

：：

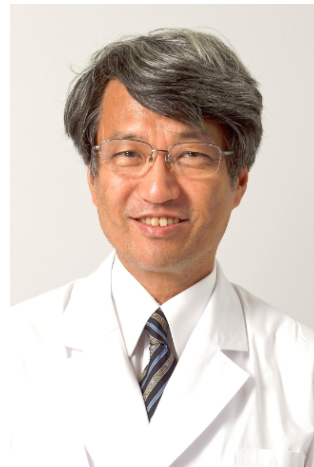
## 研究本部長からのメッセージ

東京大学薬学系研究科 教授  
(株) ゲノム創薬研究所 取締役研究本部長

関水 和久

：：

私たちが大学での研究成果を事業化することを目的とした株式会社ゲノム創薬研究所を設立してから、早くも10年間の経過しました。当初私たちは、黄色ブドウ球菌における抗菌薬のターゲットタンパク質を同定し、ゲノム創薬の考え方に基づいた創薬を展開しようと試みました。製薬企業との共同研究により、黄色ブドウ球菌の増殖に必須なタンパク質をコードする遺伝子を100以上同定することに成功しました。その後私たちは、カイコの感染症モデルを用いて、治療効果を指標とした抗生物質の探索方法を確立しました。最近私たちは、この方法を用いて、私たちが「カイコシン」と命名した、治療効果のある新規抗生物質を発見するに至りました。



これからも私たちは、抗菌薬を中心とした創薬に関して新しい方法論を見いだす努力をしてゆく所存です。今後このコーナーでは、私が日頃考えている新しい創薬の考え方について、紹介させていただきたいと思えます。

2011年6月21日

：：：：～～～

以下、記事は新しい日付順に並んでいます。

：：～～～

### 7. 「カイコ創薬」のすすめ

私は、「カイコ創薬」という創薬コンセプトを提唱したいと思います。

これは、カイコを疾患モデル動物として用い、治療効果のある創薬リード化合物を探索し、製薬企業に導出する方法です。具体的には、以下の手続きがとられます。

- (1) カイコを用いた病態モデルの構築
- (2) 治療活性物質の探索
- (3) マウスの病態モデルでの治療効果の検証

したがって、カイコを薬の材料にするとか、カイコで有用タンパク質の多量生産を行う、ということではありません。以下にそれぞれの点について、説明を試みます。

#### (1) カイコを用いた病態モデルの構築

カイコには、ヒトにある様々な臓器に相当する臓器があります。カイコにも、血液があり、脳、神経系、筋肉、心臓、消化管、腎臓があります。ヒトにあつて、カイコに無いものを挙げるのは容易ではありません。ヒトはいろいろな病気にかかりますが、カイコで、ヒトの病態モデルを構築することが可能なのです。私たちはこれまでに、カイコを使って、細菌感染症、真菌感染症、ウイルス感染症のモデルを開発しました。更に最近では、カイコの糖尿病モデルを作ることに成功しました。カイコが本当に糖尿病になるのか、とびっくりされる方もおられると思いますが、その詳細については、別の項で説明させていただきますこととします。

カイコの病態モデルを構築するにあたっては、以下の2点を実現するようにしています。すなわち、死亡するなど顕著な症状があること、及び、ヒトの臨床で使われる医薬品がカイコでも治療効果を示すことです。これを利用して、次に述べる、医薬品シーズの探索が行われます。

#### (2) 治療活性物質の探索

天然物あるいは化合物ライブラリーから、カイコの病態モデルに対する治療効果を指標として、新たな医薬品のシーズを発見することが「カイコ創薬」の目標です。一般に医薬品の開発においては、動物実験による治療効果の評価は、主に試験管内での試験方法により探索された化合物について行われるのが普通です。「カイコ創薬」の画期的な点は、治療効果を指標に化合物を探索することです。ほ乳動物を用いた評価系では、コストや倫理的な問題のため

に、多くの動物個体を使って医薬品の候補化合物を探索することは困難です。しかしながら、カイコを使えば、それが可能になるのです。

天然物として私たちは、微生物の培養上清に着目しています。微生物は様々な物質を二次代謝産物として生産します。その中から治療効果を示す物質を、カイコを使って探し出すのが「カイコ創薬」です。天然物の場合は、粗画分中から活性を指標にして物質を精製し、構造を決定することが必要です。この点に努力が必要であることは言うまでもありません。

最近では、様々な化合物ライブラリーを利用できるようになっています。普通の化合物ライブラリーは、すでに合成方法が確立された既知化合物から構成されています。その中から新しい評価方法により、新たな医薬品候補化合物を探索することが広く行われています。「カイコ創薬」では、治療効果を指標にライブラリーの化合物を探索することになります。この方法では、見いだされた化合物をさらに有機化学的手法により改変し、構造新規な誘導体を得る必要があります。この段階では、有機化学者の協力を得ることが必要となります。

### (3) マウスの病態モデルでの治療効果の検証

通常、医薬品の治療効果評価は、マウスのようなほ乳動物を用いて行われます。したがって、カイコで治療効果を示しても、ほ乳動物を用いた実験で効果を示さなくては、医薬品シーズとして製薬企業に導出することはできません。カイコで治療効果を示した候補化合物については、マウスの病態モデルでの検証が必要です。これまでの私たちの抗生物質の研究からの経験では、カイコで治療効果を示すがマウスでは示さない化合物の例はほとんどありません。したがって、カイコを用いた探索により、動物実験の効率を飛躍的に高めることが可能となるのです。

実際の医薬品の開発においては、ほ乳動物で治療効果を示す候補化合物に対して、様々な毒性試験が実施されます。これは前臨床試験と呼ばれます。さらに、ヒトでの臨床実験を経て、医薬品としての承認を受けることとなります。医薬品の開発は、長い年月を必要としますが、「カイコ創薬」はその最も上流の、ほ乳動物を用いる前の段階の探索段階において、大きな威力を発揮すると私は期待しています。

2011年8月26日



化合物は多くの場合、疎水的性質を有しており、注射後直ちに組織に分布し、血液から消失してしまいます。また、腸管を経て肝臓に到達した薬は、P450による「代謝」から逃れなければなりません。一般に、代謝された化合物には治療活性がないからです。また、腎臓などによる「排泄」の機構により、血液内の化合物は、動物個体の外へ捨てられてしまいます。血中から直ちに除かれてしまう化合物は、血液内の細菌に作用することができません。以上述べましたように、薬物の体内動態は、「吸収 Absorption」「分布 Distribution」「代謝 Metabolism」「排泄 Excretion」の4つの要素により支配されます。これらの要素は、それぞれの英単語の頭文字をとって ADME と呼ばれます。効く薬は、ADME が良くなくてはなりません。さらに、「毒性 Toxicity」が無いことは薬が効くための必要条件です。これらを合わせて、ADMEt と呼ばれます。ADMEt が良い化合物を見いだすことが、効く薬を発見する上で、鍵となります。

従来、薬の候補化合物の ADMEt は、マウスなどのほ乳動物を用いて評価されてきました。しかしながら、多数のほ乳動物を犠牲にすることは、コストばかりでなく、動物愛護の視点からも問題であるとされるようになってきました。私たちは、薬の候補化合物の ADMEt を評価するための新しい実験動物として、カイコの有用性を提唱しています。カイコをマウスなどのほ乳動物を使う評価系の前段階として用いることにより、現在動物実験で問題となっている点を効率よく克服できると私たちは考えています。実際、最近私たちは、「カイコシン」と命名した、マウスの感染モデルで治療効果がある新規抗生物質の発見に成功しました。私たちのような小規模の研究グループがこのような発見に到達できたのは、カイコを評価系として用いたからです。

ADMEt の問題は、抗菌治療薬ばかりでなく、全ての医薬品にとって大切です。今後多くの疾患領域における治療薬の評価において、カイコが活用される時代が到来すると私は考えています。 2011年7月14日

：：

#### 4. なぜカイコか？

私たちが、カイコを医薬品の治療効果を評価するための実験動物として提案してから (Kaito *et al. Microb Pathog*, 32, 183-190, (2002))、10年近くが経過しました。その間、多くの方から、「なぜカイコに着目したのか？」という質問を受けてきました。ここであらためて「なぜカイコか？」という問に答

えたいと思います。

2000年当時、私は、黄色ブドウ球菌の DNA 複製に関する、遺伝学的並びに生化学的研究をしておりました。黄色ブドウ球菌の研究をしてゆく中で、常に考えたのは、どうしたら大腸菌の研究との差別化ができるか、という点でした。大腸菌にはなく、黄色ブドウ球菌が有する性質で最も顕著なのは、病原性です。細菌の病原性を評価する最も一般的な方法は、マウスなどのほ乳動物に注射して病気の発生の有無を調べることです。しかしながら、ほ乳動物を使う実験は、SPF と呼ばれる病原菌による感染が無いことを証明した動物を使う必要があります。SPF 動物を使った感染実験は膨大なコストを必要とし、現実的に大学での研究はきわめて困難です。そこで私は、病原性を評価するためのいろいろな動物を探しました。カエル、グッピー、ミミズ、サソリ（中国で食用に大量飼育しています）など、実験に使用しうる様々な動物に黄色ブドウ球菌を注射した結果、カイコにたどり着いたのです。カイコの一番の特長は、一年中いつでも、安価に大量の動物を扱える点です。この点で、現在の日本に於ける研究環境で、カイコに勝る動物はいないと私は考えています。カイコのような昆虫を使って、感染実験や治療薬の評価ができるか、最初は不安でしたが、実際にやってみると、病原菌による「感染」と抗生物質による「治療」を実現することができました。また、研究を開始したときには予想しなかったのですが、抗生物質の治療有効量(ED<sub>50</sub>)について、カイコで得られた値とほ乳動物での値を比較すると、驚くほどよく一致していました。

多くの製薬企業の研究者が、マウスなどの実験動物での結果とヒト臨床での結果が乖離していることを指摘します。そのような方から「カイコなど論外」というおしかりを受けることがあります。しかしながら、一方で、ヒトとカイコの結果が一致している局面があることも事実なのです。カイコでもほ乳動物で見られる、P450による第一相の薬物代謝と、それに引き続く抱合反応が起こります。カイコにも肝臓や腎臓に相当する機能を示す臓器があるのです。最近、動物愛護の視点から、多数のほ乳動物を医薬品の効果判定のために犠牲にすることが困難になってきました。カイコを用いた評価系を導入することにより、開発に必要なほ乳動物の数を大幅に軽減できると私は考えています。

当初は、細菌の病原性を安価に評価するために苦し紛れに用いたカイコでしたが、現在私たちの研究室では、様々な病態モデルをカイコで構築することができています。細菌感染症の外、真菌やウイルス（カイコにはバキュロウイルス





当初期待された成果を挙げることはできませんでした。一般に、抗菌薬のターゲットタンパク質は、菌の増殖に必須です。様々な手法により、病原菌の増殖に必須なタンパク質をコードする遺伝子の同定が世界中で多くの研究者により行われました。私たちも、製薬企業との共同研究により、1000を超える黄色ブドウ球菌の温度感受性変異株を分離して変異遺伝子を定めることにより、100個を超える数の黄色ブドウ球菌の増殖に必須な遺伝子を同定するという研究に従事しました。一般に細菌の増殖に必須な遺伝子は200個程度とされているので、私たちの研究により、黄色ブドウ球菌についておよそ半分の必須遺伝子を同定したことになります。同定された遺伝子にコードされたタンパク質は、リコンビナントタンパク質として大腸菌内で多量生産させ、それを精製して試験管内での活性測定系に供しました。ロボットによる大規模スクリーニング (High Throughput Screening, HTS と呼ばれる) により、数十万、場合によっては百万を超える数の化合物から、タンパク質の活性を阻害する物質が選別されました。この方法は私たちばかりでなく、世界中の多くの製薬企業が実行しました。当初から予想されたことですが、実際に選別された化合物のほとんどは、抗菌活性を示しませんでした。細菌の細胞膜を多くの化合物が透過しないことが主な理由です。選別された化合物の中には、抗菌活性を示すものも含まれていました。しかしながら、そのような化合物の抗菌活性のメカニズムを調べてみると、当初期待したタンパク質の活性を抑えるという証拠は得られなかったのです。抗菌化合物の活性のメカニズムを調べる方法にはいろいろあるのですが、最も一般的なのは、放射標識した前駆体を用いて細菌の高分子合成をモニタリングする方法です。チミジン、ウリジン、アミノ酸、及び N-アセチルグルコサミンが、それぞれ DNA、RNA、タンパク質、及びペプチドグリカンの合成をモニターするのに使われます。実際に得られた結果の例を挙げると、DNA 合成に必要なタンパク質の阻害剤を探索したにもかかわらず、選別された化合物は細菌の DNA 合成を抑えることなく細菌の増殖を阻害する、ということが見いだされたのです。正直なところ、当時の私自身は、このような結果が得られるとは全く考えていませんでした。

### 抗菌薬の候補化合物のターゲットタンパク質を見いだすことの重要性

上に述べたように、ターゲットタンパク質を決めてその阻害剤を見いだす、という方法では、特定のタンパク質をターゲットとする新規抗菌薬を発見する

のはきわめて難しいのです。この問題を解決するためには、抗菌活性を示す化合物の抗菌メカニズムを検討することが必要であると私は考えています。開発前、あるいは開発途中の多数の候補となる抗菌化合物ひとつひとつについてターゲットタンパク質の同定ができれば、事実上最初にターゲットを決めて開発する、という最初に述べたゲノム創薬の狙いを実現できることとなります。しかしながら、抗菌化合物のターゲットを決めることは、一般には簡単ではないとされているのです。私たちは最近、この問題を解決する新しい方法論を確立することに成功しました（特願2011-124011）。私たちは、新しく確立した方法が実際の抗菌薬の開発に利用できるかについて、製薬企業の協力を得て確認する作業を開始しています。今後の私たちの研究成果に注目していただければ幸いです。

2011年6月30日

：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：：

## 1. カイコシンの発見

私たちは最近、土壌細菌が生産する新規抗生物質「カイコシン」を発見しました。カイコシンは MRSA と言われる、院内感染で問題となっている黄色ブドウ球菌に有効な抗生物質です。カイコシンの名前の由来は、カイコを感染モデル動物として用いて発見したことにあります。従来抗生物質の探索においては、試験管内での病原微生物の増殖阻害を指標に活性を測定することが行われてきました。私たちは、カイコの感染モデルを用い、治療効果を指標とした抗生物質の分離精製を試みています。このような治療効果を指標とした、新規構造を有する抗生物質の発見は国際的にも類例がありません。

～カイコシンの開発について～

(独) 医薬基盤研究所 基礎研究推進事業 平成19年度課題採択レポートより

<http://www.nibio.go.jp/shinko/kisoken/2007report/pdf/report07-02.pdf>

2011年6月23日

：：：：：：：：：：：：：：：：：：：