

人類は古来より、植物や微生物が作り出す天然物を病気の治療に用いてきました。近年では、従来、採取が困難であった海洋生物から、複雑な構造とそれに起因する興味深い生理活性を持つ多くの天然有機化合物が単離されています。それらの天然物の中には、より有効な形に分子構造を改変することにより、実際の薬として病気の治療に用いられているものもあります。例えば、再発乳がんの治療薬として最近認可されたエリブリンという抗がん剤は、日本の磯に生息するクロイソカイメンから単離されたハリコンドリンBという天然物を基に開発された薬剤です。

がん細胞の増殖を抑える 海洋天然物ラメラリン

私達は、ラメラリンという海洋天然物に興味を持ち、創薬化学研究を行っていません。ラメラリンは複数の芳香環が縮合した海のポリフェノールのような化合物ですが、一九八五年にカリフォルニア大学のFaulkner教授らにより最初の単離・構造決定が報告されて以来、現在までに置換基が異なる約五十種類の天然物が報告されています。一九九六年にスペインの研究者らにより、ラメラリンDが、複数の抗がん剤に対して耐性を獲得した多剤耐性がん細胞

な問題が存在します。そこで、近年では、がん細胞に特異的に発現したタンパク質の働きを阻害し、がん細胞のみを死滅させる分子標的薬の研究が盛んに行われています。そのような分子標的薬の成功例として、慢性骨髄性白血病治療薬のイマチニブや、非小細胞肺がん治療薬のゲフィチニブ

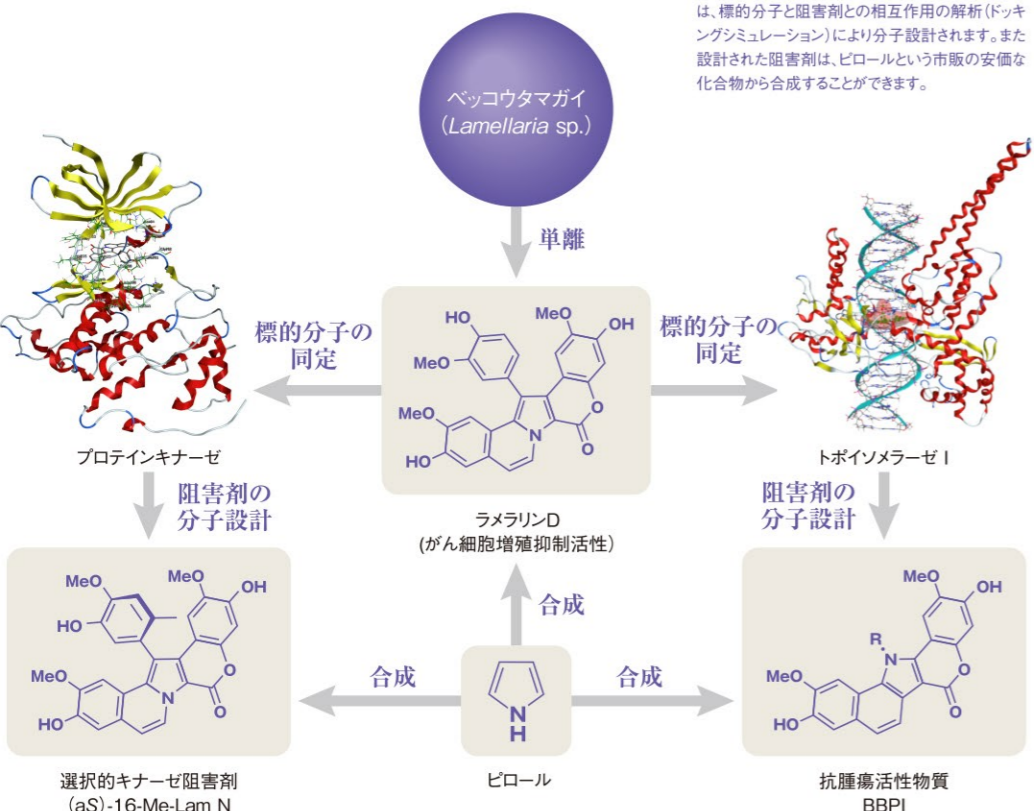
の増殖を抑えるという報告がなされ、ラメラリンが注目されることになりました。当時、私は本学水産学部の石橋郁人先生と共同でラメラリンの合成研究を行っていたのですが、幸いなことに、活性の報告があった翌年には、ラメラリン系天然物の世界で初めての全合成を報告することができました。全合成とは、単純で入手容易な化合物から複雑な天然物を、生物の力を借りずに完全に人工的につくりあげる技術です。天然物をモチーフにした創薬研究では、効率的な全合成手法の開発が重要です。工学部で有機化学を専攻とする私達は、ラメラリンの全合成を達成した後も、合成法に様々な改良を加え、現在ではどのような置換様式を持つラメラリンでも意のままに作り出すことが可能となっています。

美しい三元複合体モデル そして生まれたBBPI

ラメラリン系天然物の最初の全合成を達成した後、この全合成手法を活用してラメラリンDの類似体を複数合成し、活性評価を行いました。その結果、ラメラリンの構造のどの部分が、がん細胞の増殖を抑えるのに必要なかを明らかにすることができました。その論文を発表した翌年には、フランス国立保健医学研究所のBBPI博士らが、ラメラリンDが細胞分裂を抑えるのは、トポイソメラーゼIというDNAの縋れを解く酵素を阻害するためであると報告しました。その際、ラメラリンがどのようにしてトポイソメラーゼIの働きを阻害するのかを示す、三元複合体モデルを提案しています。私達はBBPI博士らとの共同研究を進

が挙げられます。これらの薬剤はそれぞれ、がん細胞で変異したBCR-ABLまたはEGFRというタンパク質のキナーゼ領域を阻害することにより、顕著な抗腫瘍効果を発揮します。キナーゼとはタンパク質等のリン酸化を行う酵素であり、その活性の亢進や低下が様々な病気の原因となります。

海洋天然物ラメラリンからの 抗がん剤候補化合物の創製



ベッコウタマガイ(Lamellaria sp.)から単離されたラメラリンは、細胞増殖にかかわる複数タンパク質の働きを阻害し、がん細胞の増殖を抑制します。各タンパク質(標的分子)の働きを選択的に抑える阻害剤は、新しい抗がん剤開発のための先導化合物となり得ると考えられます。そのような選択的阻害剤は、標的分子と阻害剤との相互作用の解析(ドッキングシミュレーション)により分子設計されます。また設計された阻害剤は、ピロールという市販の安価な化合物から合成することができます。

海の天然物に学ぶ 創薬化学研究

め、細胞増殖抑制活性とトポイソメラーゼI阻害活性の間には、明確な相関があることを突き止めました。さらに、Baillyモデルの精緻な美しさに魅了され、新しいトポイソメラーゼI阻害剤の創製研究にのめりこんでいきました。その結果生まれたものがBBPIと名付けた一連の新規骨格化合物です。合成したBBPIの多くが、ラメラリンDを上回る強いトポイソメラーゼI阻害活性ならびに細胞増殖抑制活性を示しました。また、マウスを用いた動物実験の結果、水溶性のBBPI誘導体は、抗がん剤として臨床で用いられている薬剤に匹敵する顕著な抗腫瘍活性を示すことが明らかになりました。

分子標的薬を目指して アカデミアで連携を

トポイソメラーゼI阻害剤のような従来型の抗がん剤の場合、正常細胞に対する副作用を避けることが出来ないという本質的

私達はフランス国立科学研究センターのMeijer博士との共同研究により、ラメラリンDが、がんや神経変性疾患の発症に関わるキナーゼ類を強く阻害することを見いだしました。また、ラメラリンの特異な分子構造を利用してキナーゼの活性を制御し、選択性の高いキナーゼ阻害剤を創製する方法を見いだすことができました。現在、これらの基礎的な知見を基盤として、文部科学省新学術領域研究・がん支援「化学療法基盤支援活動」の支援の下、キナーゼ阻害作用機序とする新たな抗がん剤候補化合物の創製研究を進めています。

創薬研究は、分子設計や合成を行う化学者と、活性評価を行う生物学者の熱意ある連携がなければ、成立しません。大学のよいうなアカデミアでは、個々の研究者が自分の興味に従って自由に研究を行っているため、連携が困難な場合が多々あります。幸い、私達の創薬研究においては、国内外の第一線の生物学者がラメラリンの活性に興味を持ち、学術的にインパクトのある共同研究を展開することができました。ラメラリン自身は単純な有機化合物にすぎませんが、トポイソメラーゼIやキナーゼのような標的タンパク質との相互作用まで考えると、格段に輝きを増し、興味深い分子へ変身したように感じています。これは、長い生物進化の過程で、構造チューニングを受けてきた天然物の特性であると考えられます。海の生物から与えられたこの宝物を大切に育て、がんなどの難病の治療薬の創製に結びつけたいと願っています。

Baillyモデルの精緻な美しさに魅了され 研究にのめりこみました

Text by Iwao Masatomo



共同研究者の石橋郁人教授と福田勉助教、および研究支援の原田一生技術職員と。



岩尾正倫 教授

長崎大学大学院工学研究科物質科学部門教授、大分市生まれ。九州大学理学部化学科卒業。一九八一年理学博士。長崎大学教養部教授、工学部応用化学科教授を経て、二〇一一年より現職。専門は有機化学。合成方法論の開発、ならびに天然有機化合物をモチーフとする創薬化学研究。