

健康文化

ドラッグデザイン

寺田 幸正

構造活性相関

医薬品の化学構造が薬理活性とどのように関係しているかを調べ、その結果からさらに活性の高い化学構造を演繹しようとするのが構造活性相関解析である。

人類は数千年に渡る経験から薬草や他の物質を薬として用いてきたが、このような治療薬から活性物質を単離精製しようという努力を始めたのは19世紀半ばからのことである。その後モルヒネやキニーネ等の非常に多様な生理活性物質が得られている。また、全くの偶然によってペニシリンが発見されて以来、植物や微生物等が世界中の至る所から採集され、有用な生理活性物質を見つけたそうと努力され、特に抗生物質の分野で著しい成果が得られている。

しかし、このようにして得られる生理活性物質が始めから効き目が強く副作用の無い理想の薬であることは稀である。通常はこれらの物質の化学構造を色々に変化させ、その都度薬理活性を調べて、分子のどの部分をどのように変化させると効果が上がるのか下がるのかが検討され、さらに良い薬へ改良しようと試みられる。

薬を未知のドラゴン(病気の原因)と戦うため、森(体)の奥深く入って行く化学の騎士に例えるとすると、騎士はいくつもの武器をもち立派な甲冑で身を護っているが、騎士とドラゴンとの戦いは森の奥で行われるため、彼がどの武器を使ってドラゴンをやっつけたのか、彼が生き残るために甲冑のどの部分が役にたったのかを知ることはできない。我々は彼がドラゴンをやっつけたという結果を知るのみである。騎士がどんな風にドラゴンと戦ったのか示してくれないので、それを知るための手段は彼の武器や甲冑を少しずつ減らしたり、新しいものに換えたりしながら、再びドラゴンに勝てるのかを試してみる以外にない。

薬でいえば、武器や甲冑は構造式中の種々の官能基に相当し、受容体や酵素のような生体高分子と結合するための連結器の役目をする物ということになる。天然から得られた生理活性物質は通常大きな分子で多くの官能基をもっているが、それらの官能基が全て受容体や酵素との相互作用に使われているとは考え

難い。我々はどのような官能基が必須であるのか、またそれがどの位置にあると効果的なのかを知る必要がある。

官能基の種類や位置を変えた多くの誘導体を合成し薬理活性テストを繰り返すことにより、化合物が活性を示すために必要な構造や性質が次第に明らかになる。そのためには分子の様々な位置の置換基を1つずつ変化させた誘導体を合成し、薬理テストを繰り返さねばならないが、もしも全ての置換基を組み合わせて、考えうる全ての誘導体を合成しようとする、無限の可能性を生じることになる。それゆえ、理論的なアプローチによって予めどのような置換基が有効かを知ることができれば合成すべき化合物の数を格段に減らすことが可能になり、そのメリットは計り知れない。定量的構造活性相関(QSAR)と呼ばれる方法が、この目的のために有効である。QSAR法は化合物の物理化学的性質を数量的に表し、それが薬理活性にどの程度影響するかを定量的に調べようとする方法である。

例えば100人の子供のボール投げの記録をとり、それがそれぞれの子供の身長、体重、握力、百メートル走のタイム等々との程度関係するかを重回帰分析と呼ばれる統計的方法を使って解析することができる。QSARの場合は身長や体重の代わりに化合物の物理化学的性質として水と油のどちらに親和性が高いか、電子を引き付ける性質と押しやる性質のどちらが強いか、立体的に嵩高いか等を数量的に表してパラメータとして用いる。仮に重回帰分析の結果電子を引き付ける性質が活性に重要なことが示されたとすれば、さらに求電子性の強い置換基を導入すれば良いことになるので、合成しなければならない化合物の数は非常に少なくなる。

ノルフロキサシンは杏林製薬によってQSARの手法で開発された抗菌薬であり、1983年からノロキシシン(Noroxin)という商品名で市販されている。

理論的ドラッグデザイン

王子がシンデレラを探し出すための決め手はガラスの靴であった。国中の娘に靴を履かせてみて、ぴったりの足をもつ娘を見つけ出そうとした。靴がスニーカーではなく硬いガラスであったので、それがぴったり合う足をもつのはシンデレラ以外にはいないと無意識に納得していた。

薬の構造を理論的に演繹し、効果が強く副作用の無い新しい薬をデザインするのも本質的にはガラスの靴に合うかどうかによってシンデレラを見つけ出すのと同じことと考えることができる。薬がシンデレラの足に相当し、薬の標的となる生体高分子がガラスの靴に相当する。通常これは鍵と鍵穴の関係に例え

られる。

薬の標的となる生体高分子は大別すると脂質、核酸、酵素および受容体である。その中の酵素と受容体はタンパク質であり、これらタンパク質に作用する薬が最も多く知られているが、ここでは酵素に話を限定する。タンパク質はアミノ酸がネックレスの様に長くつながった鎖状高分子である。人体を構成するアミノ酸は20種類あり、それぞれが側鎖に特徴ある官能基をもっている。タンパク質を構成するアミノ酸は側鎖の官能基の違いによって、互いに引き合って結合性の相互作用をしたり、反発しあったりする。アミノ酸同士を引き付け合う力は主にイオン結合、水素結合およびファンデルワールス結合である。これらの結合力は1つ1つは比較的弱いものであるが、大きなタンパク質分子では多くの場所で相互作用が行われるため、分子全体としては大きな安定化エネルギーとなる。どのような結合性相互作用が可能か、または互いにどれだけ強く引き合うか、または反発し合うかはアミノ酸の種類と互いの位置関係によって決まる。

タンパク質分子はアミノ酸が長くつながったひも状の高分子であるが、一見そのひもをくしゃくしゃと手で丸めた糸玉のような形をしている。しかし、上に述べた結合性相互作用を最大にし、反発力を最小にするように各アミノ酸の位置を調節して、全体として最も安定な立体構造をとっているため、タンパク質が如何に多数のアミノ酸で構成され、乱雑に見えようと自然な状態では同種のタンパク質は全く同じ糸玉構造をとっている。

酵素の活性部位とは、タンパク質のこの糸玉構造の表面近くにある溝または谷間のような特別な部分である。薬はこの谷間にはまり込むことによって効果を発揮する。谷間のあちこちにアミノ酸同士の相互作用に与っていないフリーの官能基が存在している。対応する薬物分子の方でも適当な位置に適当な種類の官能基をもっていて、これらのフリーの官能基とうまく結合を形成できれば、薬と酵素は安定な複合体を形成できる。

これはロッククライマーが岩壁の所々に突き出した岩の突起に掴まって体を支えているイメージである。クライマーの丁度手足の届く所に掴まえ易い形の突起があれば安定に体を支えることができる。シンデレラの足がガラスの靴の凹凸と完全にフィットしたように、薬のもつ官能基の位置や性質が酵素のアミノ酸側鎖の官能基の位置や性質と完全に相補的な関係にあることが重要である。薬を理論的にデザインするためには、先ずタンパク質の三次元構造を知り、活性部位のどの位置にどんな官能基が存在するかを知る必要がある。酵素の三次元構造はX線構造解析によって決めることができる。

酵素は触媒として、生体内での物質変換に携わり、エネルギー獲得や生体の恒常性の維持、異物の解毒代謝などの生命活動に重要な働きをしている。一方疾病状態になることは、何らかの原因によって生体の恒常性が損なわれることなので、その疾病に関与する酵素に作用する化合物は医薬となる可能性をもっている。例えば生体内の血圧上昇物質の合成酵素を阻害する物質は有効な降圧剤となる。このような観点から、数多くの酵素阻害剤が医薬品として用いられており、酵素は創薬研究の主要な標的の1つである。

酵素の阻害剤とは酵素に作用することによって、酵素の触媒活性を低下させる物質である。酵素の特定の位置に特異的に作用する化合物を見つければ、高い選択性をもつ医薬品を開発することができる。このような新しい方法論による創薬研究には、コンピュータによる立体配座解析などの新しい技術の急速な進歩が大きく貢献している。

酵素阻害剤を理論的にデザインするには、X線構造解析の結果得られた酵素-阻害物質複合体の構造をもとにして官能基同士の相互作用や、酵素の触媒活性発現機構を明らかにしておく必要がある。コンピュータグラフィックス上で阻害物質の位置にデザインの出発点となる分子を重ね、分子のどの部分を変換すればより相互作用が強くなるかを考察する。分子の安定な形や相互作用エネルギーの大きさはコンピュータによって計算できる。このような方法によって高い選択性をもって酵素と相互作用する分子構造をデザインすることができる。

塩酸ドルゾラミドは緑内障治療薬としてメルクから市販されているが、コンピュータを使った理論的アプローチにより開発された炭酸脱水酵素阻害薬である。塩酸ドネペジルはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬であり、アルツハイマー病治療薬アリセプト(Aricept)としてエーザイから売られている。HIV-1プロテアーゼ阻害薬は数種が既に市販されている。硫酸インディナヴィールがX線構造解析とコンピュータ計算によってデザインされた最初のAIDS治療薬で、クリキシヴァン(Crixivan)として1996年から市販されている。また、サキナヴィールも理論的にデザインされたHIV-1プロテアーゼ阻害薬であり、酵素の触媒機構の詳細な解析によってロシュで開発され、初めインヴィラーゼ(Invirase)として、その後より強力なフォルトヴァーゼ(Fortovase)として発売されている。リトナヴィールもペプチド構造の解析によってデザインされたAIDS治療薬でアボットからノルヴィール(Norvir)として売られている。

(名城大学薬学部助教授)