

低分子でも高分子でもない医薬品の開発

藤田 裕之

医薬品では、風邪薬をはじめとして多くの物は経口摂取されて効果を示す。これらは分子量が500以下と小さいため胃や腸管で吸収され、そのまま、ある時には代謝を受けて活性型となりターゲットとする細胞や臓器で作用を示す。これらの低分子医薬品の開発には、数万を超える低分子化合物ライブラリーから標的分子に対する親和性が高い化合物をハイスループットシステムにより探索され、さらには*in silico*でスクリーニングし、創薬に結び付けられる場面も増えていると聞く。一方で、新たなバイオ医薬品として、抗体を使用した医薬品が次々と上市されてきている。抗体であることから、その分子量は約15万と大きく、経口投与できないため、もっぱら静脈内投与でのみ使用可能である。さらに、抗体の製造には培養細胞を使用する必要があるので製造コストが高く、また免疫原性の問題からヒト化抗体への変換など、高度な技術を必要としているのも事実である。しかしながら、抗体の特徴である標的分子のみに結合する創薬が可能であるため、副作用が抑えられると言うメリットがある。これらを比較してみると、低分子医薬品は製造コストが安いものの特異性が低く、また副作用が出やすい性質を持っている。一方で、抗体医薬は特異性が高く副作用が少ない反面、製造法が煩雑なため製造コストが高いと言う問題点がある。そこで登場するのが、低分子医薬品と高分子医薬品である抗体の特長のいいところ取りした中分子医薬品である。これには、抗体医薬と同様の特異性を持たせるためにイムノグロブリン構造を持たずに

標的分子を認識する抗体様の中分子(分子量500~5,000程度)の開発が必要である。この技術を開発できれば、分子量が比較的小さいことから、経口投与が可能となり、また化学的合成法が確立できれば安価に製造することが可能となる。今のところ、中分子医薬品として活性のあるペプチドに脂肪酸や糖鎖を付加してプロテアーゼ耐性を高めたり、アミノ酸アナログを結合したペプチド様物質での創薬がなされてきている。広く実用化されている物としては、注射剤にはなるが、糖尿病治療に関わる各種インスリン製剤やGLP-1ミメティックの医薬品である。通常、低分子の直鎖状のペプチドでは生体内のプロテアーゼにより分解されてしまうために半減期は短いと考えられているが、環状化することによりプロテアーゼ耐性を持たせて長時間安定化する試みがなされている。

一つの試みとして、2本のヘリックス状のペプチド鎖を二つ作製し、これをペプチドで連結したような構造を持つヘリックス・ループ・ヘリックス (HLH) 構造を持つ環状ペプチドがある(図1)¹⁾。藤井らは、ヘリックス構造を形成する外側領域の5アミノ酸残基を変えることにより、HLH構造を持つランダムライブラリーの作製に成功している²⁾。実際のスクリーニングには、ファージ表示層提示ライブラリーを作製し、標的分子に結合したファージを回収することで(ファージパニング)、特異的に結合するペプチドを得ることができる³⁾。この技術を用い、白血球の機能を高める作用がある顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)との結合を特異的に阻害することができるHLHペプチドを合成している。

また、昔らハリボトムでのタンパク合成をミメティックし、天然アミノ酸以外に400種を超える特殊アミノ酸を含むペプチドライブラリーの作製に成功している⁴⁾。この手法を用いて、医薬品開発が進められている。

以上述べてきたように、今後、抗体医薬品と低分子医薬品のいいところ取りをした中分子医薬品が開発されることで、経口投与可能で副作用がなく、安価でかつ効果の高い中分子医薬品の開発が望まれる。

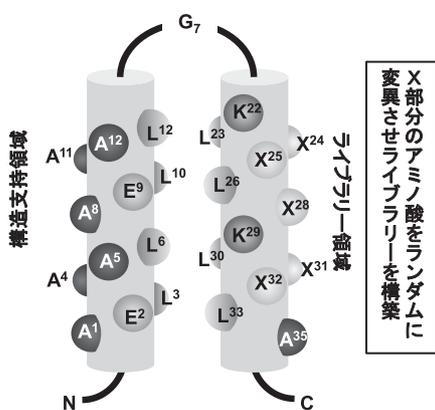


図1. ヘリックス・ループ・ヘリックス構造

- 1) Binz, H. K. *et al.*: *Nat. Biotechnol.*, **23**, 1257 (2005).
- 2) Fujiwara, D. *et al.*: *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 1776 (2010).
- 3) Fujii, I. *et al.*: *Tetrahedron Lett.*, **42**, 3323 (2001).
- 4) Tanaka, Y. *et al.*: *Nature*, **496**, 247 (2013).