



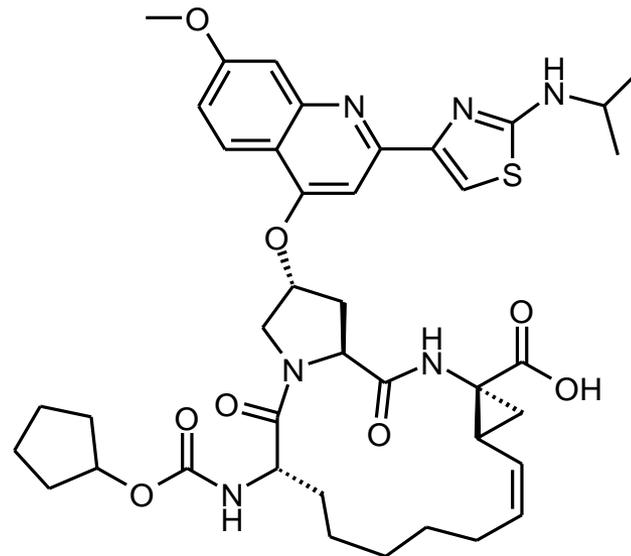
ペラミビル(抗インフルエンザ薬)
バイオクリスト



アリスキレン(降圧剤)
ノバルティス

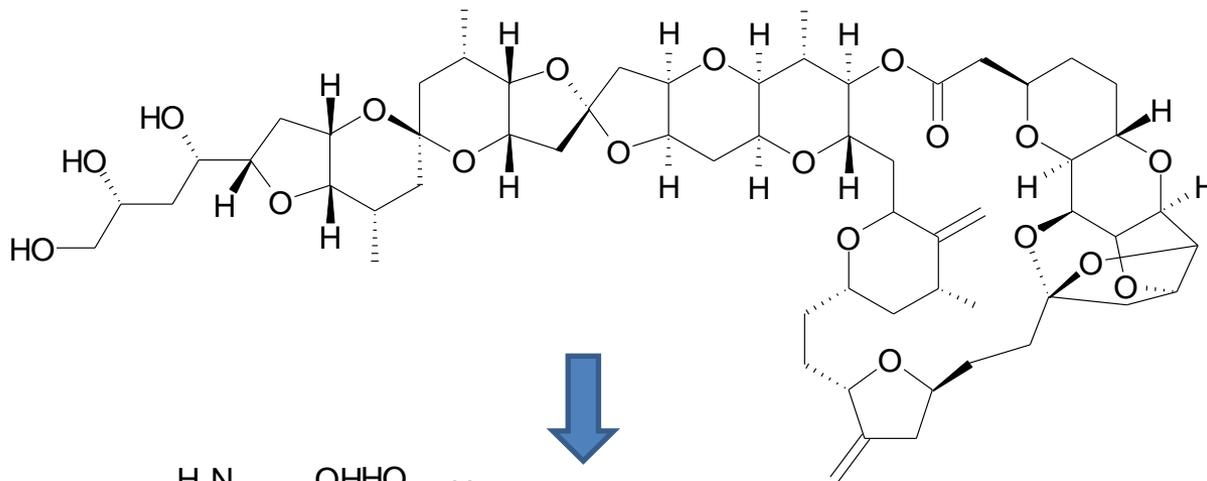


ディスコデルモライド(抗癌剤)
ノバルティス

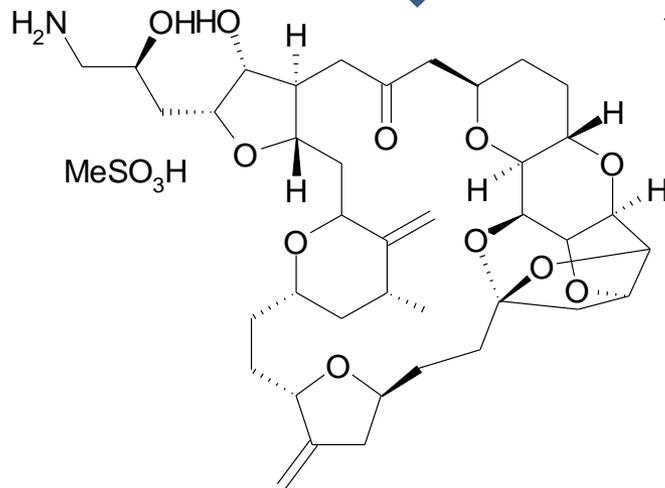


BILN-2061(C型肝炎ウイルス治療薬)
ベーリンガーインゲルハイム

究極の事例・エリブリン



ハリコンドリンB
MW 1110
不斉炭素32個
約160工程にて全合成



エリブリン
MW 730
不斉炭素20個
最長直線工程35工程にて全合成
全収率約1%、年間kg単位で供給

極めて複雑な化合物も、医薬品として実現可能になるまで
有機合成化学は進歩してきた

今回のまとめ

- ・人類は発祥以来、病を癒す成分を探し求め続けてきた動植物・鉱物など、あらゆる資源が探索対象になったそのいくつかは、今も用いられている
- ・20世紀になり、細菌の生産物(二次代謝産物)から医薬を探す手法が発達、歴史を大きく変えた
- ・近年、合成技術との組み合わせで、さらに優れた新薬が生み出されている
- ・現代の医薬は、安全性・体内動態など極めて厳しい基準を満たさねばならず、それに対応するための技術も日進月歩である