

創薬研究の難しさ

西村 暹*

最近、応用研究が重視され、生化学・分子生物学の分野でも疾病の治療への応用が強調されている。表面的には新薬の開発につながると称する研究が流行している。この研究は新たな新薬の開発につながるという記事が、良くテレビや新聞紙上を賑わす。私は以前、製薬企業の基礎研究所に属していたので、専門的な立場で検討すると、どうして当該研究成果が新薬の開発につながるのか理解出来ない場合が多い。軽々しく新薬開発などと言うのは問題だと、杉村隆国立がんセンター名誉総長に話したら「西村君、気にする事は無い。あれは短歌の枕詞の様なもので、誰も本気にしていないよ。」と言われたのを思い出す。

これまでの何十年にも亘る生化学、分子生物学の研究が基礎となって、画期的な新薬が沢山生まれた事は事実であるが、だからと言って、そのペースでこれからも新薬が生まれるであろうか？ ゲノム創薬とか、分子標的治療、トラスレーショナルリサーチ、オーダーメイド治療などと、キャッチフレーズは流行っているけれども、実際にそのような研究が画期的な新薬に結びついた例は少ない。がんの領域で言えば、ヒト慢性骨髄性白血病に対するグリベック位である。創薬研究は総合科学である。すなわち、①ターゲット分子の同定、②それを標的とする *in vitro* 評価系の確立と化合物のスクリーニング、③最適化合物の有機合成、④薬理動態の研究、⑤実験動物を用いた副作用の研究、⑥遺伝子改変マウスなどを用いた薬効の確認など、一連の研究を緊密な連携の下に遂行することにより、初めて臨床開発への候補品が選ばれる事になる。従って所謂、生化学的基礎研究で新薬開発に関連するのは①や⑥のターゲット分子の同定ぐらいである。それでは創薬研究を製薬企業に全部まかせてしまってよいであろうか？ 製薬会社は多大の資金を R&D (Research and Development) につきこんでいることは確かだが、その 80% は臨床開発費に使われていて、製薬企業の基礎研究に費やす研究費の額は意外とすくない。これに対して公的機関が生命科学の基礎研究に使っている資金は圧倒的に多いのである。従って基礎研究者が①や⑥の分野で創薬に貢献する余地は大いにあるのである。ただなんでも自分一人でやるのではなく、早い時期に製薬企業と共同研究をすることによって、創薬研究の効率を高めることも重要であろう。この時金と名誉の両方を得ようという欲ばった考えを持つべきでない。

ところで GPCR をターゲットとする薬が、市販されている薬の 60% に及ぶことから、ゲノム解析から新たに発見されたオルファン GPCR をターゲットとした創薬研究が大手製薬企業やベンチャーカンパニーによって大々的になされたが、これまでにこれと言った画期的新薬は生まれていない。おそらくゲノム解析前に、重要な GPCR は既にあらかた発見されていた可能性が高い。又タンパク質の 3 次構造が解明されると、それが新薬開発に結びつくと言われる。確かにタンパク質の 3 次構造の情報が化合物の設計に役立つ事は事実だが、それは一連の新薬開発研究の一部にすぎない。

がんや糖尿病など長い期間を経て発生する疾患は、一種の遺伝子産物の異常でおこるので無く、多数の遺伝子産物の変化とそれらの相互作用でおこると考えられる。従って、これまでの一遺伝子産物をターゲットとする創薬研究の戦略は、益々成功するのが難しくなっている。この様な成人病では、その発生を予防する機構の研究をもっと重視すべきであろう。

がんの分野の新薬と言えば、大鵬薬品の白坂哲彦博士を中心として生まれた S-1 が挙げられる。何十年にも及ぶ地道な、且つ執念とも言うべき研究の成果である。これは所謂分子標的薬では無い。やたらと流行を追うので無く、各人が自分の研究を地道に進めて行けば、その内のどれかが、何時か新薬の開発に結びつくのでは無いだろうか。

*筑波大学、先端学際領域研究センター、本会名誉会員