

革新的な医薬品を生みだそうと、たんばく質の断片である分子、ペプチドへの関心が高まっている。高い効果が見込め、成長著しい抗体医薬と、安価に作れ伝統的な低分子医薬品のいいと取りができてきたと考えられ、がんや感染症などの治療薬を自給して産学連携が活発だ。患者の救済や医薬品産業の活性化につながるという期待が膨らんでいる。

# ペプチド 安価な新がん薬

愛知県春日井市にある中部大学の二室で、研究員が白い液体が入った容器を機械に載せて振動させ、中身を混ぜ合わせている。有機合成化学の第一人者、山本尚教授は「医薬品として有望なペプチドを大量に合成する手法を研究している」と説明する。

ペプチドはアミノ酸が2つ

100個程度つながった比較的小さな化合物だ。鍵と鍵穴の関係のように、標的とする生体内にあるたんばく質にうまく結合する特徴がある。中心的な医薬品に育ってきただ抗体医薬と同じ仕組みだが、抗体は遺伝子を組み換えた動物の細胞で培養するなど製造コストが高くなり、巨大

な分子で点滴で投与しなければいけないなど課題も多い。山本教授は化学合成が可能でペプチドに目を付け、抗体医薬の代替を狙っている。ただ、ペプチドの合成にも改良が必要だった。既存の手法は約50年前に開発されたアミノ酸を1つずつつなげていた。「効率が悪いアミノ酸を長くつなげたペプチドを作るのが難しくなった(山本教授)。

不純物を取り除く精製作業も何度も繰り返すため、有害な副産物や排水が大量に出る課題もあった。

山本教授は7月に「ルイス酸」と呼ぶ触媒を使って不純物が出るのを防ぎ、1回の合成のたびにペプチドの長さを2倍ずつ増やす手法を開発した。64個のアミノ酸がつながったペプチドを作るのに従来は63回もの反応を繰り返さなければいけなかったが、新手法なら6回で済む。

国内の製薬企業と協力して新手法を広めていく考えだ。山本教授は「抗体医薬の次に

来るのはペプチドの時代だ」と力を込める。

東京大学発のバイオベンチャー、ペプチドリームと米製薬大手のアリストリム・マイヤースクイブ(BMS)は、免疫の動きを改善してがん細胞を攻撃する抗体医薬として話題の「オプジーボ」をペプチドで置き換えようとする共同研究中だ。オプジーボは点滴薬なので患者は通院する必要がある。ペプチドリームの金城聖文副社長は「ペプチドなら飲み薬になり、患者が家で治療できる」と話す。

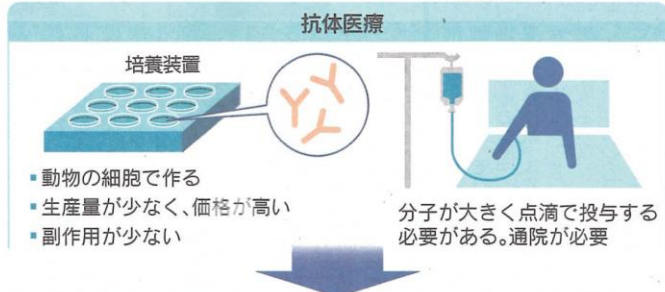
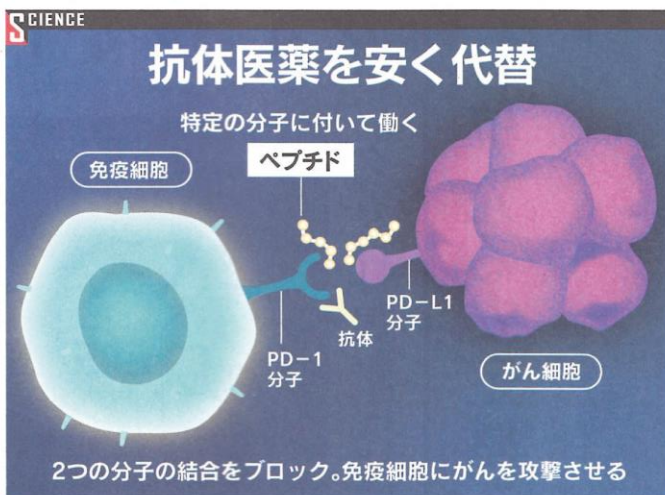
がん細胞の表面にあるたん

ばく質「PD-L1」が標的だ。ペプチドリームが開発した候補薬は抗体の数百分の1の大きさで、腸で吸収されがん細胞に届く。注射薬として第1相の臨床試験(治験)をすでに終え安全性などを確認済みだ。BMSが今後、注射薬と飲み薬のどちらで開発を進めるかを決める。

またオプジーボは重い肝機能障害や肺炎などの副作用が報告されている。ペプチドは体内で比較的短時間で分解される。「標的以外のたんばく質には作用しにくく副作用を抑えられる」(金城副社長)点も魅力になるとみている。

膀胱(すいぞう)がん治療用のペプチドを目指すのは、新潟大学の近藤英作教授らとイーザイの米国子会社だ。膀胱がんの細胞の表面に多い受容体(たんばく質)にペプチドが抗体医薬に比べて約3万分の1とされる。低分子薬や抗体医薬に続く第3の医薬品としてペプチドに期待は大きく、日本の製薬が復活するチャンスになる可能性がある(草塩拓郎)

## 副作用少なく産学で実用化へ



普及への期待

- 治療が難しい膵臓がんへ抗がん剤を運ぶ
- 院内感染などを起こす細菌をたたく

中部大学はルイス酸の触媒を使い、安価なペプチドの合成法を開発した(愛知県春日井市の中部大)

グラフィックス 天野由衣

**抗体医薬**

大量生産できず高価格

細菌などの外敵を攻撃するため体内の免疫細胞が作りだすたんばく質を応用した医薬品を指す。病気を起こす特定の分子に結びついて効果を発揮する。ハムスターなどの動物の細胞に遺伝子を導入して生産する。日米欧で70品目を超える抗体医薬が承認され、関節リウマチやがんの治療薬が普及している。

従来の低分子薬に比べて副作用が小さく治療効果が高く、21世紀に入り開発が盛んになった。化学合成で大量生産できないため、価格が高くなる。小野薬品工業などが販売する「オプジーボ」は2014年の発売当初、薬価が年間3500万円に達して議論を呼んだ。ペプチドは抗体医薬の利点を受け継ぎながら化学合成で安く量産できる長所をもつ。

改善できると考えている。感染症対策にペプチドを使うという試みもある。東大の井上将行教授と伊藤寛助教授は、耐性菌の出現が問題になっていくメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に強く効くペプチドを3種類作った。既存のペプチド抗生物質よりもMRSAを殺す能力が10倍も4倍高い。「低分子薬が多い従来の抗生物質に比べ細菌を効率よくたたける」(井上教授)

日本の製薬企業は得意の化学合成を生かし1990年ごろまで優れた低分子薬を市場に送り出してきた。2000年代に入ると欧米大手が相次いで投入した抗体医薬が市場を席巻し、医薬品と医療機器の分野の日本の貿易赤字は今や年3兆円に達する。

新薬開発の難易度は増し、1千億円単位の費用と10年前後の期間がかかり、成功率は約3万分の1とされる。低分子薬や抗体医薬に続く第3の医薬品としてペプチドにかかる期待は大きく、日本の製薬が復活するチャンスになる可能性がある(草塩拓郎)