

随 想

ゲノム創薬

佐々木 教祐

人が病気になった時、どんな草木石骨などを煎じて飲めば効果があるのかを伝承薬として伝えてきました。また人間と同じような症状を示す動物にいろいろなものを与えて効くものを探しました。このように副作用のない効果のあるものを薬として使ってきました。

科学が発達するとなぜ効くのかという研究もなされるようになりました。昔から解熱鎮痛剤として使われているアスピリンは柳の木から抽出されたもので、現在でも最もよく使われる抗炎症鎮痛薬の一つです。このアスピリンの作用は主としてプロスタグランジン合成酵素を阻害することで発熱炎症を起こすプロスタグランジン E₂ の生成を抑えることが分かりました。つまり薬がなぜ効くのが分子レベルで明らかになったわけです。

ゲノムとは遺伝情報の総称として使われていますが、遺伝子から作られるタンパク質が人間の命を支えており、タンパク質はその形や構造によって大体の機能が決まります。ですからタンパク質の機能と形・構造の関係が解明できればそれにあわせて薬を効率よく創ることが出来ます。従来の創薬は運任せという面が強かったのですが、病気に関係するタンパク質の構造や機能から薬をデザインすれば開発ターゲットを絞ることができ開発期間や費用を押さえることが出来ます。ヒトゲノムが解読された現在においては、病気と関連する遺伝子を特定しその遺伝子をコントロールする薬の開発をする「ゲノム創薬」とよばれる薬の開発手法が時代の流れといえます。

現在の創薬では病気に関与するタンパク質の立体構造を解明し、その立体的な形によくフィットする化学物質をデザインすることにより新薬を開発する方法が当たり前になっています。このためにはタンパク質の立体構造を決定することが必須になっています。平成14年1月に日本学術振興会の「未来開拓学術研究推進事業」として筑波の高エネルギー加速器研究機構の坂部知平名誉教授を中心に我々が5年をかけて開発を行ってきた「生体高分子結晶自動データ収集システム」の完成報告会が行われました。シンクロトロン放射光を使って、このシステムでデータ測定をすることによりゲノム創薬に欠かせないタンパク質およびその複合体の立体構造解析を高速高精度で知ることができるようにな

ります。

2000年6月にヒトのゲノム解読がほぼ終わり、2001年2月には国際ヒトゲノムプロジェクトとセセラ社がヒトの遺伝子数が当初推定の半分以下、3万~4万程度であることを公表しました。病気の診断・治療技術の研究開発には関連タンパク質の解析が重要であることから、遺伝子が作り出すタンパク質の機能解明に各製薬企業の関心が集まっています。従来の創薬では病気に関係する標的分子の構造と機能を解明できない状況での試行錯誤という手探りの研究でした。ゲノム創薬では、病気の発症等に関与する標的分子の立体構造と機能の相関関係を探査し、その解析情報を活用した薬剤の設計が可能になります。このような創薬から、より高活性かつ高選択で副作用の少ない新薬の探索が期待されています。

タンパク質の構造を基にした新薬開発例として、HIVプロテアーゼ阻害薬があります。アメリカでは働き盛りのエイズによる死亡が増加し続けたため、エイズ治療薬の開発を国家の威信をかけて進めてきました。そしてこのHIVプロテアーゼ阻害薬の開発により劇的にエイズによる死亡を減少させることができました。現在使われている抗エイズ薬は、HIV遺伝子の複製を阻害する「逆転写酵素阻害剤」と細胞に侵入したウイルスの成熟を抑制する「プロテアーゼ阻害剤」の2種類があります。最近、米国で臨床試験が進められている「インテグラーゼ阻害剤」は、ウイルス増殖を抑制する新しい作用メカニズムとして注目されています。

もう一つの例として、日本ロシュから発売された乳がん治療薬「ハーセプチン」があります。乳がんの中には患者のがん細胞表面に、ある種のたんぱく質が多量に作られるタイプがあります。全乳がん患者の20%ほどにみられ、ジェネンテック社は、このタンパク質に対する抗体を作り、その遺伝子を合成し、抗体を大量生産しました。これがハーセプチンです。問題のたんぱく質に取り付き、その働きを抑えます。そのため、がん細胞は増殖できなくなり、免疫細胞の攻撃にも弱くなります。従来の抗がん剤と併用した臨床試験では、このタイプの乳がん患者のうち悪性度の高い人の生存期間が平均45%延びたと言うことです。

今世界の製薬業界では、ゲノム新薬の開発競争が繰り広げられていますが、年間10億ドルの研究開発費が必要だというこの競争に果たして日本企業は勝ち残っていけるのでしょうか。

(名古屋大学教授・大学院環境学研究科)