

創薬とノーベル賞



随 筆

植 田 育 男*

The Nobel prize and SOUYAKU

Key Words : penicillin, antipsychotic, biotechnology, histamine

1. はじめに

私は昭和39年(1964年)3月に大阪大学大学院理学研究科有機化学専攻修士課程を修了し、同年4月から藤沢薬品工業株式会社中央研究所化学部の研究員として採用された。入社後、22年6ヶ月間、有機合成化学を基礎として創薬研究に従事した。昭和61年(1986年)10月から大阪大学産業科学研究所有機合成医薬品研究部門を担当する事になった。この間16年6ヶ月を、創薬研究と学生の教育に専念した。平成15年(2003年)3月に定年退官した。39年間に亘る創薬研究の中で、創薬に成功した例は多くは企業での研究であった。企業研究では、その成果は常に企業の利潤の極大化に結び付けられるようにプログラムされているため、基礎研究に類する成果はなかなか得られなかった。寧ろ他者の基礎研究を利用するケースが多かった。私に関係した創薬研究の成果を織り交ぜながら、創薬研究におけるノーベル賞の効用を概観してみたい。

2. β -ラクタム抗生物質：ペニシリンG及びセファロスポリンC

1929年に、A. フレミング(1945年ノーベル賞生理学医学賞受賞)らによりペニシリンGが発見され、種々の伝染病の治療が可能になった。この発見から約20年後、1948年に、G. ブロッツは *Cephalospori*

umn の一菌株が抗生物質を生産することを発見した。1955年に、G.G.F. ニュートンとE.P. アブラハムにより、この抗生物質はセファロスポリンCと同定された。セファロスポリンCの発見はペニシリンGのそれに比べて、勝るとも劣らぬものであった。ペニシリンGは化学物質として不安定(特に熱、酸、アルカリに対して)であったが、セファロスポリンCはペニシリンGに比べ著しく安定であったため、化学的及び生物学的研究を容易にした。今までに、優れた治療効果を有するペニシリン誘導体と共に、多くのセファロスポリン誘導体が創出されている。

ペニシリンGの発見から40年後、1969年に、R.B. モリンらはペニシリンG-S-オキシドは無水酢酸中、酸との反応(プメラール反応)で、セファロスポリン誘導体に変換される事を見出した。この発見は経口セファロスポリン誘導体(セファレキシンの)の創出に結びついた。石丸寿保先生(大阪大学名誉教授)はペニシリンGの骨格変換反応を手がけ、大きな成果を上げた。この反応行程の工業化にも成功し、この技術はセファレキシンの製造法として企業に譲渡された。これにより多額の特許料が国庫に納められたと聞いている。

私は昭和56年(1981年)12月に上市されたエポセリン(一般名：セフチゾキシム)の研究開発に参画する機会を得た。この化合物が選択された経緯についてはここでは触れない。エポセリンは3位に置換基を有しておらず、その骨格を合成する必要があった。出発原料としてペニシリンGかセファロスポリンCの何れかの選択を迫られた。原料として容易に入手できるセファロスポリンCを選択した。残る問題は如何にして既存の特許を回避してエポセリンを製造するかであった。即ち製法特許及び物質特許の組み合わせにより既存の特許に抵触しない独自の製造法を見つける事であった。多くの試行錯誤



*Ikuko UEDA

1939年9月生

大阪大学大学院理学研究科有機化学専攻
修士課程修了(1964年)

現在、大阪大学名誉教授 理学博士(大阪
大学) 有機化学 医薬品化学

TEL : 06-6854-6154

FAX : 06-6854-6154

E-mail : ijueda@opal.ocn.ne.jp

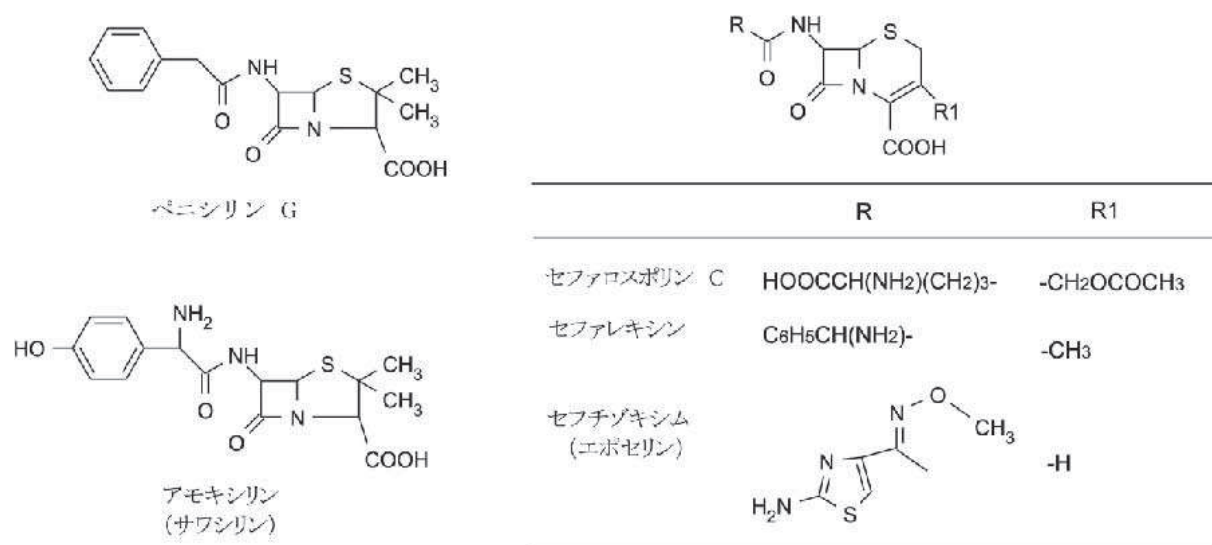


図1. ペニシリンおよびセファロスポリン誘導体

の中から、独自の特許のもとで、エボセリンを製造する方法を確立することが出来た。

創薬研究において、ペニシリン G とセファロスポリン C の発見は 20 世紀最高の発見の一つに数えられるかもしれない。

3. 統合失調症治療薬

私は 1965 年にクロルプロマジン様作用（抗精神作用：Antipsychotic action）を持つ統合失調症治療薬（当時はメジャー・トランキライザー又は精神分裂症治療薬と呼ばれていた）の研究に参画した。当時既にクロルプロマジンのほかに、クロルプロチキセンやハロペリドールが世に出ており、この研究は明らかに me-too 新薬研究開発の範疇に入るものであった。

1957 年に、A. セントジョルジー（1937 年ノーベル賞生理学医学賞受賞）らはクロルプロマジンの

物理・化学的研究から、統合失調症は脳内部分における電子の欠乏に基づくのではないかという大胆な仮説を立てた。さらに、統合失調症治療薬を見出す一つの指針として“電子を放出し易い分子、即ち分子軌道法の計算によって最高被占順位のエネルギーの高い分子を合成すればよい”と予測した。私たちは、この報告をもとに、クロルプロマジン様作用をもつ化合物の探索研究を開始した。まず、ケミカルアブストラクトを中心に多くのベンゼン縮合三環性化合物をリストアップした。基本となる骨格を選定し、LCAO MO 法により骨格となる分子の電子レベルを算出し、フロンティア電子の反応性を指標に、電子供与能の高い骨格の探索を行った。クロルプロマジンの骨格部分であるフェノチアジンに近い電子レベルにある骨格、ジヒドロジベンゾ [b,e] [1,4] チアゼピン (1) を研究の第一候補に選んだ。ジベンゾ [b,f] チエピン骨格 (2) はフェノチアジンに比



図2. 抗精神薬

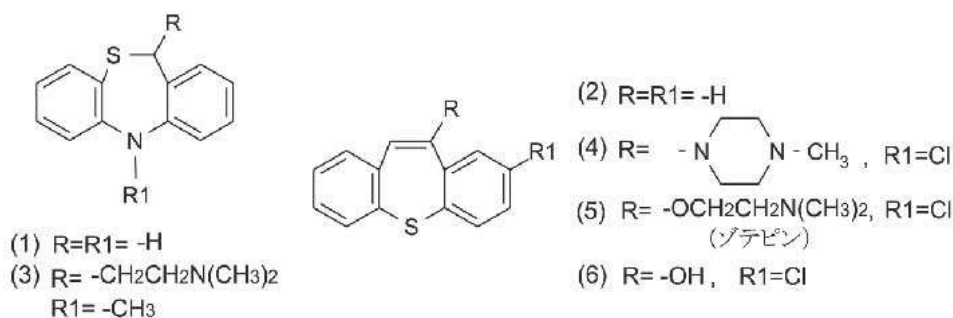


図3. ジヒドロジベンゾチアゼピンおよびジベンゾチエピン誘導体

べ電子レベルはかなり低かった。

既存の統合失調症治療薬の構造活性相関研究を参考に、多くの誘導体を設計・合成した。代表化合物として、5-メチル-11-(2'-ジメチルアミノエチル)-5, 11-ジヒドロジベンゾ [b,e] [1,4]チアゼピン (3) と 2-クロロ-11-(4'-メチルピペラジノ)ジベンゾ [b,f]チエピン (4) が選択され、種々の薬理試験が行われた。(3) は抗うつ作用を示したが、期待されたクロルプロマジン様作用を示さなかった。他方、(4) はマウス及びラットを用いる薬理試験ではクロルプロマジンの数十倍に相当する抗精神活性を示したが、猿、ビーグル犬や人では (4) の活性は著しく減弱された。この原因を調べたところ、投与された (4) は体内に吸収される前に胃内で胃酸により不活性な原料の 2-クロロ-10, 11-ジヒドロジベンゾ [b,f]チエピン-11-オン (6) と 4-メチルピペラジンに分解された結果であった。

エナミン結合とエノール結合の等価変換の可能性から、(4) の代替化合物として 2-クロロ-11-(2'-ジメチルアミノエトキシ)ジベンゾ [b,f]チエピン (5) を合成した。この化合物は (4) に比べ化学的には著しく安定になったが、活性はクロルプロマジンのそれと同等か少し上回る程度であった。多くの生物学的試験をへて、(5) は 1981 年に統合失調症治療薬 (一般名: ゾテピン) として承認され、上市された。この年に、福井謙一先生 (京都大学名誉教授) らは“化学反応過程の理論的研究”でノーベル化学賞を受賞された。ゾテピンの研究において、この理論の一部が利用されていたこともあって、この朗報はゾテピンの拡宣にも影響した様で、予想以上の販売実績を上げたと言われている。

4. ソマトメジン C とバイオテクノロジー

1973 年に S.N. コーエン、H.W. ボイヤらは遺伝子工学といわれる最初の実験を行った。この技術は蛋白ペプチド医薬の研究開発に大きな衝撃を与えた。多くの技術が標準化され、一般化されると、バイオテクノロジー (遺伝子組み換え技術、細胞融合、細胞培養、Bioprocessing) として定着した。1980 年、私達はバイオテクノロジー技術の一つである遺伝子組み換え技術の確立を目指して研究を開始した。先端グループから随分遅れてスタートしたため、適当な指導者に巡り合う機会になかなか恵まれなかった。このような環境下で、遺伝子組み換え技術に関する講習会を通じて、九州大学医学部教授高木康敬先生に接触する機会を得た。まず、私達の研究環境を説明した。その上で、DNA を合成する技術は有している、ペプチド医薬品を作りたい、しかし、何を造ってよいかわからない等、私達の都合ばかりを話した。高木先生は私達の話聞いて、即座に“ソマトメジン C をターゲットにしましょう”と言われた。その理由はソマトメジン C のアミノ酸配列は判明しているが、産生細胞が定かでなく、DNA 入手が困難であるためとの事であった。

高木先生の指導のもとで、研究を開始した。4 種の核酸 (A, T, G, C) を用いて、AT, TG, GC, CA 等の 16 種のダイマー DNA を調製した。ついで ATG, TGC, GCA, CAT 等の 64 種のトリマー DNA を調製し、これら 64 種のトリマー DNA を常備した。これをトリマーバンクと名づけた。トリマー DNA を一単位として重合する。重合混合物の中から、純粋な DNA を分取するために、HPLC による精製法を試みたところ、15~18 マー DNA が最も精製し易い事が判った。この結果から、ソマトメジン C のアミノ酸配列から設計された DNA を 15~18 マー

を一単位として、分割し、各パーツDNAを調製した。調製されたパーツDNAはトーナメント方式でさらに重合して、求めるDNAを調製した。ソマトメジンC DNAとソマトメジンCを造るために必要な関連DNAを全て調製した。この方法でソマトスタチンDNA、カルシトニンDNA、ウロガストロンDNA、ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチドDNAや α 、 β 、 γ インターフェロンDNAなど、種々のDNAを調製した。

1987年に、K.B. マリス（1993年ノーベル化学賞受賞）は極めて微量のDNAの断片を増幅する方法（ポリメラーゼ連鎖反応：PCR）を確立した。PCR方法の出現により、極微量のDNA断片から必要量のDNAが調達出来るようになり、有機合成法によるDNAの調製は下火になったように思われる。しかしながら、PCR法とトリマーバンクを利用したトリマーDNA重合法を併用すると、種々のDNAを自在に調製する事が出来るのではないかと思う。

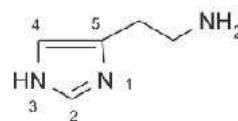
遺伝子組み換え法で調製されたソマトメジンCは糖尿病等の治療薬（一般名：メカセルミン）として承認され、1995年に上市された。

5. 胃・十二指腸潰瘍治療薬

私は1978年頃に十二指腸潰瘍を患い、半年ほど、抗ガストリン剤の注射と二、三の胃腸薬の処置で、症状は和らいだものの、完治する様子は無かった。1981年にヒスタミンH₂受容体遮断剤、シメチジンが上市された。この薬が使われるようになってから、胃・十二指腸潰瘍の治療は大幅に改善され、手術を伴う治療は激減されたと言われるようになった。しかし、私の胃腸の調子は一方向に完治する様子ではなかった。加えて胸焼けの症状（後に逆流性食道炎と診断される）もみられるようになった。2010年11月に、近くのクリニックで胃カメラによる診断を受けたところ、慢性胃炎の兆候がみられ、ヘリコバクターピロリ菌にも感染していることが判った。ヘリコバクターピロリ菌の除菌のために、マクロライド系抗生物質クラリス、経口ペニシリン剤サワシリン（図1）、プロトンポンプ遮断剤オメピラールと整腸剤ビオヘルミンを7日間投与された。再検査の結果、ヘリコバクターピロリ菌は完全に除去されていた。これ以降、オメピラールと2種の胃腸薬の服用を続けているが、長らく私を悩ませた胃腸の不快感は完

全に除去された。3人のノーベル賞受賞者、A. フレミング、ヒスタミンH₂受容体遮断剤等を創出したJ.W. ブラック（1988年ノーベル賞生理学医学賞）、ヘリコバクターピロリ菌の存在を明らかにしたB.J. マーシャル（2005年ノーベル賞生理学医学賞）らの研究成果が私達の日常生活の中で確実に息づいている。

1970年代に入ってから、J.W. ブラックらの研究結果が次々と報告されるようになった。中でも、私の興味を引いた研究の一つは7種のメチルヒスタミンの合成とヒスタミン受容体作動活性を明らかにする研究であった。2-メチルヒスタミンは選択的ヒスタミンH₁受容体作動活性を、4-メチルヒスタミンは選択的ヒスタミンH₂受容体作動活性を示すと言う重大な発見に至り、さらにヒスタミンH₂受容体遮断剤の発見にと繋がっていく。自ずとノーベル賞受賞への道が見えてくる。



2-メチルヒスタミン: H₁-受容体作動薬
4-メチルヒスタミン: H₂-受容体作動薬

図4. ヒスタミン受容体作動薬

ヒスタミン分子の受容体作動活性の詳細を明らかにするためには、この分子を構成する8つの原子の内、5位の炭素原子を除く7つの原子上に、一個のメチル基を置換した誘導体を合成する必要があった。この合成は有機合成化学的にはそう高く評価されるものではない。しかしながら、二、三の誘導体を除いてはかなり手の込んだ手法を応用する必要もある。如何様な動機付けで有機合成化学者をその気にさせたのか。長く心に引っかかる事柄であった。

創薬研究では、標的とする疾病に有用な薬を創出するために、多くの仮説を立て、最終段階で“どのような分子を合成するか”を決める。これ以後は主に有機合成化学者が担当する。目的とする化合物が合成されると、これを使って生物研究担当者が創薬のためのプログラムを展開していく。

創薬研究において、有機合成化学者は主役になれるのだろうか。

6. おわりに

創薬研究においては、化学、生理学、医学の基礎研究の成果が多々利用されている。V. グリニヤールによるグリニヤール試薬の発見 (1912)、H.C. ブラウンによるホウ素化学の展開 (1979)、野依 (2001)、根岸—鈴木 (2010) らの触媒を用いる高度な反応

の発見は種々の有用な化合物の合成を可能にした。

バイオテクノロジーや iPS 細胞作成技術 (2012) の更なる発展や化学技術の進展と相俟って、今後多くの新薬が創出されることに期待したい。[() 内の数字：ノーベル賞受賞年]。

