



新しくすりへの挑戦

ポストゲノム時代の創薬

ヒトゲノムの塩基配列がすべて精密解読された今日、個々の遺伝子の機能を解明し、生命現象や疾病に関連する遺伝子のパスウェイやネットワークを照らし出すことが次の大きな課題といえます。もし、ヒトの遺伝子の機能がすべて解明され、疾病ごとにその原因となる遺伝子が特定されることになれば、医薬品の研究開発の方法は大きく変化すると考えられます。

医薬品の研究開発を行う上では、病態とその原因となる受容体や酵素との関連を明らかにすることが、創薬に向けた重要な第1段階となります。病態と受容体や酵素との関係が明らかになってはじめて、これら受容体や酵素を創薬ターゲットとして設定することができます。

これまでは、ある病気の人と健康な人を比べて、病気の人に特徴的な症状の変化を見つけ、その一つ一つについてそれが病態の原因かどうかを探るといった手法がとられてきました。その際、仮説を立て、細胞やモデル生物を使って機能の検証を繰り返すというのが一般的なやり方でした。しかし、この研究には膨大な時間と労力が必要です。

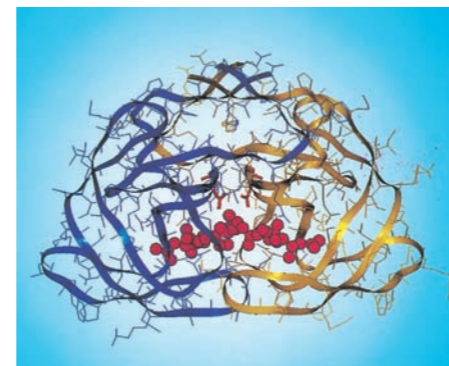
この課題を克服するための手段として、マウスにおいて標的遺伝子をノックアウトして機能喪失させる方法や、細胞あるいはモデル生物においてRNA干渉法によって特定の遺伝子の発現を抑制する取り組みも行われるようになりました。DNAマイクロアレイ技術の台頭によって、今や遺伝子の発現を一度に網羅的に調べて病態との関連を探ることも可能です。

解読されたゲノム情報の解析によって、受容体や酵素の機能が順次想定されれば、

病気に関連する遺伝子がさらに数多く明らかにされてくる可能性があります。つまり、ゲノム情報から個々の遺伝子とその機能を探る研究を通じて、創薬ターゲットとなりうる受容体や酵素が次々と同定されるようになり、上述した創薬の第1段階の方法論が大きく変わることになります。医薬品開発におけるこの新たな研究アプローチを「ゲノム創薬」といいます。

創薬における探索研究の進化

新たに明らかにされた病気と受容体や酵素との関係を踏まえ、その受容体や酵素の機能を亢進する化合物(作動薬)、あるいは逆に機能を抑制する化合物(拮抗薬)を探索するのが、創薬の第2段階です。ここでの主たる目的は、薬剤としての効果が十分強く、かつ問題となる副作用を発現しない化合物を見つけることにあります。効果のある化合物を見つけるための方法として、コンピュータ上で仮定の化合物を設計し、その化合物と受容体や酵素との親和性を計算する方法があります(CADD: Computer Assisted Drug Design)。下図は、その例としてエイズ(AIDS: Acquired Immunity Deficiency Syndrome)のくすりとして期待されているプロテアーゼ阻害剤の1つであるアセチルペプスタチンとHIV(Human Immunodeficiency Virus)プロテアーゼが結合している様子を、コンピュータ上で



HIVプロテアーゼとアセチルペプスタチン(赤丸で表示)複合体X線結晶構造

再現したものです。アセチルペプスタチンがプロテアーゼの活性部位に結合している様子が分かります。

創薬の第2段階では、いかに数多くの化合物を合成して、それらの効果を効率的に調べていくかが重要になります。一つの創薬研究テーマにおいて、通常、何千何万もの化合物が合成され、一つ一つの化合物について効果が調べられます。しかし、研究者が個々の化合物を自分の手で評価していくのでは、効果のある化合物を見つけるだけでも膨大な時間がかかってしまいます。そこで近年、ロボットを使って多くの化合物を短時間にアッセイする方法が取られはじめました。

ロボットを使って化合物の探索をスピードアップする方法として、合成をロボットで自動化して多数の化合物を短時間で得る「コンビナトリアル合成」と、そのようにして得られた多数の化合物の薬理評価を短時間で自動的にこなす「ハイ・スループット・スクリーニング(HTS)」が活用されています。これらにより、1週間に何千何万という化合物の生物活性を評価することが可能になり、短期間で新しくすりの基となる化合物が見つかることが期待されます。

難病への挑戦

エイズやがんに対する効果的な治療法は、依然として確立されていないので、これらを克服するくすりの登場が待たれています。また、高齢化社会が進む中、心疾患や脳卒中など循環器疾患も引き続き増加しています。発症後の治療だけでなく、主要な原因である動脈硬化の予防、治療薬の開発が注目されています。5~6ページで紹介したプラバスタチンのようなHMG-CoA還元酵素阻害剤の他に、トリグリセロールやリポタンパクといった危険因子を低下させる薬剤など、動脈硬化の根本に迫る薬剤の開発が待たれます。

動脈硬化と関係が深く、生活習慣病の中で重要な位置付けにある糖尿病は、インスリンによる治療が中心でしたが、新しい作用機序の薬剤開発が活発に行われています。最終的な課題である合併症(腎症、網膜症、神経障害等)予防に有効な新薬の開発が期待されます。

アルツハイマー病治療薬としてドネペジルを紹介しましたが(6ページ)、高齢化、高ストレス社会において精神疾患(統合失調症等)に対する治療薬の開発も大きな課題です。対症療法以外にも原因療法を目指した試みが地道に行われています。

テーラーメイド医療

ヒトゲノムの研究が進めば、その人の特性が遺伝子レベルで理解できるようになると考えられています。例えば、お酒の強い人と弱い人の差は、アルコールを代謝する酵素を発現する遺伝子の塩基配列が1か所だけ違うことによることが分っています。こ

のように、わずか1つの塩基の違いによって、代謝酵素の活性が大きく変わることがあります。ゲノム上の塩基配列の中で、人種や個人(例えば健康な人と病気の人)の間で1つの塩基が異なっていることを一塩基多型(SNPs:スニップス)と呼んでいます。

SNPsを明らかにしていくことにより、病気の人と健康な人の違い、病気のなりやすさや病気の悪化のしやすさ、あるいはくすりに対する応答性(例えば代謝)の違いなどが、遺伝子レベルで明らかになると考えられています。例えば、ある患者で一塩基多型によりくすりを代謝する酵素の活性が低い場合、そのくすりがなかなか体内から消失しないため、思わぬ副作用が出てしまうこともあります。したがって、患者一人一人の酵素の活性を明らかにすれば、患者に最適なくすりや投与量の選択が可能になります。すなわち、SNPsの研究が進んで個人の遺伝子を詳細に検査することにより、病気に対する効果的な予防や治療ができるようになると考えられ、患者の個人的体質に合わせたテーラーメイド医療が現実のものとなると期待されます。

