



新薬の創製—過去, 現在, 未来—

佐々木 喜 男*

編集委員会から“夢はバラ色”のコラムになにか書くようにとのご依頼を受けました。今日は“バラ色の夢”をみるのが如何に大変なことか、また年月を必要とするか、その他筆者なりに考えていることを書いてみたいと思います。

さて最近医薬品についての国民一般の関心がかなり高くなっているように思います。生活に直接関係したところでは保健診療に使われる薬価基準の切下げ、そのほか製薬企業の激しい販売合戦、新薬の開発をめぐる競争と巨額の投資など、ことあるごとに新聞記事の話題になっております。

元来医薬品の果すべき使命は人類にとって避けることのできない悩みの一つである病気を克服し、健康な生活を維持するところにあります。古代から草根木皮が使用されており、これらは今日においても漢方薬として広く普及していることは各位がよく周知しておられるところです。しかしこのことは人類がその知的活動の結果生み出したものと考えより、むしろ自然が人類に与えた恩恵であるとする、そこには人類の側にはどことなく受動的な面が残っているように思います。

近代科学の側からは、医薬品を化学物質とみなし、薬効即ち生理活性を因果関係、普遍性、必然性などのなかで把握し解明しようとする積極的な姿勢または方向づけを生み出していますが、これはとりも直さず人類の知的活動そのものの姿でもあります。

さて近代科学の誕生、創設期というものに無縁に近い状態におかれていた我が国では、明治維新後はじめて我々の先輩が当時の先進国から近代科学の基礎概念あるいは方法論の導入を開

始し、その後我が国は近代国家への道を一路邁進することになります。しかしよく考えてみると、当時の欧米では近代科学あるいは技術の基礎を支える微積分学、力学、電磁気学、熱力学等、現在の高校、大学の主要教科の内容を占めるものがいずれも完成期あるいは最盛期にあり、さらに近代化へのあけぼのを目指していた時代にあったといえます。そして明治の先輩達は欧米との格差を縮めることに全力をあげ、これは又国家の政策でもあったわけですが、その後の我が国の学術研究の動向がこの流れに沿ったものになったのは無理もないところであったといえます。すかしここでもう一度考えておかねばならぬ点がありそうです。それは当時の諸先輩といえども先進国における歴史的発展の成果あるいは産物を導入することはできたかも知れませんが、それらをもたらししたところの歴史的な過程までも移植、導入することはできなかったであろうということです。物事には歴史的現実というものがあります。数学、物理学、化学、生物学等の教科書に至極あっさり当たり前のよう記載されている事柄がどのようにしてもたらされたか、どのような意味を持たされているのか、考えてみれば興味尽きないものを覚えます。

かつて英国のサッチャー首相が来日の折、高坂正堯氏らを交えたテレビ対談で“日本を視察してなにか新しいものがありましたか”との問いに“なにもありませんでした”と答えた言葉にはなにか根本的な問題を我々に投げかけているように思います。

さて話を医薬品にもどしますと、現在の一般的な見方では、医薬品を薬効をもつ化学物質であるとみなし、その薬効を医薬品分子と生体との弱い相互作用の結果もたらされるものとして取扱っております。ここに弱い相互作用という

*佐々木喜男 (Yoshio SASAKI). 大阪大学, 薬学部製薬化学科, 教授, 薬学博士, 薬品分析化学

のは薬効発現後の医薬品がその分子構造に深刻な変化を受けない状態で排泄されることからもうなずけることです。しかし薬効発現に至る過程には、吸収、輸送、受容体との会合錯体形成といった諸段階にわたる化学平衡若しくは反応を含んでおり、それら各段階を解析し得たとしても全体の流れをみれば熱力学的開放系あるいは非平衡系を扱うことになります。もし薬効発現の最重要段階が受容体との会合錯体形成にあると仮定し、会合部位を特定し得たとしても、非平衡の条件下で会合に伴う熱力学的諸量を実験的に決定することは困難なことであり、又これらの情報を欠くと定量的な論議ができなくなります。したがって現時点では、既知の医薬品とその化学構造が類似したもの、即ち類似の薬効が期待される類似薬が出現するものも止むを得ないことと思われれます。

このように考えてくると、新薬を創製し“バラ色の夢”を期待するには、生理活性分子と受容体間に働く弱い相互作用の内容について十分検討を行い、種々の寄与項の相対的な重みを解明することが必要になると思われれます。

この方向づけに対し有効な役割を果す可能性のある手段が二種類あります。一つは量子化学的手法であり、もう一つは統計熱力学的手法でありましょう。前者は現状では強い相互作用系を非経験的にかなり正確に把握することが可能ですが、ここに取扱われるのはエンタルピーが主体になります。これに反しよわい相互作用系ではむしろエントロピーが主役をつとめることが多いようです。我々は物性を支配する概念の一つに“isoelectric structure”（等電子構造）というのがあり、これに対し生理活性については“isostericism”（等立体構造型）があることを知っております。前者は最外殻の電子構造によって化学的性質が類似することで、エンタルピーに結びつきますし、後者はエントロピーにおける類似性との結びつきを意味します。このように考えてみると量子化学と非平衡を扱う統計熱力学が今後有望な手法であり得そうに思わ

れます。しかしこの二方面からのアプローチが即、新薬の創製につながることは確言できません。恐らく世の常として一工夫も二工夫も必要でしょう。現状ではある程度の薬効をもつ化合物の分子構造に修飾を加え、より高度の薬効を期待することは可能になっています。しかし非経験的に化学構造（立体構造をふくめて）を与えて薬効を予測すること、又はその逆を期待すること、即ち理想の姿であるところの経験的な認識の範囲をこえて新薬を創製することが正に“バラ色の夢”そのものですが、この目標に至る階段を昇ることは可成りきびしいものがあります。しかしその目標に到達するのはそう遠い将来でもなさそうで、楽観的にすぎるのはよくないが、悲観的になる必要はなさそうに思います。

最近がん制圧の運動がアメリカ合衆国や我が国で大きく取り上げられ、このため多額の投資が行われております。誠に結構なことで特に現実的な当面の問題の解決には必要かつ観迎すべき方策にちがいありませんが、資金、資材、エネルギー等を使えば使う程“バラ色の夢”の現実化が近づくというものでもないことは、人類の文化あるいは福祉に重大な影響を与えた概念、発明あるいは発見の誕生、過程とかそれらの波及効果をみるときよくわかることです。

即ち新薬の創製には薬効発現のための因果関係の統一的な解釈、名実兼備した医薬品設計学の確立がないかぎり現状がつづくことでしょう。このように考えてきますと新薬の創製あるいは開発といったことは、本来直接的には関係がうすいと思われる分野の概念あるいは方法論等の参加なしには前進できないということに気がつきます。このことはどの学問の分野にも見られることであって、進歩発展のための必須条件であります。このためには我々自身のなかに異質的な考え方に対する柔軟性、あるいは自由度といったものが一層要求されると思います。