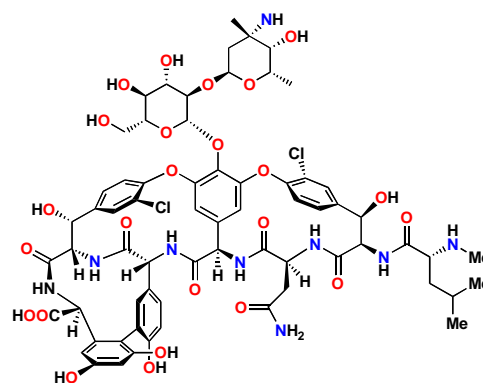


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-8. 医薬品探索と創薬研究
小項目	1-8-1. 抗菌剤のデザイン

概要	<p>20世紀最大の発明のひとつが抗生物質である。耐性菌の出現に対抗するには、臨床における薬剤の適性使用と、新規治療薬開発の両方が重要である。</p> <p>感染症対策が国家の安全の基盤をなすことを考えれば、従来に増して関連研究の支援、促進が必要と考えられる。海外メガファーマによる感染症治療薬の開発は、技術的困難や採算性などの理由で下火になりつつある。伝統ある我が国の抗生物質研究への期待が高まっている。</p> <p>(右図は、抗生物質バンコマイシン)</p>
現状と最前線	<p>天然からの抗生物質の探索は、現在でも精力的に検討されている。一方、臨床で使用できるような主要化合物は、既に多くが発見されたとも言われている。新しい化合物の発見は、困難になってきている。スクリーニング系の考案や、ゲノム情報の利用など新しい試みも行なわれている。</p> <p>多剤耐性菌に有効な新規抗菌薬の開発は、国家の安全のうえで重要と思われる。現在、話題にのぼる主な薬剤耐性菌には、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) / 多剤耐性緑膿菌 (MDRP) / バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) / ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) などがある。</p> <p>筆者らはバンコマイシン耐性菌に有効な化合物の発見を目指しているので、以下には、バンコマイシン耐性克服についての研究の現状を述べる。</p> <p>バンコマイシンは多剤耐性グラム陽性菌感染症治療の切り札である。しかし、1986年以降、バンコマイシンに耐性を示す腸球菌、黄色ブドウ球菌が知られるようになった。既に欧米では深刻な院内感染症起因菌として注意が払われている。VRE 感染症治療に実際に用いられている薬剤は依然として少ない。合成抗菌薬であるリネゾリドが現在よく用いられている。バンコマイシンは、グラム陽性細菌のペプチドグリカン生合成を阻害して抗菌活性を発揮するのに対し、これらの抗 VRE 薬は細菌のタンパク質合成を阻害するものが多い。</p>



バンコマイシンなどのグリコペプチド抗生物質をもとにして、バンコマイシン耐性菌に対する抗菌活性を回復させる試みも行なわれている。グリコペプチドの糖部分に、脂溶性の置換基を入れる分子デザインが多く報告されている。実用化に近いと言われる薬剤にはテラバンシン、オリタバシンなどがある。ハーバード大のKahneらは、脂溶性置換基近傍が細菌のトランスグリコシラーゼを阻害すると提唱しているが、完全に解明されたとは言いにくい。脂肪酸修飾をうけた天然のグリコペプチド：テイコプラニンがVRE感染症に無効であるなど、「脂溶性基」の構造や位置は現在でも活発な研究対象になっている。

他方、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の多くは誘導型である。バンコマイシンなどを与えることによってバンコマイシン耐性が誘導され、菌の細胞壁生合成が変化する。現在のところ、どのようなシグナル(化学構造?)が耐性誘導の引き金を引いているのか解明されていない。

以上、グリコペプチド抗生物質を基にした薬剤の開発状況を一例として述べた。薬剤が承認される段になっても、薬剤が働く詳細なメカニズムや、耐性が誘導される機構など生物学的には未解明の点が多く残されている。合理的な抗菌薬の設計を可能にするには、単なるSAR研究では充分でない。従来以上に化学者と生物学者との連携が重要になると考えられる。

なお、生活習慣病など大きな利潤が期待できる分野に海外メガファーマの研究は集中している。抗生物質研究から撤退を表明したところも多い。新規抗生物質の開発は新しい耐性菌とのいたちごっこ、と揶揄されることもあるが、今後はこのサイクルさえ維持されるのか筆者は危惧を持っている。現在の研究の主体は、いわゆるベンチャー企業など中程度の規模を持つグループで、上述の抗VRE薬テラバンシンも米国ベンチャーが開発したものである。感染症の制御は国家の重要な基盤をなしており、海外発の医薬に多くを依存しすぎるのは心配が残る。本邦のアカデミアや製薬企業が、今後一層、抗生物質分野で活躍できるよう、国としての化学分野への施策、支援がのぞまれる。

将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
バンコマイシン耐性菌に有効で、同時に、高い安全性を有する化合物の開発
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
抗菌剤開発につながる新しい分子標的の発見

キーワード

多剤耐性菌

(執筆: 有本 博一)