

ペプチド化学を基盤とする難治性疾患克服を目指した創薬化学研究



東京薬科大学生命科学部教授・
薬学部特命教授

林良雄

アカデミアに属する薬学の研究者にとっても、世の中の役に立つ新薬の創造は大きな夢である。しかし、製薬企業では、創薬支援に資するネットワークが脆弱なアカデミアの研究者が取り組むべき創薬研究とは何だろうか。私は、その到達点をDrug-likenessの高い構造からなる高活性性リード化合物の創製と定めた。そして、アンメットメディカルニーズの高い難病や製薬企業が挑み難い疾患を創薬の対象にした。アカデミアが先回りして創薬の準備をしておけば、社会の要請や企業のニーズが追いつく時が来るのではないかと考えたわけである。

一方、ペプチド化学者として、今も魅力的なペプチドを基盤とする創薬へ夢を馳せてきた。ペプチド化学は、生命科学の源泉の一つであり、有機化学と生命科学の十字路にある。ホルモン研究から始まったこの学問は、固相合成化学やコンビナトリアル化学を創出し、ケミカルバイオロジーの発展を支え、創薬の新たな潮流としてペプチドミメティクスや蛋白質・蛋白質相互作用(PPi)を制御する中分子および環状ペプチドを開拓し、絶えず医薬品開発を牽引している。最近では抗体・薬物複合体(ADC)などのバイオ医薬品における化学修飾

が脆弱なアカデミアの研究者が取り組むべき創薬研究とは何だろうか。私は、その到達点をDrug-likenessの高い構造からなる高活性性リード化合物の創製と定めた。そして、アンメット

表 対象とした主なペプチド創薬研究

目指したアカデミアがすべき実践的な創薬研究

目標：製薬企業とは異なる目線でDrug-likenessの高い構造からなる高活性リード化合物の創製

利点：アカデミアが先回りして創薬の準備をしておけば、製薬企業のニーズが追いつく時が来る

標的疾患：アンメットメディカルニーズの高い難病 / 製薬企業が挑み難い疾患

サイズ	ペプチド創薬テーマ	ペプチドの起源	標的疾患など
低分子	① チュープリン重合阻害剤	天然物：フェニラヒスチン	がん、好中球減少症
	② リードスルー薬	天然物：(+)-ネガマイシン	筋ジストロフィー、ナンセンス変異疾患
	③ SARS-CoV 3CLプロテアーゼ阻害剤	基質切断部位配列	SARS, COVID-19
中分子	④ ヒトニューロメジンU受容体アゴニスト	ヒトニューロメジンU	肥満、高プロラクチン血症
	⑤ マイオスタチン阻害ペプチド	タンパク質前駆体配列	サルコペニア、がん悪液質など
環状分子	⑥ 抗体Fc部分認識ペプチド	ファージライブラリー	選択的ADC調製法
	⑦ タイトジャンクション開口ペプチド	天然環状デプシペプチド MA026	経皮吸収促進補助

の学術基盤を提供している。前述の考えに則り、これまでに、複数のペプチド創薬研究に取り組むことができた(表)。ナンセンス変異疾患に対する創薬では、中途停止コドンを読み飛ばし、完全長蛋白質を誘導するリードスルー薬の創製に挑んだ。デュシエンヌ型筋ジストロフィーを対象にシペプチド様の抗生物質である(+)-ネガマイシンから、特に中途停止コドンUGAの読み飛ばしに優れた

創薬ツールとしての利用を目的に、抗体薬物複合体の位置選択的調製に資するFc部認識環状ペプチド(15残基)の開発、 α -ヘリックスの新規テンプレートの可能性のある天然由来のステアブルペプチド

の発見にも成功した。いずれも重要な創薬研究と考えているが、特筆すべきはSARS-CoV-2 3CLプロテアーゼ(3CLpro)に対する阻害剤創製である(図)。2002年のSARS新興を機にSARS-CoV-2が有するシステインプロテアーゼ3CLproに

複数の誘導体を創製してきた。一方、筋萎縮性疾患の克服を目指した創薬として、骨格筋成長の負の調節因子マイオスタチンに対する中分子阻害ペプチドの創製を実施し、最終的には16残基の全てD体アミノ酸からなる生体安定性の高い阻害ペプチドを創製することができた。

この研究は、アカデミアが先回りして創薬の準備をしておいた一例になるかもしれない。

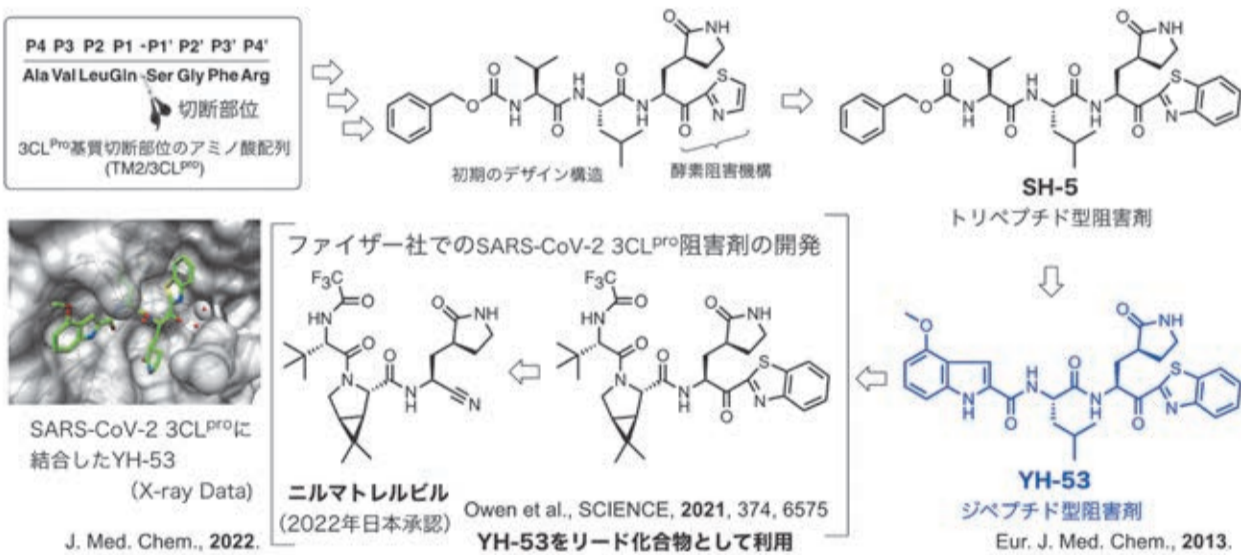


図 SARS-CoV 3CLプロテアーゼ阻害剤の創製

Your Partner in Medication
YUYAMA

Next Value! 取り間違いなく安全に。

ピッキング業務は新たなステージへ。

薬品トレイの組み合わせ次第で
約1,200種(約3,000箱)*の薬品搭載可能!

*本体幅3.6m、ピッキング台1台構成時の場合。本体幅は最小2.7mから最大7.2m、ピッキング台は2台まで増設可能となります。詳細はお問合せください。

自動薬剤ピッキング装置

DrugStation

発売元 株式会社 **ユヤマ**

Easy 簡単に!

高速で目の前に出てくるトレイから薬品をピッキングするだけ。

Safety ミスなく!

トレイ搭載薬品に応じて、シャッターが必要部のみ開くから取り間違いの心配無し。

Almighty 幅広く!

搭載薬品種はPTPシート/軟膏/点眼/漢方等、ピッキング可能な薬品が対象。

薬品箱に対応した
自動入出庫装置

自動薬品箱入出庫装置 DS Box Unit

DrugStationと連結することで薬品トレイ方式と薬品箱出し方式を両立します。

日本薬学会第144年会に出展します!

パシフィコ横浜 展示ホール AB1階でお待ちしておりますので、「ドラッグステーション」をご体験ください。

大阪本社 〒561-0841 大阪府豊中市名神口1丁目4番30号 TEL.(06)6868-5155(代)

東京本社 〒130-0012 東京都墨田区太平2丁目10番10号 TEL.(03)3829-9511(代)