

医薬品産業論（下）

本論文は、江口至洋が1996年10月28日付日本経済新聞（朝刊23面と25面）に新産業論医薬品(上)および医薬品(下)として投稿した記事のうち、医薬品（下）を復刻したものです。章と節立て、およびその標題はこの度、付加しました。

1. 創薬パラダイムの変化

生物は多様である。しかし、分子はそれ以上に多様である。人類誕生以来、ヒトは生物の存在を認識してきたが、分子の認識はここ200年のことにすぎない。創薬においては、「人類はいまだ、無限ともいえる分子の多様性を汲みつくしてはいない」という認識が重要ではないだろうか¹⁾。

これまで市場に出されてきた医薬品の多くは、セレンディピティ（偶然と幸運による発明）やランダム・スクリーニングによって発明・発見されてきた。セレンディピティによる創薬の典型例としてフレミングによるペニシリンの発見（1928年）があり、ランダム・スクリーニングによる創薬の例としてカルシウム拮抗薬（ジルチアゼム、1968年）がある。この2つは、どちらも運の善し悪しに左右される面があり、計画性や効率性に欠けるともいえるが、現在においても創薬の主たる研究方法であることにはかわりはない。

1960年代以降は創薬の新しいパラダイムとして薬物受容体の構造解析をベースにしたラショナル・ドラッグ・デザインの適用が試みられ、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬（1976年）等の新薬が生み出されてきた。この流れは今後ますます大きなものとなるが、その背景には生物機能を分子構造から解明しようとする構造生物学の進展がある。特に、1980年代後半からは、DNAや蛋白質といった生体高分子の立体構造がX線結晶解析技術などの進歩により迅速に決定されるようになり、構造生物学の研究範囲が拡大し、深化してきた。受容体の立体構造から創薬研究を進めようにも、1980年代前半までは立体構造既知の生体高分子は数百にすぎず、研究対象は極めて限定されていた。その数が1990年代に入り急増し、今では数千の立体構造が解明されている。さらに、DNA・蛋白質複合体や蛋白質・リガンド複合体の構造解析データも蓄積され、天才エールリッヒが今世紀初頭に夢見た「ドラッグ・デザイン」が現実のものとなりつつある。

2. 新たな創薬パラダイムの創出

このように世界的な戦後の医薬品開発のパラダイムはセレンディピティからラショナルへの転換として特徴付けられる。この間の日本の医薬品産業は1960年代の中央研究所ブームから新薬の自主開発の時代に入った。その後も旺盛な研究開発投資は続いており、対売上高比率は、全産業平均が3%弱であるのに対し、8%を超えるまでになっている。さらに他産業に比べ基礎研究に多く投資されていることが特徴的である。その結果、抗高脂血症薬や抗潰瘍薬等で独創的な新薬（ピカ新）が生まれるまでに至っているが、激動の国際化時代に対応しうる研究開発力を備えるには、さらなる努力が求められる。

1980年代以降の新有効成分含有医薬品の国内での開発状況をみても、多くは「既存モデ

ル化合物の誘導体合成研究」によったゾロ新であるといわれている。ただし、ゾロ新依存傾向は抗生物質製剤に多く、循環器用薬や抗腫瘍薬、中枢神経用薬では「医学・薬学上の新概念の発見」によった創薬研究が比較的多くなっており、国内開発におけるピカ新化は着実に進んでいる。カギは創薬における新しいパラダイムの確立にある。

今後、人口の高齢化や生活環境の変化の中では、医療ニーズは抗生物質製剤から循環器用薬や抗腫瘍薬、中枢神経用薬へと移行していくと予想される。また、世界的な医療費の抑制政策と国際的なハーモナイゼーションという大きな流れの中で、世界に通用する新薬の開発が医薬品産業の存続を制するといっても過言ではない。

今後の医薬品開発においては、「分子構造から発想する」ラショナル・ドラッグ・デザインとともに、「ゲノムから発想する」ゲノム創薬と、「分子の多様性を追求する」コンビナトリアル・ケミストリが創薬パラダイムを構成する。

3. ゲノム創薬における「ネットワークからの発想」の必要性：システム創薬

ヒトゲノム・プロジェクトは1980年代はじめから世界の研究者により取り組まれてきた。過去の医学、生物学研究との大きな違いは、その規模の大きさにある。日米欧の研究者が同じ目的のもとに研究を分担し、遺伝子地図の作成から塩基配列の決定、それら情報のデータベース化、機能解析にいたる流れを推し進めている。アメリカではメルク、イギリスではグラクソ・ウェルカムといった医薬品企業が大規模な資金援助をしており、まさに世界的な産官学一体となった研究プロジェクトである。モデル生物といわれる微生物や酵母などの塩基配列の決定は終了し、ヒトに関しても既に全遺伝子地図が完成し、2000年初頭には全塩基配列が決定されようとしている²⁾。

ヒトゲノム・プロジェクトによってはじめて10万といわれるヒト遺伝子の全容解明の入口に立つことができる²⁾。まず、個々の遺伝子が翻訳する蛋白質の機能を解明するための研究が進みつつある。また、アメリカの医薬品開発ベンチャーではすでに、全世界の医療機関とネットワークを組み、疾患遺伝子の探索を進めている。その目的は疾患遺伝子の関与する代謝経路の解明から、薬剤の標的の同定、医薬品開発にある。多くの遺伝子が関与する疾患の医薬品開発を行うには今のところ多くの困難があるが、ヒトゲノム・プロジェクトが創薬の新しいパラダイムになることは確かである。そこでは詳細な遺伝情報の発現制御ネットワークや代謝制御ネットワークが解明、構成され、個々の「分子構造からの発想」ではなく「ネットワークからの発想」がなされよう³⁾。

4. 分子の多様性の追求

コンビナトリアル・ケミストリは、その技術基盤を1960年代の固相ペプチド合成法に置いている。ラショナル・ドラッグ・デザインでは受容体などの標的分子の構造・機能から解析的に薬剤を設計していくが、コンビナトリアル・ケミストリは逆の動きをとる。大量のアミノ酸やペプチド・フラグメント、有機低分子などをビルディングブロックとし、マ

ルチピン法やビーズ法により数万から数十万種類の化合物の混合物を自動合成する。それら化合物がどれも似た者では困り、いかに多様な分子の混合物を機械的に合成するかがカギとなる。次にそれら大量の化合物の高速自動アッセイを行い、リード化合物の探索を行う。ハイスループット・スクリーニングといわれる自動アッセイ系である。アッセイ自身は機械化されるが、いかなるアッセイ系を構築するかは各社のノウハウとなる。コンビナトリアル・ケミストリは、リード化合物欠乏の今、ラショナル・ドラッグ・デザインと対になる創薬パラダイムとなろう。

生理活性ペプチドや蛋白質は、構造フラグメントや機能フラグメントが一次元的に結合し全体の分子構造を維持し、機能発現をもたらしているとされる。以前、ある創薬研究者から、それらフラグメントが天然では F-G-H と結合していても、人工的な G-F-H という結合がより高機能である可能性がある、と聞かされた。それら2つの分子は通常全く異なった立体構造をとるためもあり、普通の構造生物学の研究者にはその発想についていけない。コンビナトリアル・ケミストリは、必ずや、新しい創薬研究者を助ける強力な武器となる。

5. 知識の源泉としての伝承医学⁴⁾

最後に、リード化合物の源泉としての東洋医学などの伝承医学に注意を喚起しておきたい。アフリカで傷ついた猿が、決まって「医薬品」として使用する草根木皮がある。猿の起源が数千万年前だとすると、万年単位のランダムスクリーニングやセレンディピティによって発見された貴重な医薬品が「サル」の遺産として引き継がれてきたのであろう。同じことは「ヒト」にもある。漢方薬等の伝承医学で用いられている薬剤である。伝承医学の薬剤は単一成分ではなく、複合成分ということもあり、近代医学の薬剤に比べ科学的解明が極めて不十分であるとされる。しかし、そのことは翻って、リード化合物の一つの源泉と評価しうる根拠ともなる。

(三井情報開発株式会社 総合研究所長 江口至洋)

付記 (2009年3月30日) :

本論文は1996年10月28日に日本経済新聞紙に発表したものですが、その後の経緯を踏まえ、以下補足します。

- 1) 2000年以降 NIH と EBI は生物学的な活性を有する低分子化合物のデータベース、PubChem (2004年プロジェクト開始) と ChEBI (2002年プロジェクト開始) を構築している。現在 PubChem に登録されている低分子化合物の数は2,000万近くに達している。一方、ChEBI の登録データ数は1,7722と少ないが、低分子化合物の molecular entities という概念でデータを整備している。これら両データベース共に KEGG データベースを重要な情報源の一つとしている。
- 2) ヒトゲノムの塩基配列解読プロジェクトは Watson-Crick の二重らせんモデルの発表 (1953年) からちょうど50年後の2003年に終了した。解読されたヒトゲノムの塩基

配列を解析した結果では、タンパク質をコーディングしている遺伝子数は、それまでの定説とされていた 10 万からは大幅に少なく、2 万から 3 万の間とされる。ただ、その後 ncRNA の機能解析が進み、「遺伝子」の概念そのものに変化がみられる。

- 3) 「ネットワークからの発想」は 2000 年以降急速に進展し、「システム生物学」という新しい研究スタイルも成立してきている。詳細は、江口至洋「細胞のシステム生物学」、共立出版(2008)を参照されたい。
- 4) 世界的には中国や日本の伝承医学で用いられている植物起源の化合物とそのターゲットのデータベース化も進められており、そこでは 7,000 種類の化合物と 80 ほどのターゲットが既に整理されている。一例として、下記文献を参照されたい。

Ehrman, T.M. et al. (2007) *J.Chem.Inf.Model.*, **47**, 254

以上