創薬研究における合成屋の役割

味の素製薬(株) 研究開発本部長 辻 尚志
Takashi Tsuji

私事で恐縮であるが、大学院で有機合成化学を専攻し、味の素(株)に入社した。食品の研究をやりたくて選んだわけではなく、かといって特に薬の研究をやりたいたいと思って入ったわけでもなかったが、結果的に、今日に至るまで会社生活のほとんどを創薬研究に捧げるようになった。その間、自分自身で手を動かして化合物を作ることはいささかなく、初めの頃は主にタンパク質を対象とした研究に従事した。合成屋として創薬研究に従事することのあまりなかった私であるが、その分、合成屋の果たすべき役割についてより客観的に俯瞰することが出来たようにも思える。

創薬研究において有機化学の役割は二つに大別される。ひとつはプロセス化学であり、もうひとつはメディシナルケミストリーである。目的化合物を効率よく作ることにチャレンジする前者のほうが合成屋としての醍醐味があると、よく言われる。これから語るのは後者の方である。ここではいかに作るかよりも、何を作るかが重要である。その際、考えるべきことはまずは活性を上げることである。薬の多くは生体内で酵素やレセプターなどのタンパク質と結合することにより、その機能を発揮する。従って、タンパク質と低分子との相互作用を理解することが重要になる。これは物理化学の世界である。酵素や細胞を使った評価系によって活性化化合物が得られたら、動物に投与してみることになるが、その際には化合物が体内でどのように振舞うかを推察することが必要になる。化合物が体内の標的部位に到達するためには、生体内での分布や代謝、排泄を考えなければいけない。さらに薬としてはまずは水に溶けることが重要で、経口投与する場合には消化管で効率よく吸収されることも必要である。目的の標的以外への作用をなくすることも大事である。化合物によっては、発がんなどの副作用を起こす可能性ある共通構造もあり、そうした構造を避けることも必要である。そうしたことを考慮しながら、化合物を作りこんでいくが、残念なことに、ここにあげた性質の多くは両立しないことが多い。

こうした研究は薬理や安全性、体内動態の専門家と共同して進めることになるが、その際に用いられる細胞や

動物を用いた評価系を充分に理解することが必要になる。合成屋が他分野を理解することは出来るが、逆に、生物屋が有機化学を理解することはあまりないとよく言われる。生体内の現象を化学反応で理解できる有機化学者の特権と言ってもよい。従って、より実りある共同作業を進めるためには合成屋が一步踏み込み、共通の言葉で議論することが不可欠である。単に活性を数字として受け取るだけでなく、その本質を見抜くことが重要である。こうした広範な研究領域に興味を持ち、理解することを楽しむことが出来るかがメディシナルケミストの大事な資質であり、単にモノ作りへの興味だけでは、意欲を持って継続して行くことは出来ない。私事に戻ると、タンパク質の構造研究や、細胞や遺伝子の取り扱いなどを研究生生活の初期に経験したことが、とても役に立った。ただし、確実に速く目的化合物を合成することがすべての始まりであることはいつの時代も同じである。計算機化学による便利なツールがあり、それを使いこなすことも効率化につながるが、結局は作って試してみないとわからない。必要なベースは合成屋としての経験と腕のよさであることは変わらない。その上で、何を作るかというところに学際的な知識が問われるわけである。

このところ、抗体を中心とする生物製剤が花盛りで、従来の低分子創薬はますます難しくなっている。抗体の特徴はタンパク質同士の相互作用を特異的に、強固に阻害することであり、低分子ではなかなか真似が出来ない。一方で生物製剤のコストは極めて高く、また、細胞の中には入れないので、細胞内の標的分子は対象とならないことも制約となる。これからの時代、抗体を超える低分子を如何に提供できるかが、低分子創薬の大きなチャレンジである。なにも低分子に限らず、ペプチドでも高分子でも核酸でも構わないが、これらも有機化学の範疇である。研究領域に固執しない好奇心あふれる有機化学者がどれだけ貢献できるか、それが今後の創薬の発展の鍵を握っており、若手の皆さんには是非、チャレンジしてもらいたいと願っている。

(2011年7月19日受理)