

「撃墜王」がもたらした画期的発明

アルツハイマー病治療薬・アリセプト

1994年、レーガン元米国大統領によるアルツハイマー病の公表は世界に衝撃を与えた。それだけ当時は、アルツハイマー病に対する偏見や差別があったが、超高齢化社会を迎え、誰もが向き合わなければならない疾患になってきた。しかし、その発症メカニズムは未だ仮説レベルに過ぎず、アルツハイマー病の原因解明、治療薬の開発は、世界的な課題だ。そんな中、アルツハイマー病の進行を遅らせ、認知障害を改善する治療薬を、世界で初めてエーザイの杉本八郎氏（現京都大学客員教授）ら日本人チームが開発した。それが塩酸ドネペジル（アリセプト）で、これまで高い画期性から数々の榮譽を受けてきた。現在、様々な機序を狙ったアルツハイマー病治療薬が開発段階にあるが、今もってアリセプトの確固たる地位に揺るぎはない。

今でこそ、アルツハイマー病の発症機序は、βアミロイドの蓄積に端を発する「アミロイド仮説」が有力となっているが、まだ原因解明が進んでいなかった80年代当時は、患者の脳内で神経伝達物質アセチルコリンが減少するため、アセチルコリンを増やすことでアルツハイマー病の治療につながるという「アセチルコリン仮説」が有力だった。アリセプトは、まさにこの仮説に基づいて創製されたものだ。

エーザイは82年、筑波研究所を設立。研究一部は一室から六室に分かれて新薬のシーズを探していた。脳神経領域の担当が二室で、杉本氏は脳血管性痴呆症治療薬の研究に取り組んでいた。しかし、創製した候補化合物はフェーズIで肝機能障害が出て脱落。次のターゲットとしてアルツハイマー病を選んだのだ。

アリセプト誕生のカギとなったアセチルコリン仮説だが、杉本氏らがアルツハイマー病治療薬の開発に取り組み始めた83年当時、患者の脳内ではアセチルコリン以外にも、ドパミンやセロトニンなどの神経伝達物質の減少が認められており、学会でも「アセチルコリン仮説だけでは説明できない」「アセチルコリン仮説は古い意見」という風潮が強まっていた。

エーザイ社内でも、アセチルコリン仮説に基づいた創薬に反対意見が多かった。しかし杉本氏は会議で押し切り、検討の結果、脳内アセチルコリンを増やすため、アセチルコリン

の分解酵素を不活化させるアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を開発することに決定した。ただ、過去に登場したアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は、副作用などの欠点を抱えていた。

そんな中、偶然にも他の目的で合成された化合物がアセチルコリン増加作用を持つことが分かった。杉本氏らは、この化合物を改良することで、アルツハイマー治療薬に結びつけられないかと考えた。これがアリセプトのリード化合物だ。杉本氏はこのリード化合物をもとにドラッグデザインを進め、3年がかりで最も強い活性化化合物を創り出した。しかし、マウスの実験では良好な結果を示したものの、イヌの肝臓で簡単に代謝されてしまい、結局、この化合物もドロップアウトした。

杉本氏らは、代謝されやすい点を改良するための研究を再開しようとしていたが、他の研究室からは「アセチルコリン仮説なんか古い」「農薬みたいなものを作ってどうする気だ」という陰口が聞かれた。杉本氏は、アリセプトの開発期間を通じて「この時期を乗り越るのが一番大変だった」と振り返っている。

手がける化合物のドロップアウトの多さから、社内で「撃墜王」と揶揄されていた杉本氏だったが、部下に「土曜日も研究室に出てこい。午後9時前には家に帰るな」とハッパ

アセチルコリン仮説を実証

日本発の
画期的医薬品

発見・苦労

そして成功

をかける一方、リーダーとして自ら先頭に立ち、何とかしたいという熱い気持ちを前面に押し出していた。その後、再びアセチルコリンエステラーゼ阻害剤のデザインを試み、そして創製されたのが、後のアリセプトだ。研究に取り組み始めてから、既に4年の歳月が流れていた。

「運に恵まれた」出会い

杉本氏は「運に恵まれた」と言う。偶然からリード化合物をつかんだのは、全くの運だというが、他社が開発していたアルツハイマー病治療薬が次々にドロップアウトしたこと、アリセプトの後継がなかなか出てこないことも味方した。アセチルコリン仮説による3種類のアプローチのうち、今も生き残っている方法はアセチルコリンエステラーゼ阻害剤のみであり、日本で唯一使えるアルツハイマー病治療薬はアリセプトだけしかない。

アリセプトはこれまでに、医薬品のノーベル賞といわれる英国ガリアン賞特別賞、日本薬学会技術賞、化学・バイオつくば賞など、数多くの賞を受けた。また、平成14年度全国発明表彰において、最も優れた発明に与えられる「恩賜発明賞」も受賞した。製薬企業で恩賜発明賞を受賞したのはエーザイが初めてのことで、それだけ画期性の高い薬剤と評価されている。

現在、世界中でアルツハイマー病治療薬の開発競争が激しくなっている。様々な機序をターゲットにし、よりアルツハイマー病の原因に作用するための研究も盛んだが、実際に臨床で役立っているアリセプトの役割がもたらした影響は計り知れない。



薬剤師募集!!!



薬局業務の新たな可能性に チャレンジしてみませんか!

“地域医療”の中で『薬局』は、社会からあるいは医療スタッフからさまざまな面で、もっと期待されているのです。当薬局は、地域の中で、医療機関・ナースステーション・ヘルパーステーションなどとの連携を大切に、月平均約120の医療機関からの処方箋を、約4,500枚応需している面分業対応薬局です。

- 【在宅医療】 在宅ホスピスを含む、月平均50名程度の訪問活動を展開しています。
- 【HPN事業】 月平均5～6名の患者さんについて、無菌調剤業務にとどまらず、担当医師との十分な連携のもとでソフト面、ハード面での様々な提言を行いながら独自のシステムによって進めています。
- 【糖尿病教室・栄養相談】 2ヶ月に1度、当方の担当薬剤師および管理栄養士によって糖尿病教室を開催しています。また、予約制で管理栄養士による個別栄養相談も随時行っています。
- 【調理実習】 糖尿病教室の一環として、1年に1度ほど近隣の栄養士会の方の助けを借りて調理実習を行っています。
- 【介護教室】 年2回、外部より実務経験の豊かなホームヘルパーを招いて、介護教室を開催し、介護に携わる家族の方の要望に応じています。
- 【研究活動】 直面している症例の中から臨床薬物動態学に基づいた実践的なテーマを拾い上げ、研究を進め、積極的に学会等での発表を行っています。
- 【長期臨床研究生・短期実務研修生の受入】 薬学部学生の受入も行い当方独自のカリキュラムによる指導を行っています。

山本保健薬局
http://www.daiyaku.co.jp

〒596-0076 大阪府岸和田市野田町1-8-6
TEL: 072-438-3800 FAX: 072-438-3812
人事担当: 山本