製薬企業におけるコンビナトリアルケミストリー

山田 昌樹・大水 博

Masaki Yamada and Hiroshi Ohmizu

はじめに

コンビナトリアルケミストリー(以下、コンビケムと略す)という新しい科学技術が登場して、はや10年となる¹⁻³⁾。この間、世界中の製薬会社が医薬品の研究開発にコンビケムを活用するために様々な取り組みを行ってきた。そして今日、21世紀の創薬研究においてコンビケムはハイスループットスクリーニングとあわせて必須の技術となっている。本稿では創薬研究におけるコンビケムの役割について紹介したい。

1. コンビケムの登場

新薬を開発するためには、疾病に関与する酵素や受容体に対して生理活性を持つ化合物を見いださなければならない。化合物の持つ作用を調べる生物評価は、1990年代初頭にロボットを利用した自動化とマイクロ化の技術が導入されたことにより、一日で数万化合物を評価(ハイスループットスクリーニング)することが可能となった。一方、評価する化合物は有機合成化学者が合成して供給しなければならないが、従来の合成技術では一研究者が年間に合成できる数はせいぜい50個から100個である。そこで合成化学でも短時間に数多くの化合物を合成する技術が必要となり、コンビケムが登場することとなった。

2. コンビケムの実際

製薬会社におけるコンビケムはまさに総力戦である。有用な合成ルートを作り出す合成化学の力だけではなく、ライブラリに対する知識、設備や機器に対する知識、試薬や化合物の管理手法などの総合力が問われている(図1)。以下、仕事の流れの順に紹介して行きたい。

①ライブラリに対する認識

化合物を合成する目的を明らかにすることが大切である。全く新しいターゲットに対して活性を示す化合物を見いだすために合成するのが、リード創出用ライブラリ(Lead generation library)である。この場合、構造的なヒントがないことが多く、基本骨格や合成反応を中心にライブラリをデザインする。ヒットする可能性を高めるためには様々なビルディングブロックを組み合わせた数万の化合物をデザインし、さらにコンピュータを活用してその中から多様性、分子量、脂溶性などを考慮した数

千の代表化合物を選抜して合成する。一方、特定のターゲットに対して活性を示す化合物を見いだすために合成するのが、リード最適化用ライブラリ(Lead optimization library)、指向性ライブラリ(Focused library)である。この場合、より活性の強い化合物を見いだすために、すでに得られている構造活性相関に基づくアイデアをできる限り盛り込んだ化合物を合成することが大切である。先のリード創出用ライブラリと比較すると、より高い純度とより多くの合成量が求められる。このように合成するライブラリの目的に応じて、必要とされる化合物数、合成量、純度などを決定し、それらを最も効率良く合成するための合成法、精製法、使用する装置類などの選択へと合成計画を具体化して行くのである。

②ビルディングブロックの準備

デザインしたライブラリを迅速に合成するために、相当の数のビルディングブロックが必要となる。コンビケムでは化合物の合成を並行して行うため、1つでも試薬の入手が遅れると、合成計画全体に影響が及ぶので、ビルディングブロックの保管管理とデータベース構築は大変重要な仕事となる。一般に市販の試薬の組み合わせだけでは満足できるライブラリを合成することができないので、自社で合成した独自性の高いビルディングブロックを準備して置くことも大変重要である。

③合成ルートの検討

多様性を持ったライブラリを効率的に合成するためには、どの段階で、どのようなビルディングブロックを使用するかが重要となる。また、同時に数多くの化合物を並行して合成するため、試薬の秤量や機器類の複雑な操作などの手間の問題も合成効率に大きく影響する。固相法は圧倒的に反応後処理操作が簡便であり、ライブラリ合成に威力を発揮するが、固相合成を自由に使いこなせるだけの知識と経験を持つ合成化学者はまだ少ない。一方、液相法は多くの合成化学者が抵抗なく取り組めるものの、途中で精製を要するような多段階反応には不向きである。最近ではスカベンジャーレジン(過剰の原料や試薬をその生成物との反応性の差を利用して化学的にトラップするレジン)と呼ばれるものが開発されており、液相法に固相法の簡便さを取り込んだ形で合成を実施す

図 1

ることが可能となった。大切なのは固相法と液相法のどちらが目的とするライブラリを合成するために適しているのかを見極めることである。まさに有機合成化学の力が問われる場面である

④コンビケム合成の実施

上述のように、コンビケム合成では手間のかかる仕事が多数含まれる。これらの作業はミスが起きる可能性が高だけでなく、研究者のモチベーションを失わせる場合も多い。企業内でコンビケムを担当する組織(研究グループ)を作る場合に、最も考慮しなければならない点がある。ライブラリデザイン、合成ルートの立案、反応条件の検討などは研究者を中心に、試薬の調製や化合物の合成・後処理・精製、機器の操作などの定型業務は研究補助者を中心に実施するなどの工夫が必要である。また、研究者を定期的にコンビケムグループと通常のメディシナルケミストリー(メドケム)グループとをローテーションさせることにより、並行して化合物を多数合成するという技術と、構造活性相関に基づいて化合物の構造を変換する技術のシナジー効果が生まれ、全体として創薬研究の効率が向上する(図2)。

⑤後処理・精製

生物評価の信頼性を確保するために、現在ではすべての化合物を精製することが主流となりつつある。精製に関する分野は現在も技術革新が著しく、分取用 LC-MS 装置を用いて多数の化合物の分取精製が簡便に実施できるようになった。これ以外にも並列型クロマトグラフィーや固相抽出なども使用されており、精製の処理能力をさらに向上させることが目下の最重要課題であろう。

⑥化合物の情報・保管管理

コンビケムでは並行して多数の化合物を合成するので、従来のように実験ノートにすべての構造情報を手で記載するような行為は不可能である。そのため IT 技術を活用して化合物情報(構造、合成経歴、分析データ、生物活性データなど)を管理することが大切である。また、次々と合成されてくる膨大な数のサンプルを保管管理するシステムも、従来のままでは全く機能しない。合成された化合物を効率良くスクリーニングして行くため

図 2

には、化合物の登録・保管・管理を、モノと情報の両面から一元的に把握できるシステムが必須である。学問的なことだけでは上手く行かない難しさがここに存在する。

おわりに

欧米大手製薬会社は膨大な研究開発費を使用して、コンビケムを活用した創薬研究を展開している。そのような状況で日本企業が生き残るためには、合成した化合物の数を競うような単純なコンビケムを実施してはならない。幸いにも日本の有機合成化学の力は世界のトップレベルにある。その力を活かし、創薬のためのアイデアがしっかりと盛り込まれた化合物を、洗練された合成ルートによって効率的に合成する、中身の濃いコンビケムを展開することが日本の製薬企業には大切である。

文 献

- 1) 高橋孝志, 化学工業, 51, 89 (2000)
- 2) 三輪哲生, 化学工業, 52, 444 (2001)
- 3) 深瀬浩一, *J. Mass Spectromet. Soc. Jpn.*, 47, 251 (1999)

(2001 年 2 月 5 日受理)

PROFILE

山田昌樹 田辺製薬株式会社 創薬研究所
医薬化学ユニット・グループリーダー
〔経歴〕1983 年関西学院大学理学部卒、
1985 年同大学院理学研究科博士課程前期課程修了、1985 年田辺製薬株式会社入社、
1991-92 年 Tanabe Research Lab. (米国カリフォルニア州サンディエゴ)、1996 年大阪大学薬学博士号取得、コンビケム研究幹事。〔専門〕創薬化学、有機合成化学。〔連絡先〕

大水 博 田辺製薬株式会社 創薬研究所
医薬化学ユニット・ユニット長
〔経歴〕1974 年京都大学工学部卒、1978 年同大学院工学研究科博士課程中退後、京都大学工学部助手、1980 年文部省在外研究員としてコロンビア大学(Still 研)留学、1980 年京都大学工学博士号取得、1982 年田辺製薬株式会社入社、1999 年より現職。〔専門〕創薬化学、有機合成化学、有機電気化学。〔連絡先〕