

カルバペネム系抗生物質「ドリペネム」創製への道

塩野義製薬医薬研究本部 創薬・疾患研究所 井宗 康悦

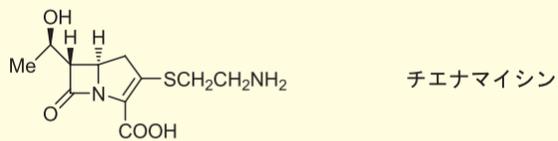
創薬研究の光と影

—開発の喜び— ◇4

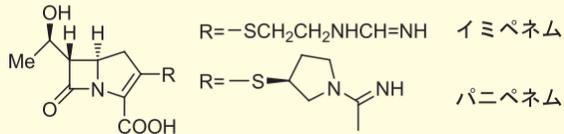
原動力は仮説検証とセレンディピティー

カルバペネム系抗生物質開発の歴史的経緯

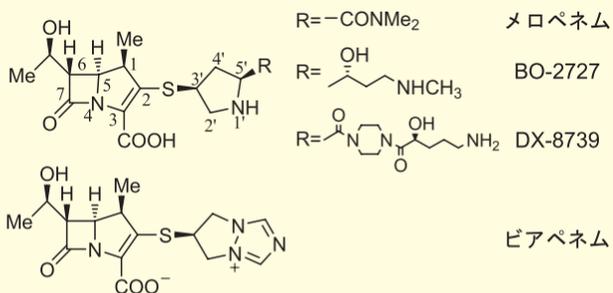
1) 1976年に見出された最初のカルバペネム系天然物



2) 1-desmethylcarbapenem



3) 1β-methylcarbapenem



いまや社会問題にもなっている耐性菌による院内感染は各メディアでも大きく取り上げられ、これまでの細菌感染症に対する人類の優位を損ないかねない事態として懸念されている。その原因菌の中でも特に問題視されている緑膿菌という菌種に対し、われわれは、これまでの抗生物質の中で最強の抗菌活性を示すカルバペネム系抗生物質（以下、カルバペネム）であるドリペネム（商品名：フィニバックス）を創製するに至ったが、その原動力となったのは創薬研究における「仮説検証」と「セレンディピティー（偶然の発見）」であった。

ご存知の通り、どのような研究を行うに当たっても、その基本は仮説検証という手法である。背景やそれまでに得られている知見から、まず新たな仮説を立て、それを実証していく方法であるが、創薬研究においても例外ではない。今回のドリペネム創製にも、この手法が大いに役に立った。

カルバペネムが阻害することでその抗菌作用を発現するペプチドグリカン合成酵素は、グラム陰性菌の細胞外膜の内側にある細胞質膜上に存在する。

このため、緑膿菌などのグラム陰性菌において薬剤が強い抗菌活性を示すには、一旦、細胞質膜の外側にある外膜を透過する必要がある、この外膜を効率よく薬剤が透過するのに利用されるのが、ポーリンと呼ばれる外膜に存在する小孔である。この小孔は大きな分子を通しにくく、内部が親水性のため、脂溶性の高い分子も透過しにくい性質を持っている。

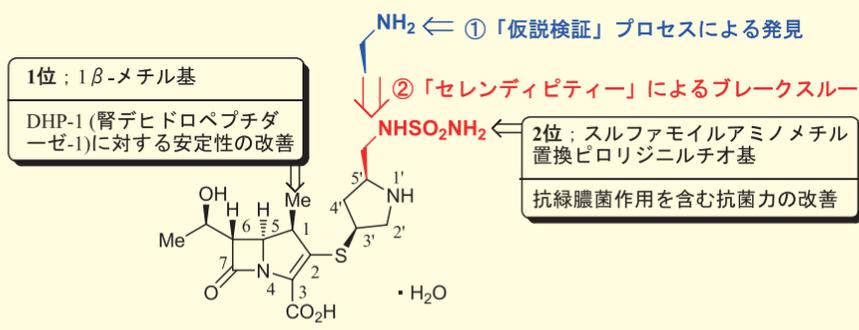
われわれは、このようなターゲットの生物学的背景や既に見出されていた他のカルバペネムの化学構造上の知見から、構造活性相関

カルバペネム骨格2位のピロリジン環5'位にアミノメチル基などの立体的に小さく、かつ親水性の高い官能基が高活性を示すことを見出した。加えて、仮説自身も誤っていなかったことを検証することができた。

ドリペネム創製のもう1つの大きな成功要因はセレンディピティーである。仮説検証から2位側鎖ピロリジン環の5'位に、見出したアミノメチル基を基本として、一般に医薬品の部分構造として知られているアミド、ウレイド、カルバメート、スルホンアミドなど様々な、立体的に小さく、かつ親水性の高い官能基を導入した。しかし、目指す化合物プロフィールに到達することはできなかった。

(SAR) 研究を行う上での仮説として、化学修飾の方針に、幅広い抗菌活性を維持しながら、①できるだけ小さく②親水性の高い官能基を導入することを掲げ、ポーリンの透過性を高めることで抗緑膿菌活性の増強を図ることを目論んだ。その結果、この仮説によりわれわれは

ドリペネム水和物の化学構造と生物学的性質の相関



ドリペネムと名づけられ、2005年にフィニバックスという商品名で国内での上市に至り、現在、世界82カ国もの国々で承認されている。

地道な努力の中の「出会い」に感動

しばしば、研究の成功は地道な努力と偶然の発見からなる、と言われる。今回のドリペネムの創製においても、仮説検証として紹介した部分は地道な、泥臭い、忍耐力の必要なアプローチではないかと思う。一方、スルファモイルアミノ基 (-NHSO₂NH₂) というオリジナリティーの高い、ユニークな特徴的官能基の発見はいわゆるセレンディピティーがもたらした賜物と言える。

実はこの2つの要素は不可分であり、地道

そこで、われわれはこれまで医薬品としてはあまり見られないような官能基や部分構造をこの位置に導入する試みを行うことにした。このアプローチは、医薬品として未知の官能基を探索するという意味でリスクも大きく、特に、その官能基が潜在的に有する化学的、生物学的安定性や毒性の懸念などを十分に予測して進めることができないという点で不確実性が増す懸念があった。

しかしながら、目標とする化合物プロフィールに至るブレイクスルーをもたらすには、新規な官能基、部分構造が必須であるという判断から、リスクを承知で様々な探索を行うこととした。その結果、ユニークで特徴的なスルファモイルアミノ基 (-NHSO₂NH₂) という官能基がわれわれの目標を満たす化合物プロフィールを与えることを突き止めた。

この官能基自身の発見は、偶然によるところが大きく、予期されたことではなかった点を考えると、セレンディピティーがもたらした研究上のブレイクスルーであるといえる。

このような経緯で、われわれはカルバペネム骨格2位の部分構造末端にスルファモイルアミノ基という独自の官能基を有し、後のドリペネムとなる優れた化合物を見出した。

幸いなことに、本化合物は既存の全ての抗菌薬中、最強の抗緑膿菌活性を示した上、ラットやイヌにおける脳波、行動の異常も既存のカルバペネムより軽微で、動物試験において中枢神経系への影響も弱いという結論が示唆された。

その後、この見出されたカルバペネムは

な努力を惜しまず忍耐を持って研究を行った者にこそ、セレンディピティーが、たまに、しかも神経を研ぎ澄まさなければ分からないぐらい密かに訪れるように思う。

研究の中でも特に忍耐力を必要とする創薬研究において、地道な努力をしながら、気まぐれに、密かに訪れるセレンディピティーを待ちわびることもしばしばだが、一旦それに出会えた時の感動は、ほかのなにものにも勝るものだ、と筆者は思っている。