

明日の創薬を先導する中分子「ペプチド」

玉村啓和

Hirokazu TAMAMURA

東京医科歯科大学(TMDU)生体材料工学研究所教授



ここ10年、20年で、「ペプチド」はとても有名になった。昔、遺伝子やDNA、アミノ酸、タンパク質と言えば、一般の人たちもよく知っている言葉だったが、「ペプチド」はそれほど知られていなかった。それが、セサミペプチドや大豆ペプチド等のサプリメントや健康飲料の影響で一般に広まってきた。筆者の学生の頃は、同世代の友人達から「なんで、くすりにならないペプチドを一生懸命合成しているの?」とよく言われた。くすりと言えば、20世紀では経口投与できる低分子が良いとされていたが、ここ10数年で分子標的薬として高分子のモノクローナル抗体が台頭してきた。さらに、これらの分子量的に中間となる中分子は低分子と高分子の両者の長所のみを兼ね備えて短所を補足すると考えられ、中分子であるペプチドが、くすりとしてまさに日の目を見るようになってきた。もちろん、昔からペプチドはインスリンなどの注射薬として使用されていたが、最近「くすり」の新しいカテゴリー(モダリティ)となっている。ペプチドは、生体内では特定の時間空間において微量で一過性の高い生理作用を示すが、長時間にわたって生体内に蓄積することがないので、副作用が少なく安全性が高いという特徴を有する。

低分子は標的分子に存在する狭い結合ポケットにはまり込んで作用することができるが、ゲノムやプロテオームが明らかとなった現在では、ターゲットがほぼ出尽くした感も否めない。もちろん、中枢作用薬や新興再興感染症治療薬(抗ウイルス薬)など、新規の低分子が主流となるものは存在する。中分子の特徴としては、抗体等の高分子と同じくらいの大きな界面で標的分子に結合することが可能であり、中分子のターゲットはまだ豊富にあると考えられる。また高分子とは違って、細胞膜透過作用を持つペプチドは、細胞内の分子をターゲットとすることもできる。

ペプチドの創薬での利用法は、大きく分けて2種類ある。1つ目は、ペプチドをリード探索として用いる方法である。ペプチドは多様性のある多数の誘導体を迅速簡便に化学合成することができ、その中から高活性なリード化合物を見いだすことができる。また、分子進化法によって高活性なペプチドを選択的に得るファージ提示法も使える。さらに、東京大学の菅裕明教授らのRAPIDシステムのように、高活性な環状ペプチドを選択的に得る方法も開発されている。こうして得られたリードペプチドから、低分子へ展開することができる。2つ目の利用法は、ペプチドそのものを医薬品として開発することである。ペプチド中に含まれるアミド結合を他の代替構造へ変換し、環状化されたペプチド誘導体(ペプチドミメティック)は、生体内安定性や膜透過性が高く、消化管からも吸収され得る。また最近、経鼻吸収等のペプチドのデリバリー技術も進歩している。

このような状況下で、筆者らが開発したペプチドも臨床試験の第Ⅲ相へ進んでいる。また筆者らも検討を行っているが、新規のペプチド化学技術であるステーブル化等の誘導体化、二量体等の多量体の合成、非天然アミノ酸の導入、新規ペプチド結合等価体(ジペプチドイソスター)の開発等の研究が活発になってきている。今後、ペプチドおよびペプチドミメティックが、中分子のメリットを生かした「くすり」の新しいかたちとして、明日の創薬研究を先導することを期待する。

キーワード 環状ペプチド、中分子、ペプチドミメティック、標的分子、モダリティ