

1 解答例

問 1

Bloch と Lynen (1964 年) および Brown と Goldstein (1985 年) の両研究グループによるコレステロール値の調節に関する発見でノーベル賞を受賞した研究は、最終的にスタチンの発見につながりました。1960 年代には、フラミンガム研究の 6 年間の追跡調査によって、コレステロール値が冠動脈疾患の主な危険因子であるというエビデンスが蓄積されました。この研究に基づき、多くの製薬会社がコレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素の阻害剤の探索を開始されました。compactin と mevinolin は、(糸状菌の) 抽出エキスをを用いた酵素アッセイで発見された最初の天然物由来の阻害剤です。(株) 三共の遠藤は、コンパクトチンの薬理的評価において Brown と Goldstein と幅広く協力しました。関連分子 (例: simvastatin, atorvastatin) は、これらの基礎研究の末、誕生しました。

問 2

タキソールは 1971 年にイチイ (*Taxus brevifolia*) から *in vivo* 試験で有効な殺細胞活性物質として単離されましたが、1979 年に作用機序が解明されるまで開発が始まりませんでした。この分子はチューブリンに結合して微小管ポリマーを安定化させ、分解から保護します。作用機序が明らかとなり、米国国立がん研究所による大規模なタキソールの単離と臨床評価に向けた研究の結果、ブリストル・マイヤーズ スクイブ社がこの化合物の開発権および上市権を取得しました。タキソールは 1992 年に米国食品医薬品局 (FDA) によりヒトへの使用が承認されました。FDA と欧州医薬品庁 (EMA) は、乳がん、卵巣がん、肺がん、およびカポジ肉腫の治療にタキソールの使用を承認しました。しかし、タキソールは特許で保護されていませんでした。BMS はハッチ・ワクスマン法に基づいて 5 年間の独占権を与えられました。

問 3

フロリジンは 1835 年にリンゴの樹皮から単離されました。糖尿病の改善を含むその様々な活性は、1886 年には知られていました。この化合物による血糖値の降下作用、グルコースの再吸収阻害作用、尿中のグルコース濃度の上昇させる効果は、1933 年に少人数を対象とした研究で既に報告されていましたが、しかし、トランスポーター効果は標的器官である腎臓だけに限定されませんでした。この分子は腸や他の生物におけるグルコース吸収を阻害するため、その用途は限定的でした。1995 年、フロリジンがナトリウム-グルコース共輸送体である SGLT1 と SGLT2 を阻害することが発見されました。SGLT1 は腸を含むほとんどの組織で発現しているのに対し、SGLT2 は主に腎臓で発現しています。腸や他の組織で発現している SGLT1 の阻害が、望まない影響を与えていました。そのため、フロリジンを改良し、SGLT1 に対する活性を消失させ、SGLT2 の選択的阻害剤の発見と開発を目指す研究が始まりました。その結果、2 型糖尿病の成人の血糖値をコントロールする、FDA 承認 (2013~2023 年) を受けた非常に有効な糖尿病薬 (例: カナグリフロジン, ダパグリフロジン, エンパグリフロジン, エルツグリフロジン, ベキサグリフロジン) の発見と開発につながりました。

2 出題意図

天然物由来の医薬品は数多あり，世間ではもう枯渇しているという輩もいるが、今だに創薬素材として天然物は重要なものである．すでに明らかにされている生体反応に基づいた天然物を用いた探索と開発（問 1），その活性評価から作用機序そして標的分子作用が明らかとなり，生体メカニズムの発見そして医薬品開発が進む（問 2 及び 3），その作用機序から選択性を持たせる（問 3）という流れがあり，現在よく使用されている医薬品の開発例から理解していただく内容を出題した．