

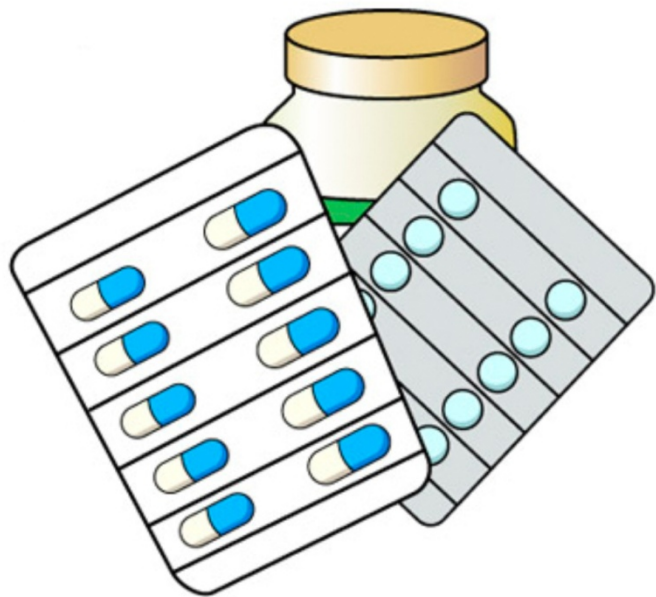
学術俯瞰講義

137億年の「物質」の旅
～ビッグバンからみどりの地球へ～

12月3日：物質と疾病

東京大学大学院薬学系研究科
柴崎 正勝

医薬品(=物質)で疾病を治療する



- 医薬品の多くは低分子有機化合物
- 天然物由来医薬品と人工合成医薬品の両方がある。

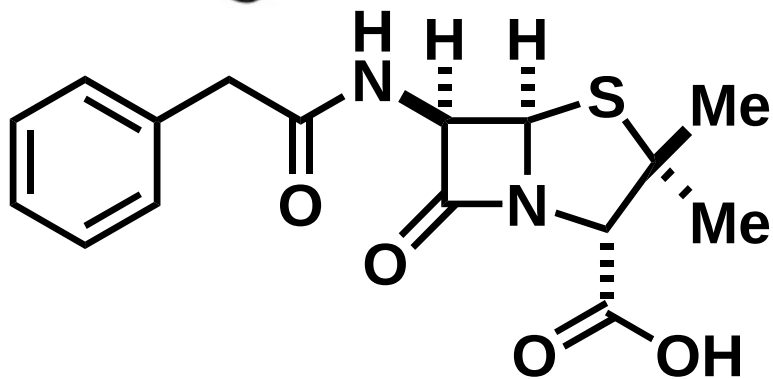
天然物では毒性が強すぎるものもあれば、効き目が不十分なものもある。



効き目のありそうな天然物などを参考に人工的にデザインされた物質を使用するケースが多い。



生体のメカニズムを物質(分子)レベルで理解し、医薬品を設計する必要がある。



世界初の抗生物質
ペニシリンG (天然物)

医薬品(＝物質)と疾病治療

医薬品はどのように作用するのか？
どのように設計されたのか？

1. 臓器移植を可能にする免疫抑制剤
2. 抗ウイルス薬
AIDS発症を防ぐ医薬品の科学
抗インフルエンザ薬の科学
3. 高血圧に対する医薬品の科学
4. 高脂血症に対する医薬品の科学

臓器移植を可能にする医薬品の科学

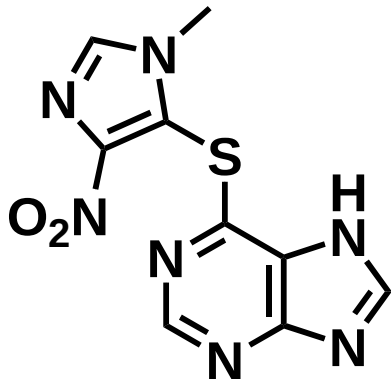
生体の防御機構(免疫反応)
による拒絶反応

ブロック

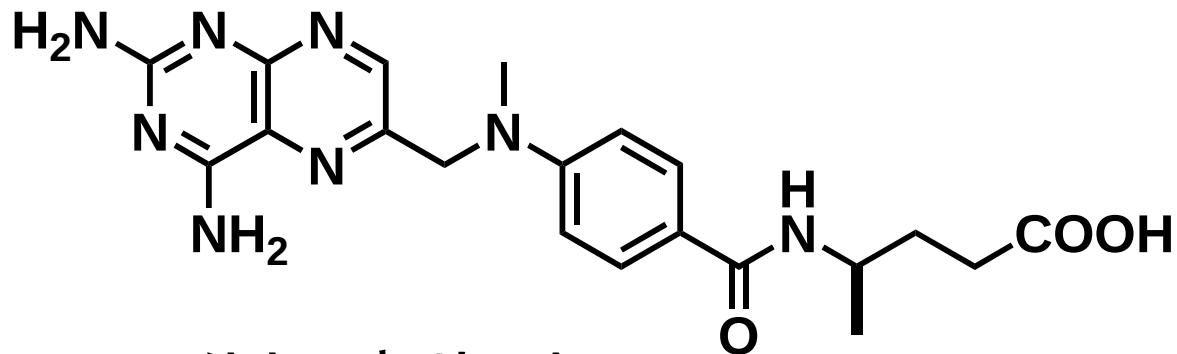
免疫抑制剤

1954年 一卵性双生児間の世界初の臓器移植(腎臓)
Joseph E. Murray、E. Donnall Thomas
(1990年ノーベル生理学・医学賞)

1962年 免疫抑制剤による、親戚関係にないヒト間の腎臓移植



アザチオプリン



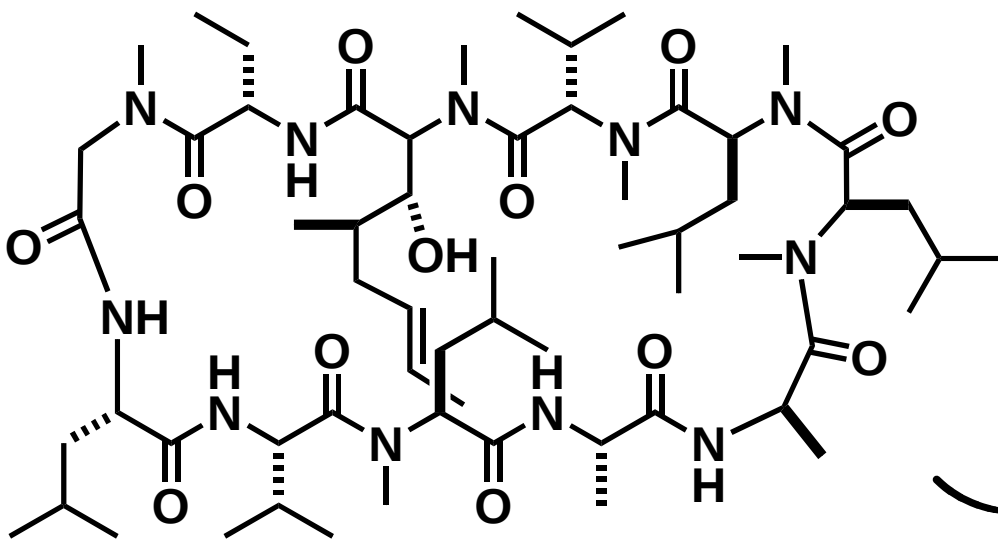
メトレキサート

1963年 肝臓移植、肺移植

1967年 心臓移植

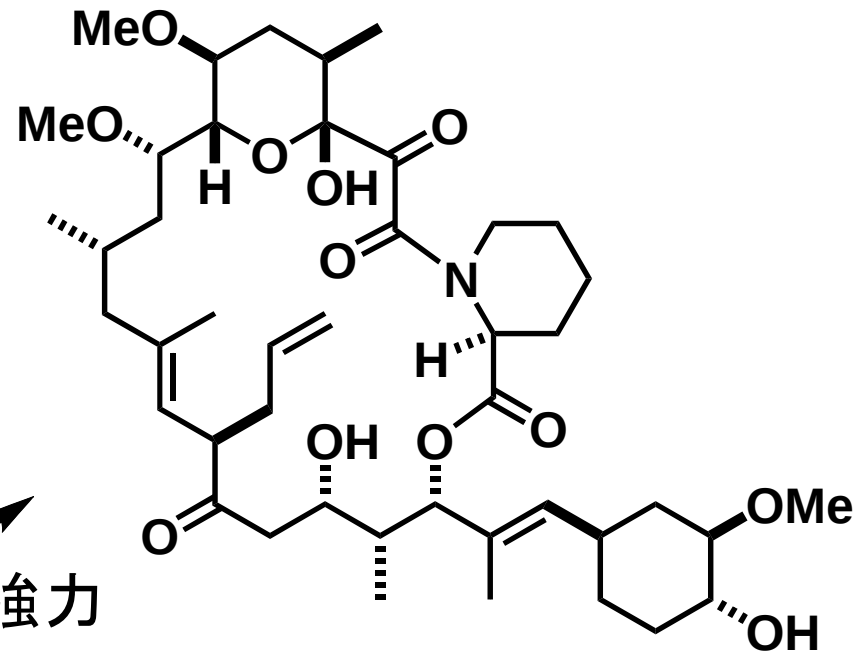
臓器移植を可能にする医薬品の科学

選択的かつ強力な、免疫系**T細胞**活性化阻害剤の発見



シクロスポリンA

1971年 Sandoz



FK 506

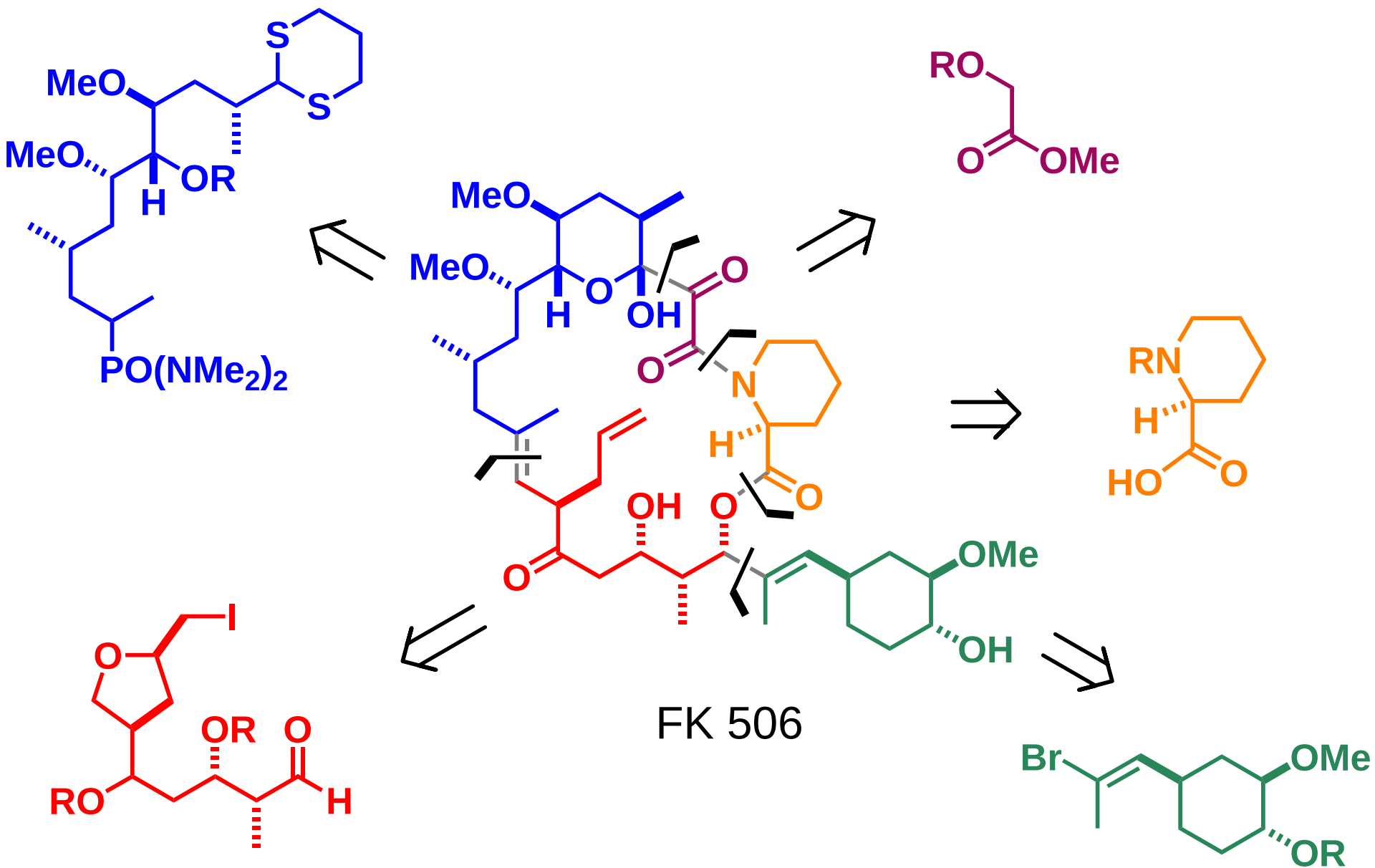
1987年 Fujisawa

別名 Tacrolimus

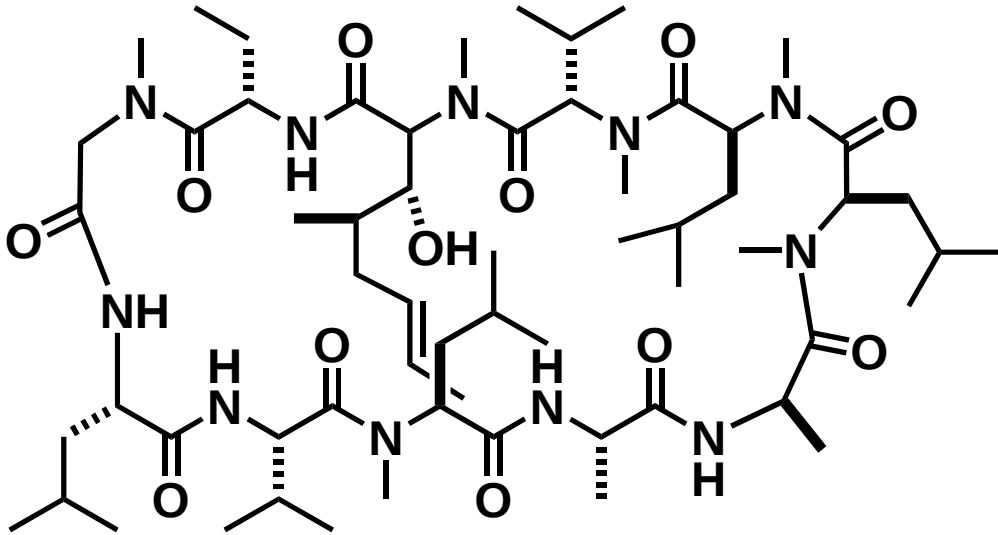
(**T**sukuba **mac**rolide **immuno**suppresant)

100倍強力

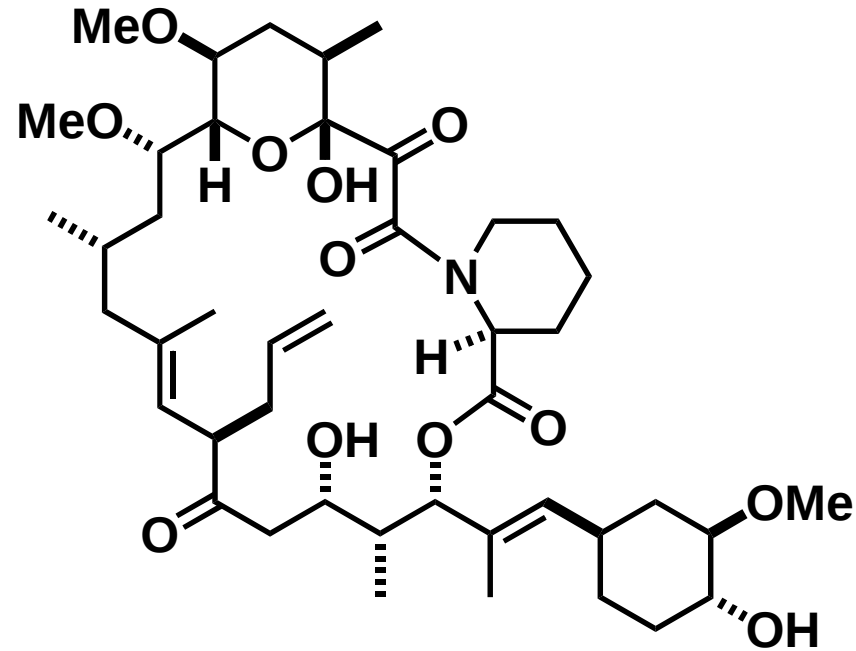
FK506の純化学合成



免疫抑制剤研究が拓いたケミカルバイオロジー

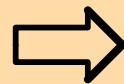


シクロスポリンA



FK 506

全く異なる構造



同様の作用
(T細胞活性化の阻害)

メカニズム？

免疫抑制剤研究が拓いたケミカルバイオロジー

シクロスポリンA

FK 506

全く異なる標的
タンパク質に結合

シクロフィリン

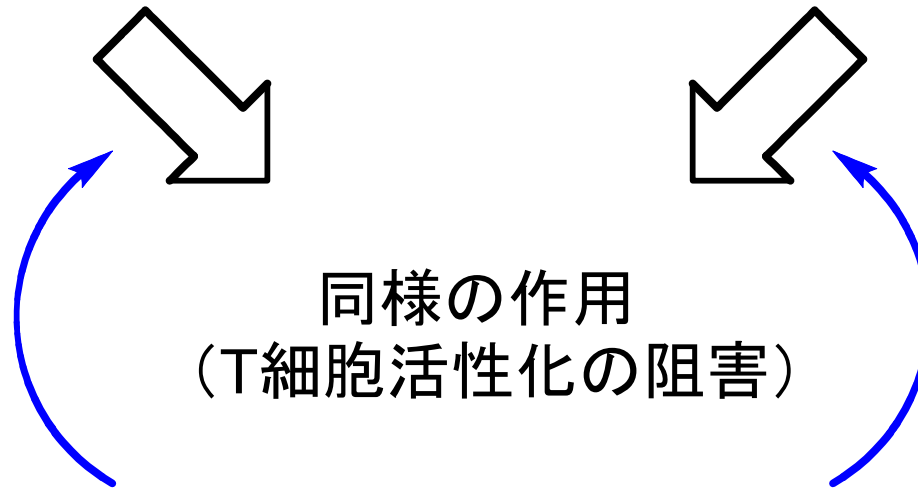
FKBP-12

複合体形成

複合体形成

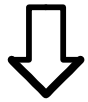
同様の作用
(T細胞活性化の阻害)

共通のメカニズムの関与？



免疫抑制剤研究が拓いたケミカルバイオロジー

ラパマイシンもFKBP-12
に結合する



同様の作用
(T細胞活性化の阻害)

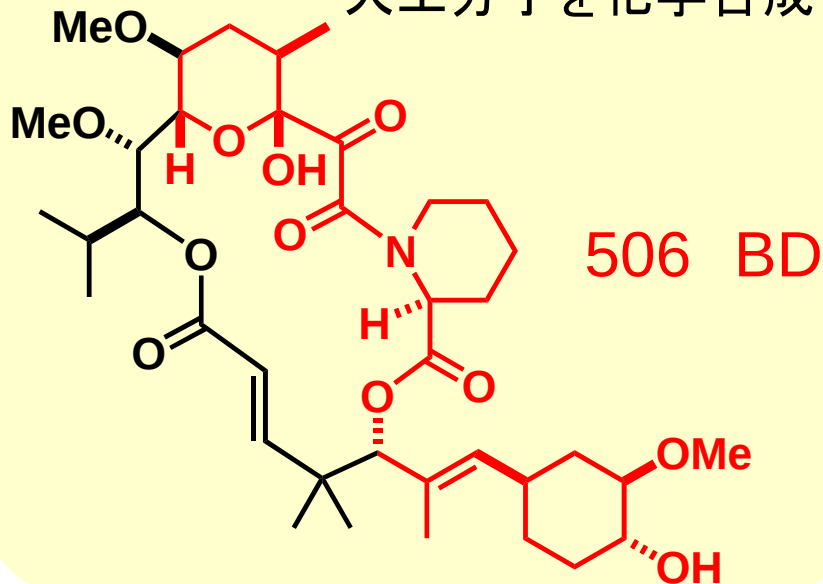
ラパマイシン

FKBP-12

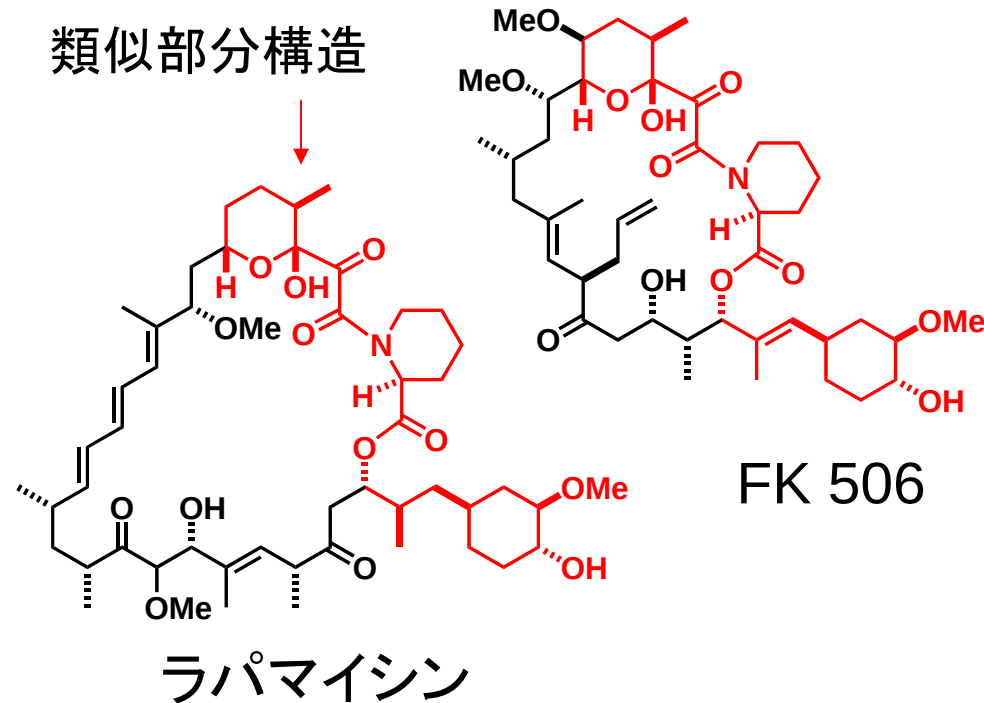
FK 506

FKBP-12

探索分子として共通部位を保持した
人工分子を化学合成



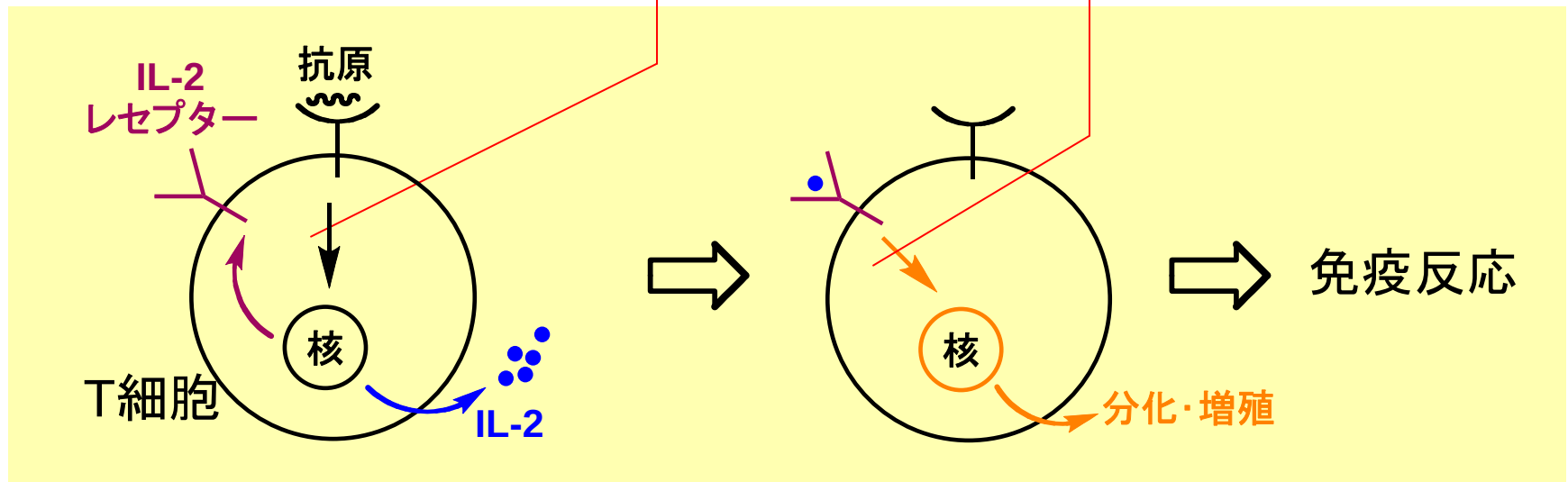
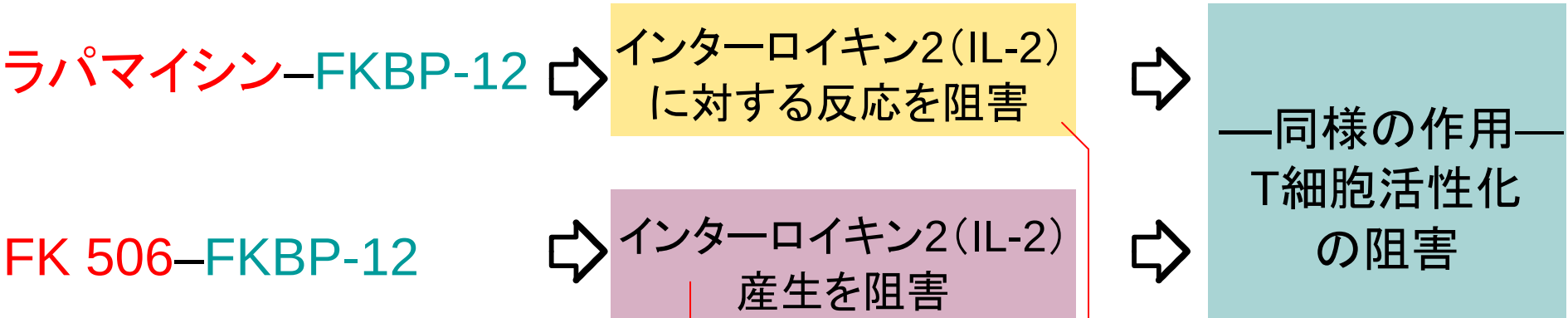
類似部分構造



免疫抑制剤研究が拓いたケミカルバイオロジー

それぞれ
複合体を形成

506 BD—FKBP-12 ➡ 作用なし



免疫抑制剤研究が拓いたケミカルバイオロジー

それぞれ
複合体を形成

506 BD—FKBP-12 ➡ 作用なし(カルシニューリンに結合できない)

ラパマイシン—FKBP-12 ➡ インターロイキン2(IL-2)
に対する反応を阻害 ➡

FK 506—FKBP-12 ➡ インターロイキン2(IL-2)
産生を阻害 ➡ —同様の作用—
T細胞活性化
の阻害

シクロスポリンA
—シクロフィリン ➡ インターロイキン2(IL-2)
産生を阻害 ➡

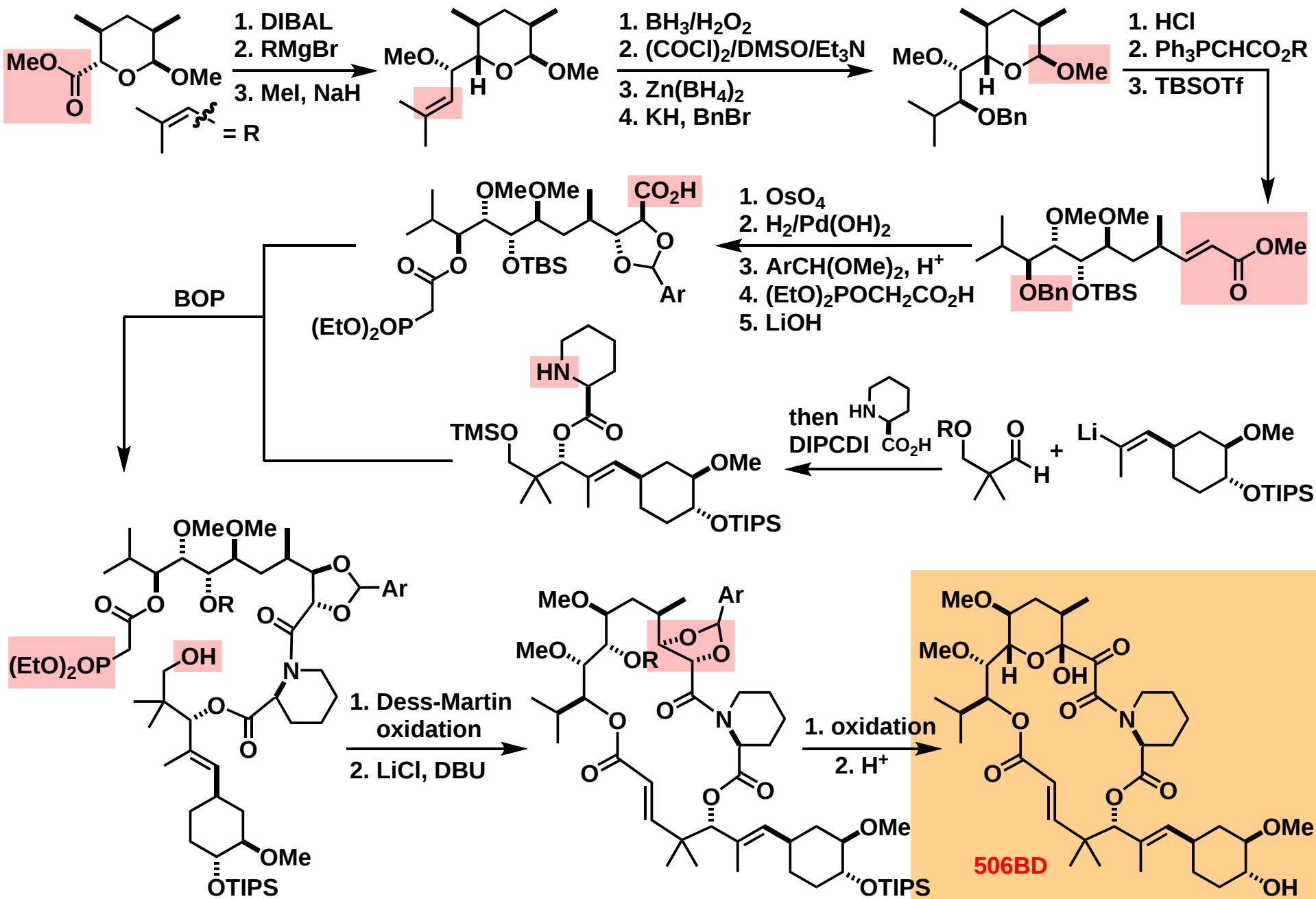
共通の標的タンパク質
カルシニューリン

それぞれ複合体を形成

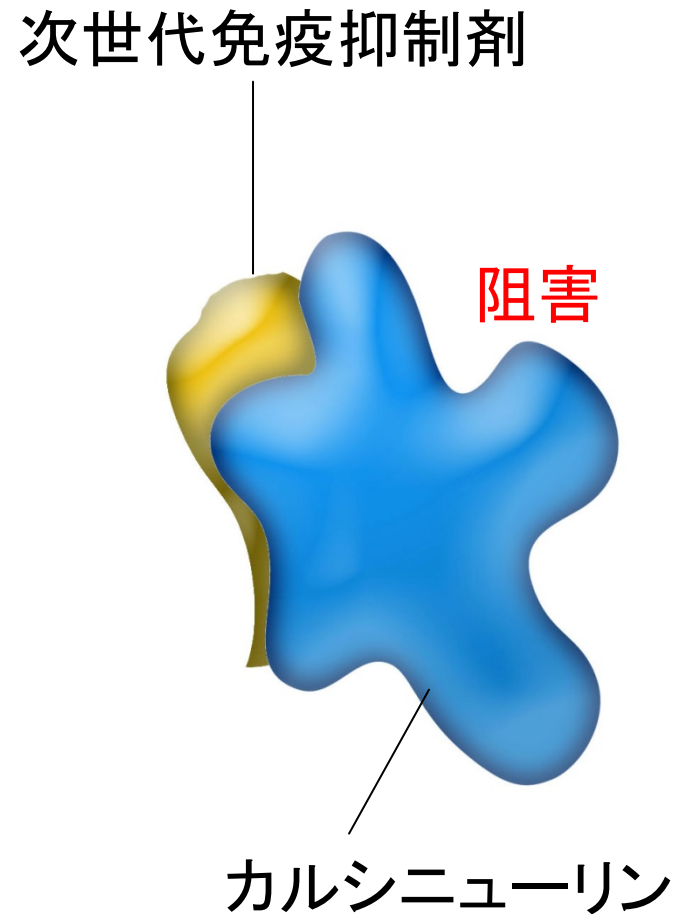
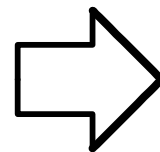
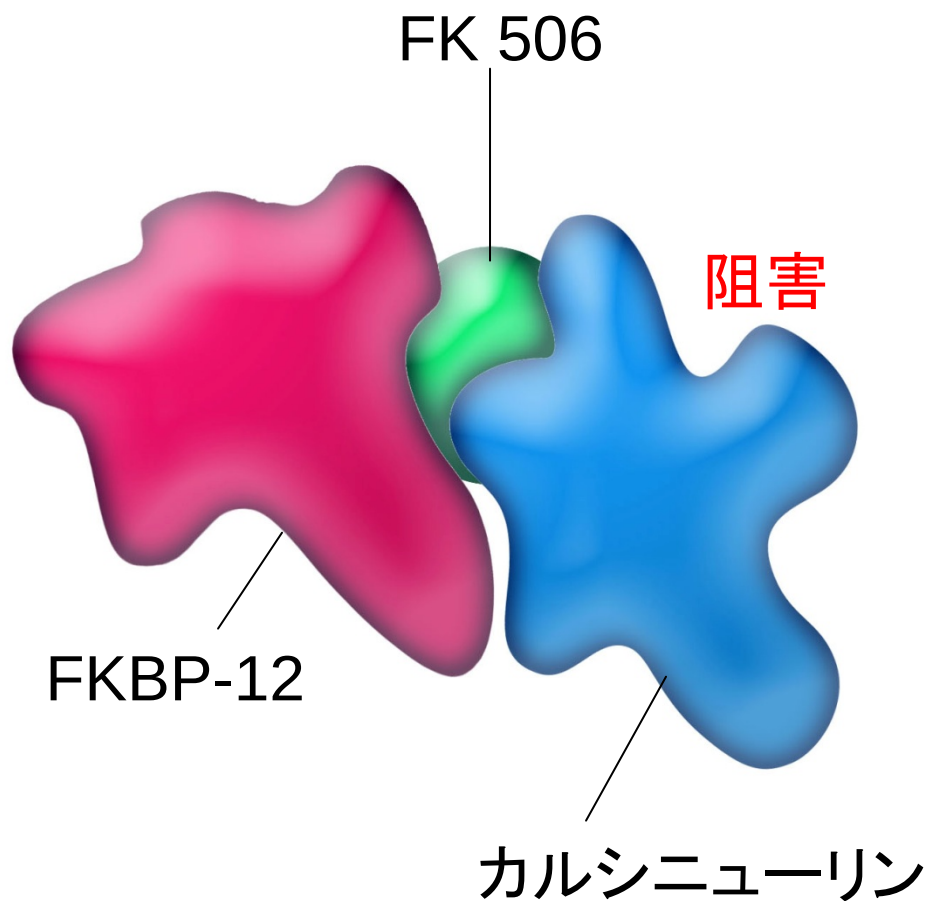
FK 506—FKBP-12—カルシニューリン

シクロスポリンA—シクロフィリン—カルシニューリン

506 BDの化学合成



未来を担う免疫抑制剤の設計



AIDS発症を予防する医薬品の科学

AIDS: **A**cquired **I**mmune **D**eficiency **S**yndrome
(後天性免疫不全症候群)

ヒト免疫不全ウイルス

(**HIV**: Human Immunodeficiency Virus)

1983年 パスツール研究所にて

モンタニエ、バレシヌシがHIVをAIDS患者より発見
(2008年ノーベル生理学・医学賞)

HIVに感染しても、すぐにはAIDSを発症しない。

HIVがヒト体内に侵入するとヒト免疫機構に重要な
CD4陽性T細胞に感染し、HIV増殖、T細胞減少。

長い潜伏期間の後に、T細胞の大幅な減少により
免疫不全状態になり、日和見感染などを起こす。

HIVの増殖を抑制するには

AIDSの発症を予防するにはHIVの増殖を抑え続けるのが有効。HIVは非常に変異しやすいウイルスであり、仮にワクチンをつくってもすぐにワクチンの効かないHIVが出現してしまう。

ワクチン: ウイルスの特定の表面構造を認識するもの



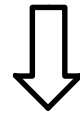
すぐに表面構造を変化させてしまうHIVには適用困難



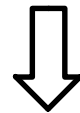
ウイルスの増殖メカニズムを解明し、理論的に増殖を遮断する医薬品を開発することが必要

HIV治療薬の設計指針

ウイルスは細菌とは異なり、自分自身だけでは増殖することができない。**ヒトなど宿主細胞に寄生**し、ヒト細胞のDNA複製機能、タンパク質生産機能などを利用して爆発的に増殖する。

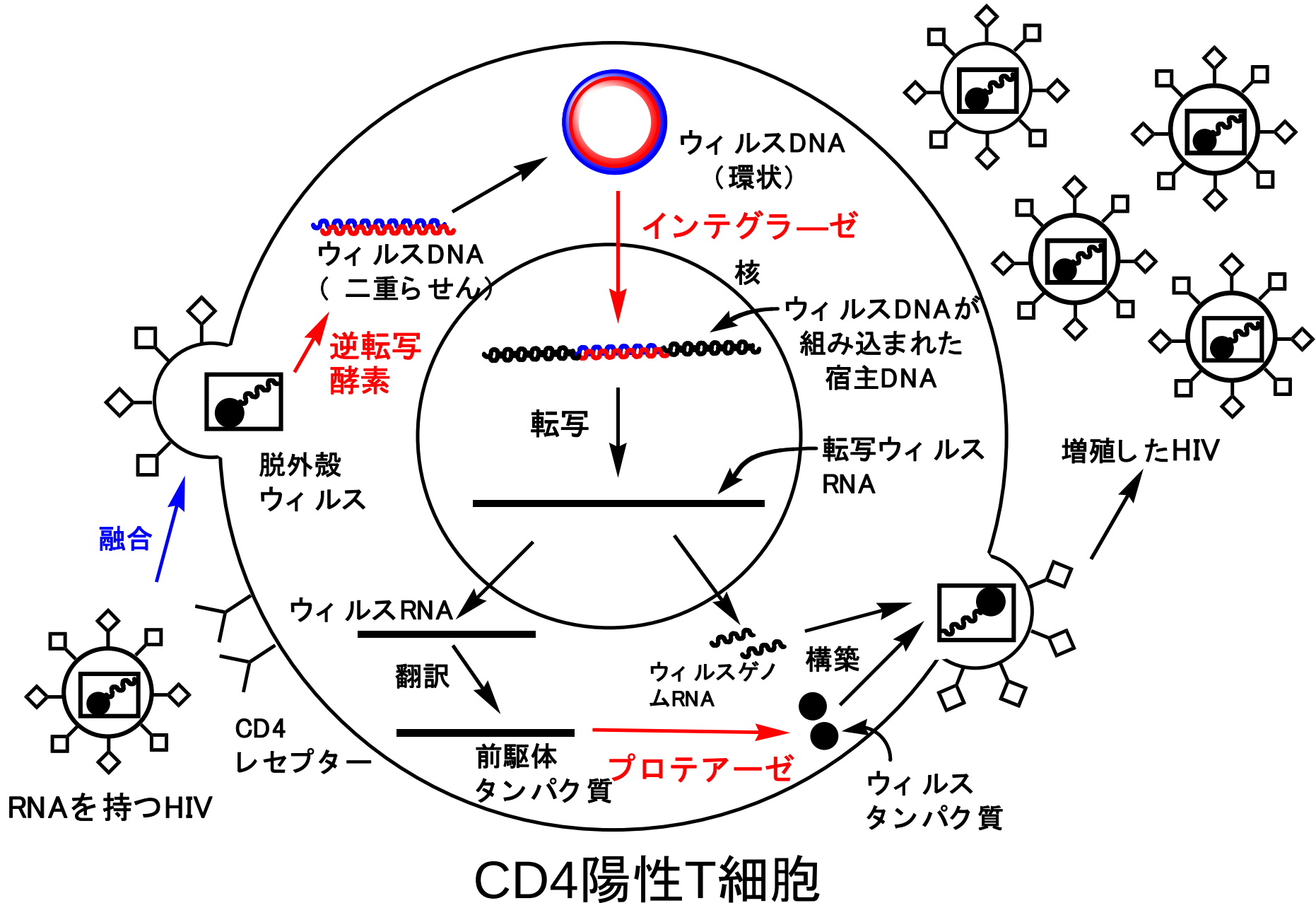


抗ウイルス医薬品の設計戦略は、細菌自身の細胞を攻撃する抗生物質とは根本的に異なる。



医薬品の設計では、ヒト本来の機能を阻害することは避け、HIVやインフルエンザウイルスなどウイルスごとに特有の増殖メカニズムのみを選択的に攻撃する必要がある。

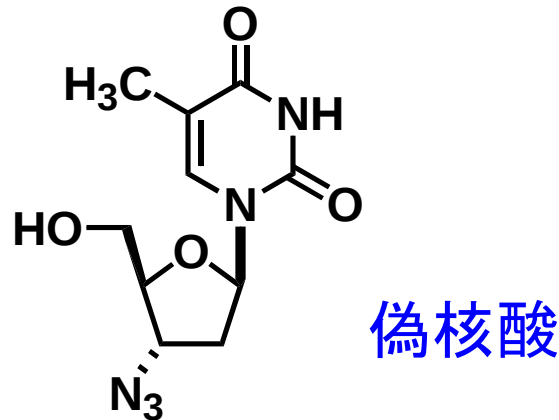
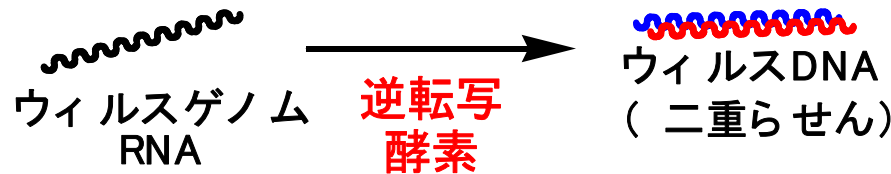
HIVの増殖メカニズム



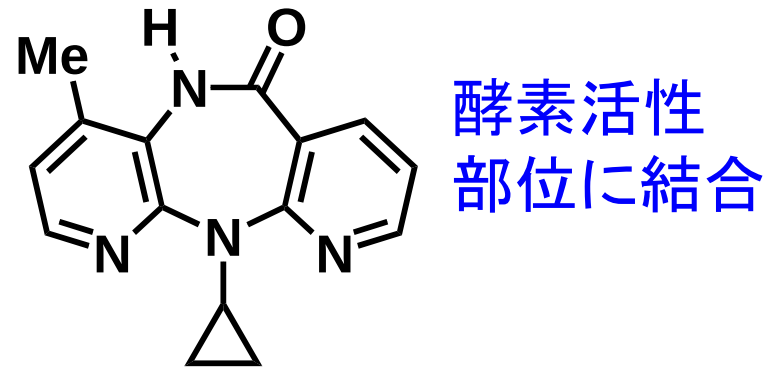
HIV治療薬の例(1)

逆転写酵素阻害剤:

HIVはRNAで遺伝情報を伝えるレトロウイルス。ヒト細胞の機能を活用して増殖するためには、**逆転写酵素**によってヒトと同じDNA構造に変化する必要有り。



核酸系逆転写酵素阻害剤
AZT(1987年) 初のHIV治療薬



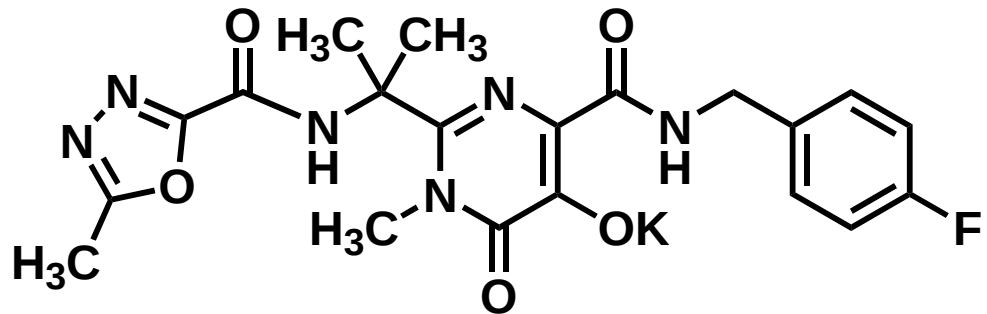
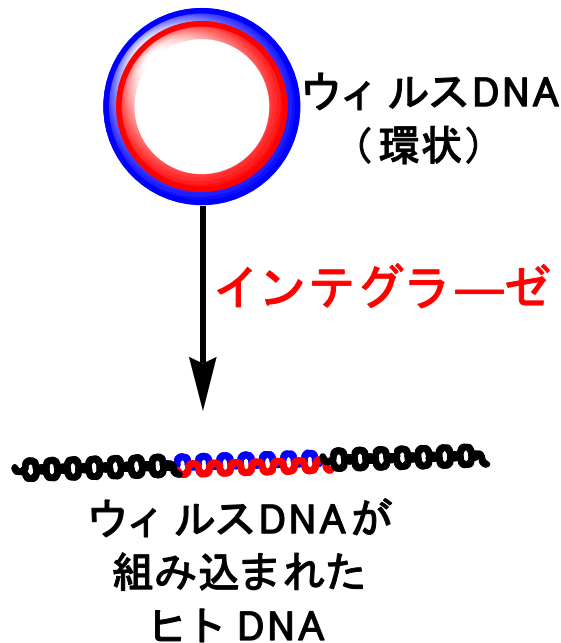
非核酸系逆転写酵素阻害剤
ネビラビン(1996年)

逆転写酵素を阻害すればHIVは増殖できなくなる。

HIV治療薬の例(2)

インテグラーゼ阻害剤:

ウイルスDNAはヒトDNA中に**インテグラーゼ**(酵素)によって組み込まれる。その結果、ヒト細胞の機能を使ってウイルスDNAは増殖する。**インテグラーゼ**はTV局のビデオテープ編集のようにヒトDNAを切断し、ウイルスDNAを間に組み込んで、再度つなぐ機能をもっている。



ラルテグラビルカリウム

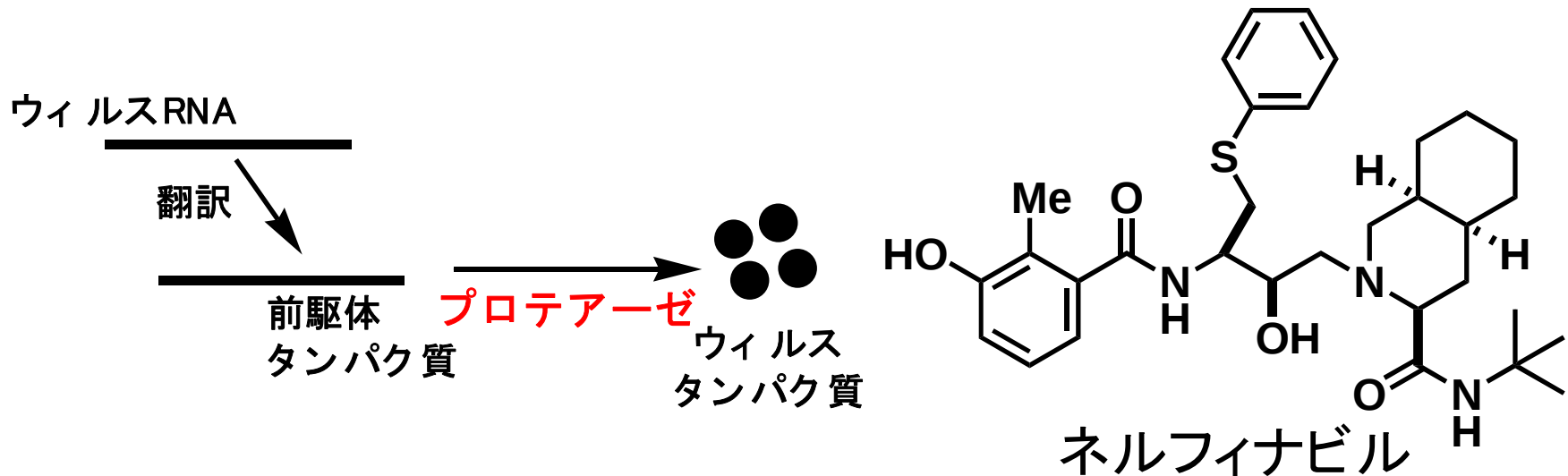
(2007年9月販売、日本国内は2008年7月)

インテグラーゼを阻害すればHIVは増殖できなくなる。

HIV治療薬の例(3)

プロテアーゼ阻害剤:

ヒト細胞内で合成させたウイルスタンパク質前駆体を
プロテアーゼ(酵素)によってウイルスタンパク質へと
変化させることでHIVを複製へとつながる。



1995年以降多くの**プロテアーゼ阻害剤**が市販されている

プロテアーゼを阻害すればHIVは増殖できなくなる。

HIV治療薬の例(4)

融合阻害剤:

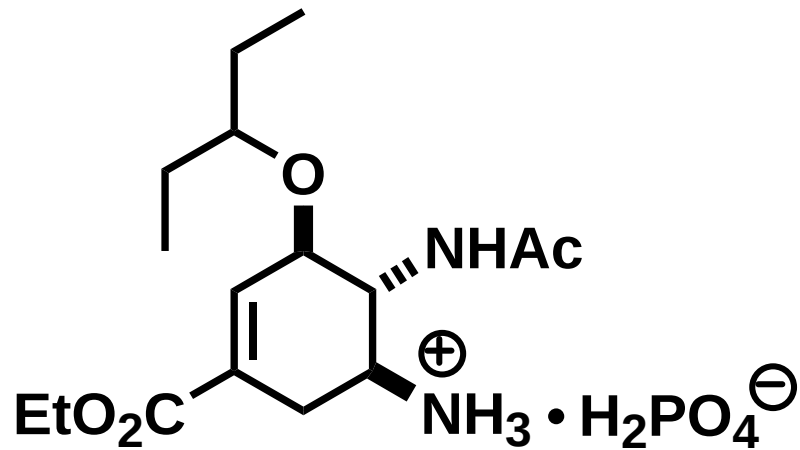
HIVのCD4陽性T細胞への融合(侵入)段階を防ぐ
現在、日本では臨床試験中

HIVの治療

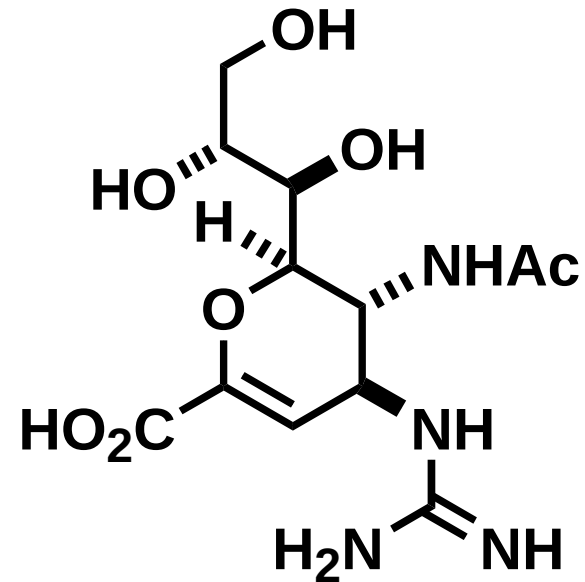
多剤併用療法,カクテル療法(HAART: Highly Active Anti-Retroviral Therapy): HIVは非常に変異を起こしやすく、一つの薬のみを使用してもすぐに耐性ウイルスが出現してしまう。メカニズムの異なる薬を複数組み合わせて使用することでHIV増殖を効果的に抑制し、長期間にわたってAIDS発病を防ぐことが可能となっている。

但し、残念ながらHIVを体内から根絶する有効な治療法、医薬品はまだ見つかっていない。

インフルエンザパンデミックに対する医薬品の科学

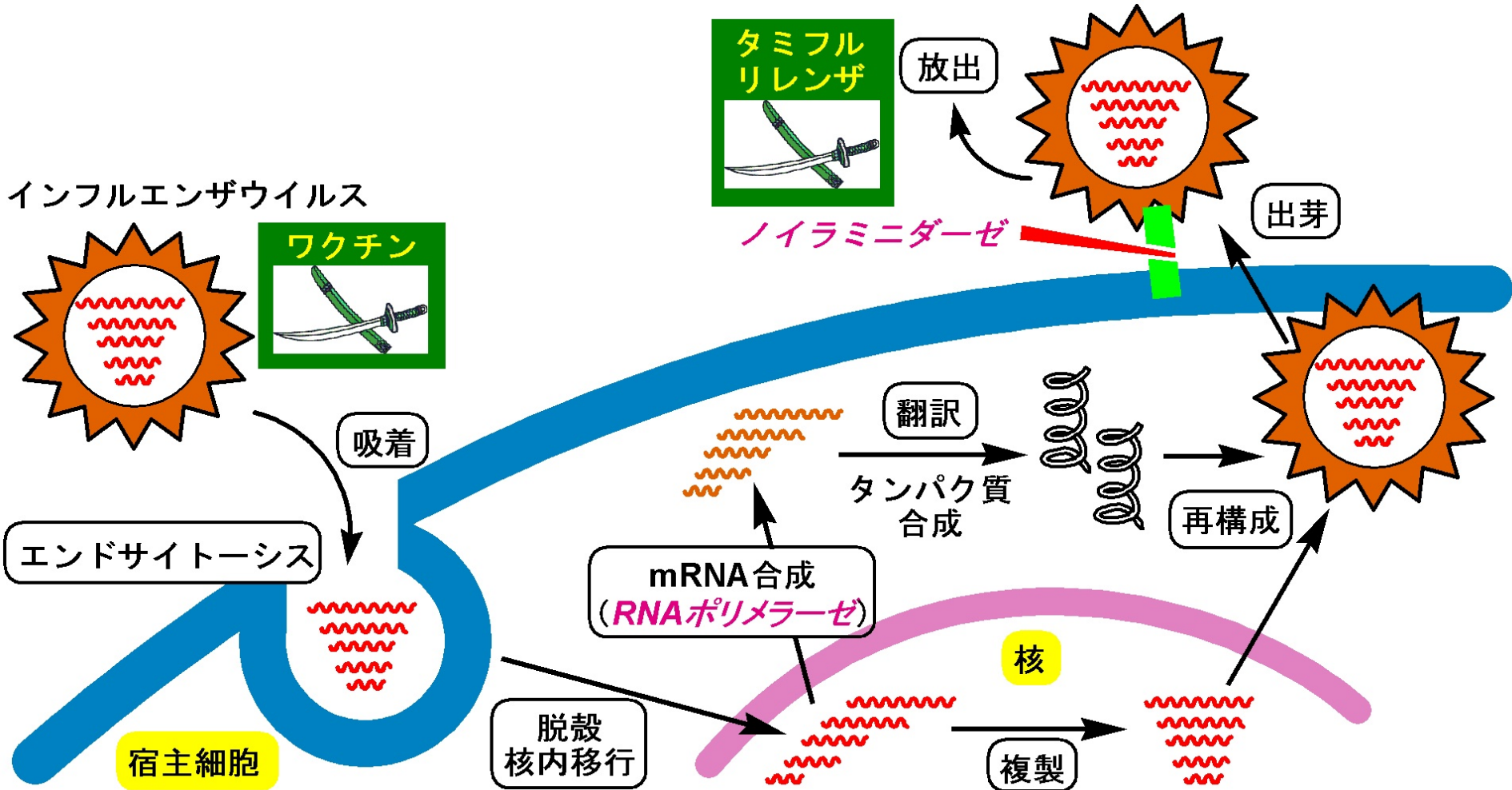


タミフル

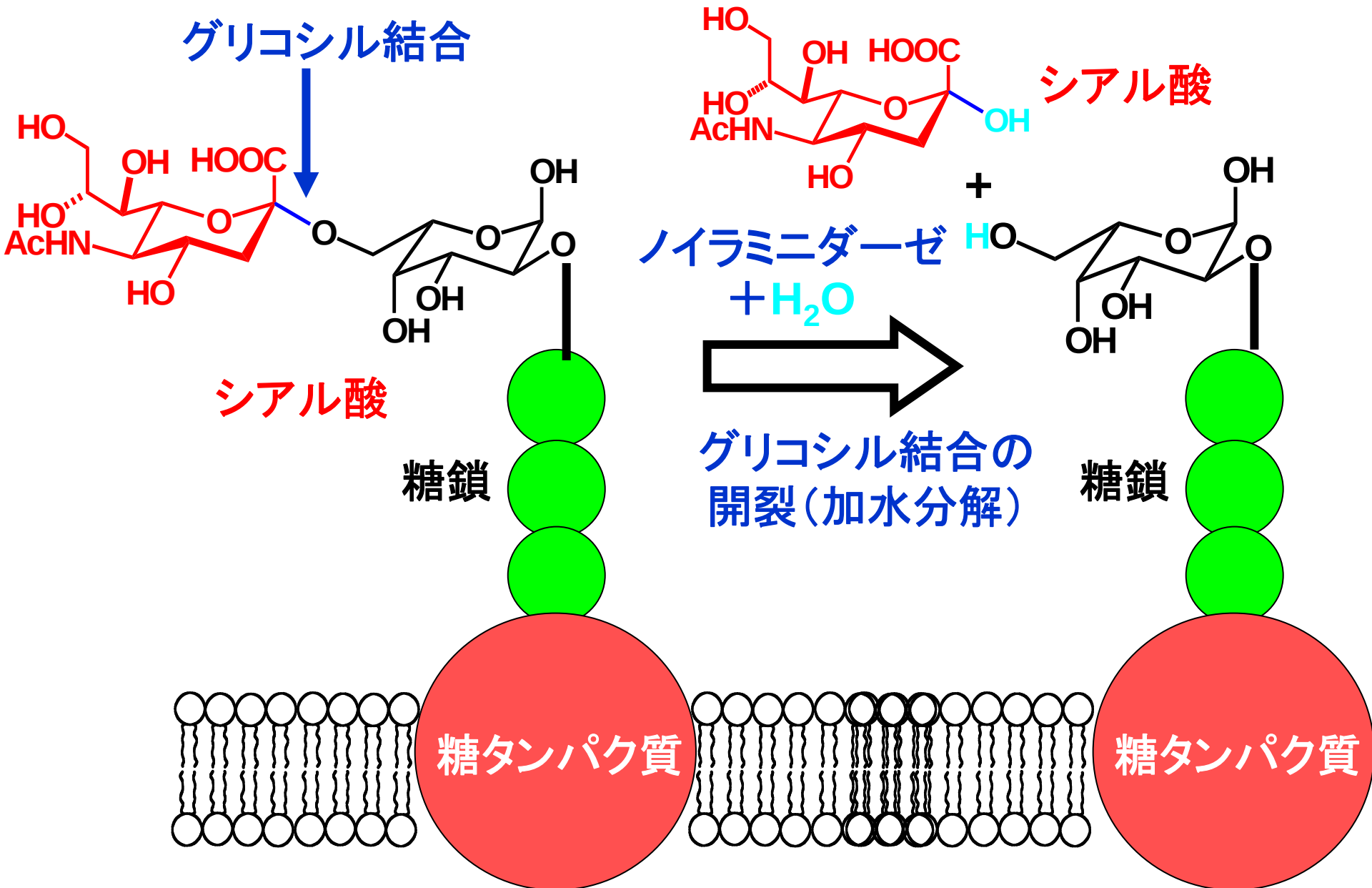


リレンザ

インフルエンザウイルスのライフサイクル

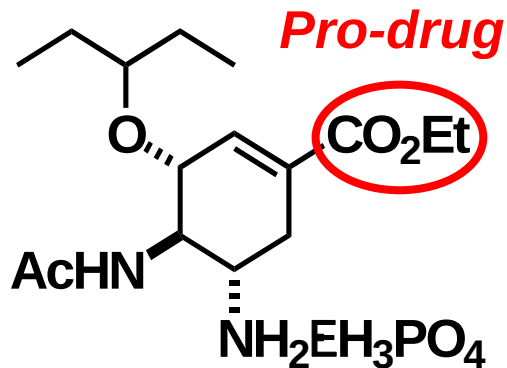
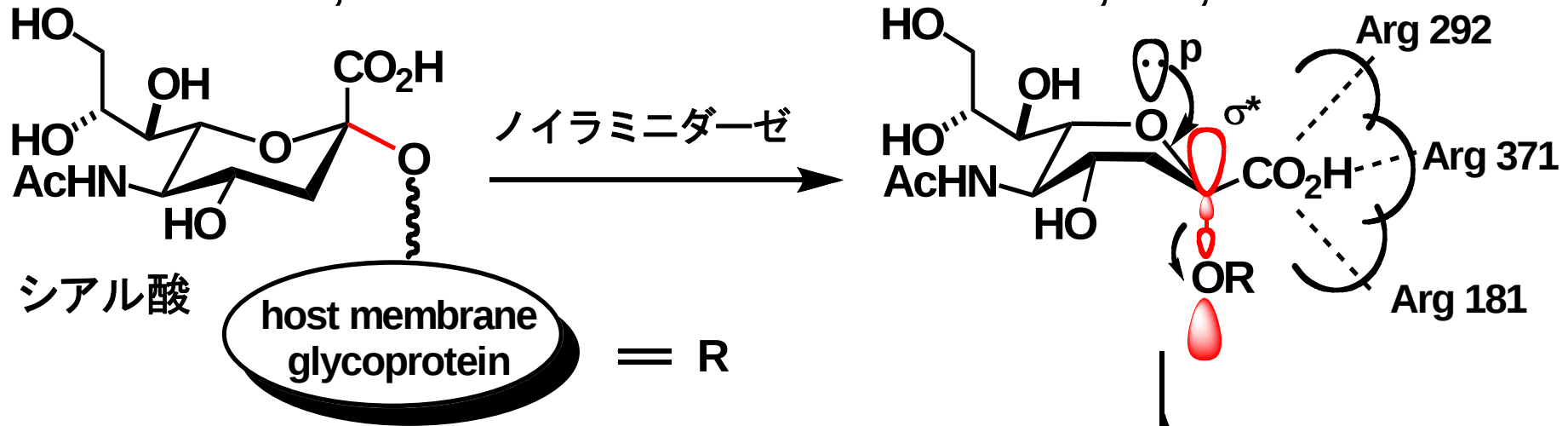


ノイラミニダーゼの機能

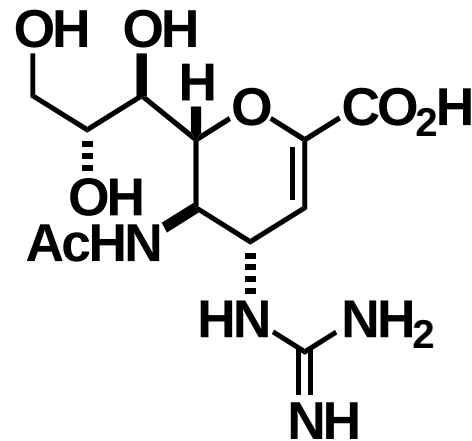


ノイラミニダーゼ阻害薬の分子設計

Kim, C. U. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 681.

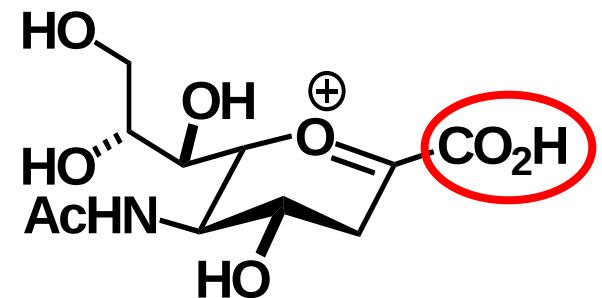


タミフル
(Roche)
経口可



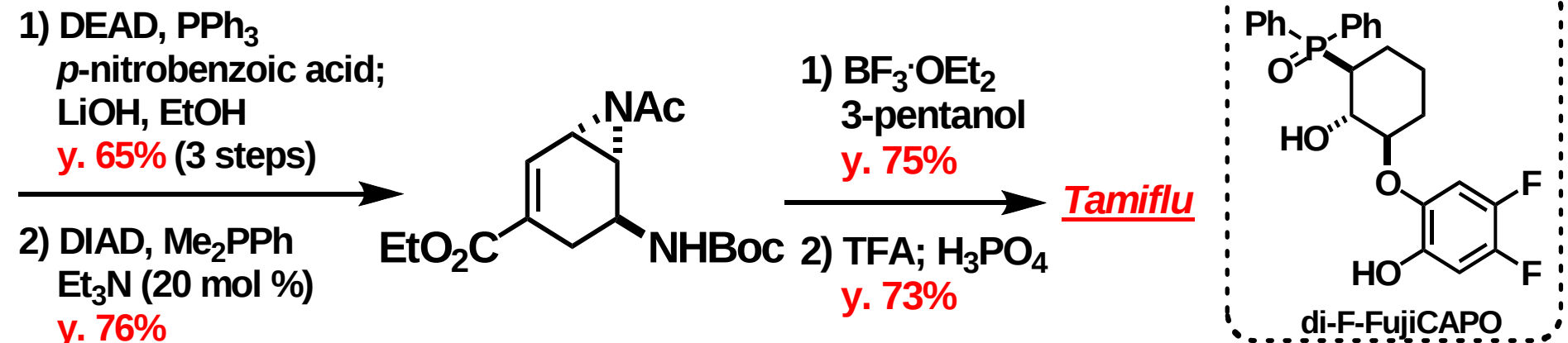
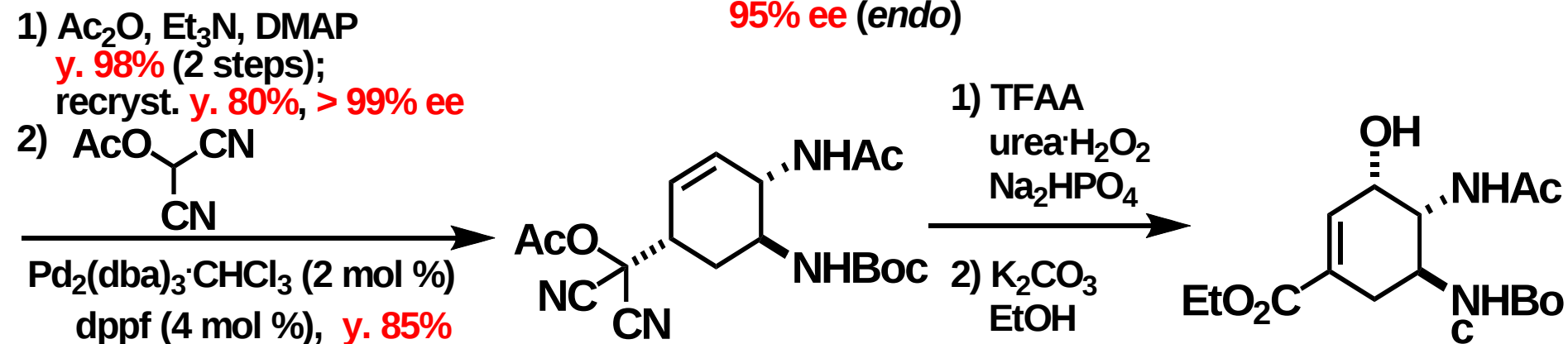
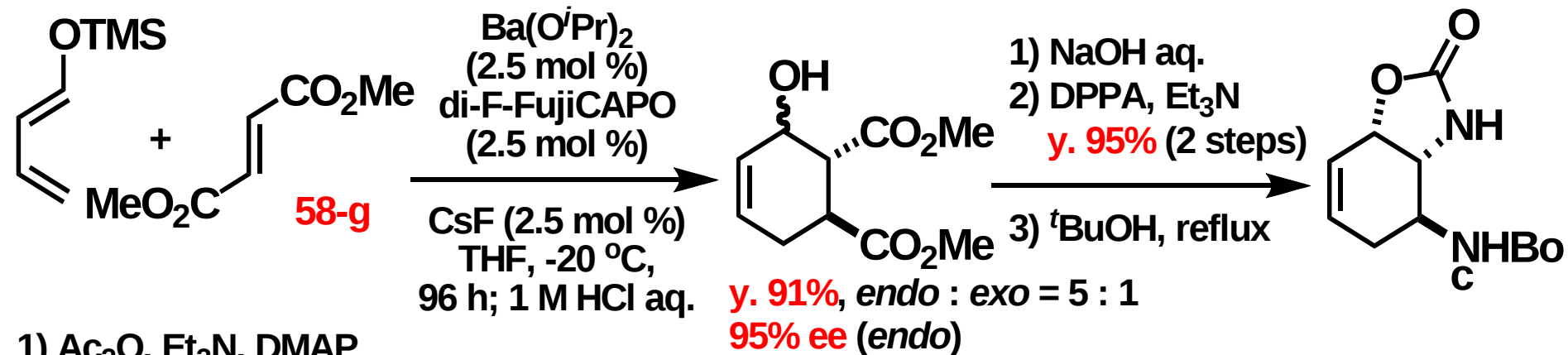
リレンザ
(GSK)
吸入

ミミック



オキシニウム中間体

タミフルの世界的安定供給を目指して



Yamatsugu, K.; Yin, L.; Kamijo, S.; Kimura, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. Angew. Chem. in press.

タミフル耐性菌の出現とリレンザの重要性

ノイラミニダーゼの274番目のヒスチジンがチロシンに変異することで、
タミフルへの結合親和性が約270分の1に低下するのに対し、リレンザへの結合親和性は2分の1にしか低下しない。すなわちリレンザはタミフル耐性菌に対しても有効。

この部分に挿入されていた図は、著作権の都合上、省略させていただきます。