創薬展開を志向した 天然―擬天然物の 網羅的全合成と医薬化学研究

大阪市立大学大学院理学研究科講師　中山 淳

自然界から得られる天然有機化合物（天然物）は、多様で興味深い分子構造を持つだけでなく、人類にとってしばしば有益な生物活性を示すことから、創薬ひいては生命科学研究全般を加速させる重要な分子群であると言える。

一方で、長い年月をかけて最適化されてきた天然物のような分子群を「狙って」獲得するのは必ずしも容易ではなく、新たな天然物を自然界から単離することも年々難しくなっているという状況がある。

この問題を解決する一つの方法として、「天然物の構造を手本に設計した〝擬天然物〟」の合成が挙げられる。筆者は、自然淘汰から生き残ってきた天然物の重要構造、特に三次元構造維持に重要な炭素骨格を改変させることで生物活性天然物の枠組みを拡張させ、親化合物となる天然物を上回る、あるいは異なる生物活性を示す擬天然物の獲得を目指している。

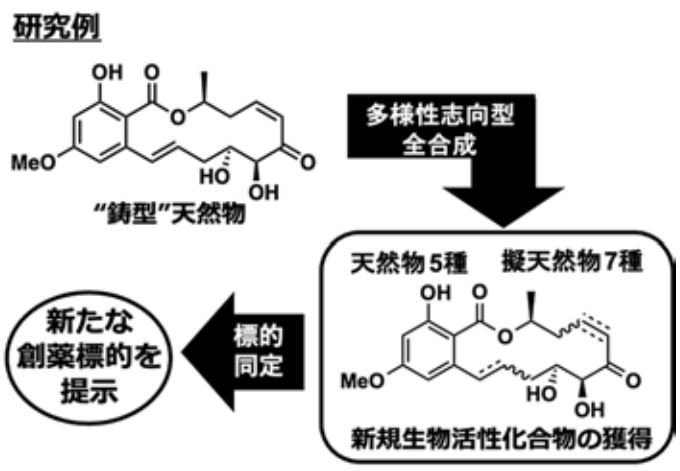
例えば、抗腫瘍活性を示すマクロライド系天然物LL-Z1640-2は分子内に二つの剛直な二重結合を有しており、それらは選択的生物活性発現に必須な要素である。

この二重結合の多重度を敢えて変化させれば、本来有している選択性を失う可能性と引き換えに、大きな三次元構造の変化に伴う新たな生物活性発現が期待できる。

このような考えのもと、LL-Z1640-2を鋳型として化学全合成により12種類の小規模骨格異性体ライブラリーを構築した。その結果、多発性骨髄腫担癌マウスに対して顕著な治癒効果を示す新規擬天然マクロライドを獲得することに成功した。種々の検討によって、本化合物は鋳型天然物であるLL-Z1640-2とは異なる作用標的を示すことも示唆されており、現在その標的同定研究や毒性試験を実施している。

本成果の他にも、合成標的とする天然物ならびに擬天然物を効率的に全合成することで、天然物を上回る抗酸化活性物質や抗菌活性物質なども獲得している。

天然物は言うに及ばず、擬天然物にも大きな可能性が秘められている。それらを開拓していくことで創薬、生命科学研究を加速するべく研究を深化させる所存である。



物性―動態―毒性の連関解析に基づく、脆弱な世代へのナノ粒子の健康影響評価と安全性確保

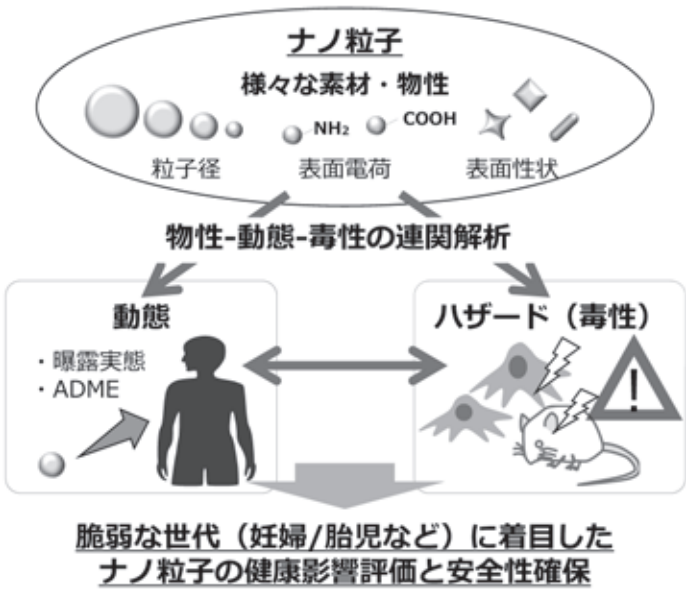
大阪大学高等共創研究院准教授　東阪 和馬

100㎚よりも小さいナノ粒子は、サブミクロンサイズ以上の従来素材と比較し、比表面積が増大し、組織浸透性も向上していることなどから、香粧品や食品領域をはじめ、既に様々な産業分野の製品に実用化されている。そのため、われわれは妊婦／乳幼児を含め、ナノ粒子の意図的・非意図的な曝露を避けられず、化学物質に高感受性である「脆弱な世代（妊婦／胎児など）」に対する安全性評価の重要性が世界的にも指摘されている。しかし、ナノ粒子の曝露実態に沿ったハザード情報については、未だ理解が十分とは言い難い。

本観点から、われわれは、脆弱な世代に着目したナノ粒子のリスク解析（危険性：ハザード【毒性】と曝露実態【動態】との積算で求められる）を目指し、「物性-動態-毒性」の連関解析を通じ、その毒性解析と機序解明を実施してきた。その結果、ナノ粒子がその物性によっては、血液胎盤関門を突破し、胎仔発育不全をはじめとする生殖毒性を引き起こし得ること、また、胎盤の形成・成熟に重要な栄養膜細胞の構造・機能形成を抑制し得ることを明らかとしてきた。

一方で、ナノ粒子による胎盤障害に対して、好中球やオートファジーが保護的に働くこと、さらに、ナノ粒子の表面を官能基で修飾を施すことで、ナノ粒子による生殖毒性が軽減し得ることを認めるなど、ナノ粒子の物性-動態-毒性の連関解析手法の有用性を示すと共に、ナノ粒子の安全性確保における優れたアプローチであることを提示してきた。

本研究成果は、生殖発生毒性学的視点からのナノリスク解析基盤の構築に直結し、ナノ粒子のリスク管理に係る新たな政策形成に資する知見を提供するものである。本研究のさらなる発展により、わが国のナノ産業の発展・社会受容の促進のみならず、今後の健康科学領域の発展にも貢献し得ることに期待し、これからも研究に邁進する所存である。



【令和3年8月施行の改正薬機法に対応してアップデートした改訂版】

よくわかる薬機法 令和改正編 2
＜令和3年8月施行版＞
編集 薬機法研究会

医薬品医療機器等法（薬機法）による規制内容を、イチから理解できるように諸規定全般をわかりやすくまとめた解説書。

POINT
■ 承認や認証、許可、届出など『制度』ごとにまとめて規定内容を解説することで、複雑な法体系を俯瞰しながら理解できます。

A5判 /355頁 / 定価 3,630円（本体3,300円＋税10%）

書籍の詳細・ご注文はURLまたはQRから薬事日報社オンラインショップへ
⇒ https://yakuji-shop.jp/

祝　日本薬学会 第142年会
（順不同）

JPS ジェーピーエス製薬
〒224-0023 横浜市都筑区東山田四―四二―二二 電話 〇四五（五九三）二〇五〇

三国株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町二―四―一〇 電話 〇六（六二三一）二三五七（代表）
代表取締役 大野 健一

日本粉末薬品株式会社
〒541-0045 大阪市中央区道修町二―五―一一 電話 〇六（六二〇一）三八〇一
代表取締役 桑野 彰一

株式会社栃本天海堂
〒530-0053 大阪市北区末広町三―二一 電話 〇六（六三一一）八四二五
代表取締役社長 栃本 大輔

当ファイルの著作権は㈱薬事日報社またはコンテンツ提供者に帰属します。当ファイル（印刷物含む）の利用は私的利用の範囲内に限られ、それ以外の無断複製・無断転載・無断引用はご遠慮ください。当ファイル（印刷物含む）を社内資料、営業資料などでご利用される場合はご相談ください。
株式会社薬事日報社　TEL:03-3862-2141　shinbun@yakuji.co.jp　http://www.yakuji.co.jp/