生理活性ペプチドと医薬品

Biological Peptides and Medicinal Chemistry

藤野 政彦

Masahiko Fujino

医薬品は偶然の発見が原点にあるものにしても、生体反応を意識してその制御を原点としたものであるにしても、膨大なスクリーニングの結果として完成されたものである。新しい医薬品の開発には薬を造ろうという強い意志と地道な努力が必要不可欠である。これは創薬研究の方法論がどのように変わろうと同じであろう。疾病の原因は多種多様である。したがって創薬研究のターゲットも多種多様である。その中の重要な1つに生理活性ペプチドの領域があり、最近その周辺の研究が盛んである。

1. ペプチド性医薬品

生理活性ペプチドは生体自身が自らの恒常性維持に必要な内因性の物質として作っている物である。したがって、生理活性ペプチドはそのペプチドの欠損症には有効な治療薬となり得る訳であるが、50～100億円以上の売上があるペプチド製剤となると数少ない。東洋醸造（現旭化成）の骨粗鬆症治療薬のカルチトニン製剤“エルチトニン”、武田薬品の高次中枢機能調整剤/脊髄小脳変性症治療薬“ヒルトニン”（TRH製剤）と前立腺ガン治療薬/子宮内膜症治療薬“リュープリン”（LH-RH 高活性誘導体）ぐらいのものである。医薬品としてのペプチド誘導体の最大の欠陥は経口投与での吸収の悪さと作用持続時間の短さである。持続時間に関してはその点を十分に配慮した誘導体の開発である程度改善できるにしても、経口投与可能な誘導体となるとほとんど絶望的である。したがって、生理活性ペプチド誘導体を医薬品として成功させるためには、ドラッグ・デリバリー・システムの研究を平行して行い、総合的に医薬品としての利用や有用性を判断していくことが必要と考えられる。このような状況を明確に示す一例として、われわれの行った視床下部ホルモン LH-RH 誘導体“リュープリン・デボ”の研究開発経過を簡単に述べる。1970 年前後に Guillemin や Schally によって視床下部ホルモンの TRH や LH-RH の化学構造が相次いで決定されたが、特に LH-RH は脳下垂体に働いて、糖蛋白質ホルモンである LH や FSH を分泌し、これがさらに性ホルモンのステロイド類を分泌促進するため、性ホルモンに

係わる疾患の治療薬になり得ると考えられ、多くの製薬企業で誘導体合成が行われた。幸いにわれわれは、激烈な競争下でありながら、高活性誘導体（リュープリン）を世界に先駆けて合成することができた。この誘導体は天然 LH-RH の 100 倍にも及ぶ生理活性をもち、superagonist と呼ばれるようになったが、この誘導体はその後、前立腺ガン治療薬として、最初米国で許可になり、毎日一回投与の注射薬として販売された。ただし、毎日注射することは患者にとって大変に苦痛である。そこで当社の製剤研究所（現 DDS 研究所）では投与法の研究を進め、一ヵ月一度の投与で有効な持続製剤を具体化し、デポタイプとして市販にこぎつけた。この技術の開発によって、それまで数億円だった売り上げが、世界全体では 800 億円以上にも及ぶヒット製品になった。これは何と言っても使用上の便利さに負うものと考えられ、ペプチド製剤の在り方を端的に示すものであろう。生理活性ペプチドと医薬品と言うことを掘り下げて考えてみると、その生理活性ペプチドの欠損症の場合には補完治療としてのペプチドの必要性はあるものの、持続性や高活性誘導体の開発研究とデリバリー・システムの研究以外にはそれほど必要な研究はないように思われる。しかし、今後も新しい生理活性ペプチドが発見される度に医学上の応用面の研究は続けられるであろう。

2. 生理活性ペプチドの阻害剤

生理活性ペプチドには医薬品化学的にみて「生体内で多くなり過ぎると大きく生体の恒常性を乱すもの」と、あまり影響を与えないものがある。例えばアンジオテンシンやエンドセリン等は典型的な悪玉ペプチドであろう。このようなペプチドでは生合成の阻害剤や受容体結合阻害剤が必要である。このペプチド生合成阻害剤の成例として重要なものはアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤のカプトプリルであろう。その研究開発の経過を見ると、もともと蛇毒の研究に端を発し、いろいろの経緯を経てリード化合物に到達し、適切なドラッグ・デザインから見い出されたものである。その過程で ACE に類似する立体構造が解析されていた他の酵素をモデルとしてデザインしたもので

あり、これはその後の酵素阻害剤の研究に大きなインパクトを与えている。また、このような研究では最終目標が経口吸収可能な医薬品であるという意識をしっかりとつことがいかに大切であるかも示された。一方、受容体阻害剤に関しては、古くはペプチドの誘導体で阻害剤を探そうとする研究は盛んに行われてきた。ただし、アンジオテンシン II (A-II) の受容体阻害剤にしてもサララシンのように診断薬としての価値しかないものが多い。これもペプチド誘導体からは経口投与可能なものが得られる可能性が少ないためである。それゆえに、一般の合成化合物や発酵生産物から受容体阻害剤を探そうと言う考えが定着してきた。これに火を付けたのは、当社の古川、西川らの A-II の阻害剤とメルク社の CCK 阻害剤の研究であろう。A-II の受容体阻害剤は、ACE 阻害薬のもつブラジキニンの分解阻害による咳きの問題を解決し、理想的な高血圧治療の道を開くことが期待されている。古川、西川らはクラシカルな研究手法ではあったが、A-II の阻害活性をもつイミダゾール誘導体を発見した。基本的には当時アンジオテンシン II の生理作用発現の本質が構成アミノ酸残基側鎖のカルボン酸、イミダゾール、ベンゼン環にあるとの論理を 1 つの分子に組み込むことでデザインしたものである。この特許を見たデュポンの研究陣はその当時ペプチド系の阻害剤の研究をしていたが、良いものが見つからず、研究の維持に困難を感じていた時であり、古川らの特許を見て、この系統の化合物でもう少し分子を大きくしたら強い阻害活性の物が得られるだろうと予想して、研究を開始したと言われている。研究結果として Dup 753 が見い出されている。その後、当社でも研究を続け、大変活性の強い TCV-116 を見出し、臨床試験中である。これらの阻害剤は数年以内に実際の医薬品として登場して来ることは間違いない。

生理活性ペプチドや生理活性タンパク質は元来放射性ヨードによるラベル化が簡単にできるので、ラジオイムノアッセイに利用されていた。これがレセプターアッセイのリガンドとしても利用できるため、受容体結合物の探索に大変便利である。その点が他の化合物群と大きく異なりリガンドアッセイが定着してきた理由であろう。ところが、最近の受容体分子生化学の進歩によって、生理活性ペプチドがかかわる受容体の分子構造が詳細に分かってくるに伴って、G protein が絡むレセプターが一般的に共通の構造を持つこと、多くの場合は sub-type が存在していること、等が明ら

かになってきた。したがって、薬の開発研究ではあくまでも受容体のどのタイプが目的の疾病と深い関係があるのかを見極めることが大切であろう。さらに最近、受容体によってはヒト型と他の動物の受容体では天然リガンドのペプチド自体では同じ結合活性であるのに、非ペプチド化合物では極端に異なる場合があることが分かってきている。例えば脳内の CCK 受容体についての最近の研究では、ヒトとイヌの CCK 受容体が僅か 1 残基のアミノ酸の違い、それも類似のアミノ酸の違いで結合活性に大きな差を示すことが明らかになっているし、substance P の受容体でも種特異性は確認されている。われわれも最近同様の種特異性を経験している。医薬品はヒトのために造るものである。その点を考えると生理活性ペプチドから非ペプチド系の antagonist や agonist を考える場合に、あくまでもヒト型の受容体で研究を行うべきであり、そのためにはヒトの受容体をクローニングし、動物細胞で発現してアッセイ系を構築する必要がある。創薬研究にはヒトの受容体やヒトの酵素を使うアッセイ系の堅実な裏打ちが必要である。

3. 今後の展望

新しい生理活性ペプチドが発見されると、新しい研究領域が生まれてくる。最近のように遺伝子工学の手法が完熟してくると、予想もされなかった極微量生体成分や一過性にしか生体内にも出現しないペプチドが発見される可能性が出てきている。この場合はそのペプチドの化学合成品を使う生理活性のチェックは現在より重要になろう。また、微量測定法の構築も不可欠である。発見された生理活性ペプチドが重要なものであれば当然のことながら、上述のような方法論で agonist や antagonist が探索され、医薬品としての可能性が検討されるであろう。さらに最近では数多くのペプチド受容体がクローニングされ、受容体自体の分子レベルの考察も可能になってきた。酵素阻害剤では既にコンピューター・グラフィックとの連動によるデザインが大きな成果を上げているが、受容体の作動物質に関しても、いずれは“理ずめ”のデザインが可能になってくるものと思われる。

(本稿は 1993 年度の有機合成化学協会講習会での講演要旨をもとに書いたものである)

(武田薬品工業(株) 常務取締役、医薬事業部・創薬研究本部長、理博、専門=ペプチド化学)