

平成16年度 長崎大学薬学部公開講座

薬学講座 —くすりの化学—

第2回 8月5日(木)午後7時~8時

薬用資源と創薬 —天然からくすりのシーズを求めて—

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
附属薬用植物園 山田耕史

【はじめに】

21世紀に入り、ポストゲノム時代の到来により、新しい医療技術や医薬品の創製・適用における科学技術の進歩がもたらされた。しかし、超高齢化社会への階段を登りつつある我が国では、今尚、多くの人々が、インフルエンザ等の各種ウイルスや細菌の感染、また、その毒素の脅威にさらされ、時には生命の危機にみまわれている。一方、近年、自己免疫疾患、老人性痴呆症やアレルギー疾患等が増加しつつあり、健康指向的な考えも急増している。その結果、予防医学への関心が高まり、漢方薬や伝承薬、すなわち、天然薬用資源にも注目が寄せられつつある。本講座では、薬用資源のうち、主に海洋生物に関する研究を中心に紹介し、創薬基礎科学の先端を担う、医薬シーズの探索研究における薬用資源としての可能性について解説する。

【海洋生物成分の研究状況】

過去約30年間で、非常に多くの海洋生物から、多種多様な生物活性を示すユニークな化学構造式を有する化合物が多数報告されている。その数は10,000種近くになる。生物種別には、海綿動物に由来する化合物が多く、次いで海藻類、サンゴ類等の定着性の生物である。化合物種の内訳は、その多くはテルペノイド系化合物であり、次にペプチド系化合物が多く報告されている。また、生物活性についてしてみると、抗腫瘍活性物質に関する報告が圧倒的に多く、次いで、抗菌・抗カビ活性、抗ウイルス活性の順になっている。

【くすりのシーズとしての海洋天然物質】

がんによる死亡者数が急増したことに伴って、海洋生物から抗腫瘍活性物質の探索が最も活発に行われてきた。その傾向は現在も続いているが、前述のような活性成分等、抗がん剤以外の医薬の開発研究も進んでいる。その結果、20種を超える海洋天然物質及びその誘導体が現在臨床試験中あるいは前臨床段階にある。以下に数例を紹介する。

ecteinascidin 743 (Yondelis) : ホヤの一種 *Ecteinascidia turbinata* から単離された。欧米10カ国で臨床試験（欧州では臨床試験が終了）が行われている。既存の薬剤で効果が無い進行した軟部組織肉腫や骨肉種患者に対して顕著な延命効果が認められた。アンスラサイクリンやタキソールに対して耐性を示す進行した乳がんや子宮がんに対しても効果が認められている。現在最も市場に近い物質である。

bryostatins 1 : コケムシ *Bugula neritina* から得られたマクロライド系化合物である。リンパ腫や骨髄腫に対する臨床試験中である。現在 phase II に移行している。

dolastatin 10 : タツナミガイ *Dolabella auricularia* から単離されたペプチド化合物である。チューブリン合成阻害剤として作用することが知られている。

dehydrodidemnin B (Aplidine) : ホヤの一種 *Aplidium albicans* から得られた。現在、肝臓がんや大腸がん等、数種の固形がんや急性リンパ性白血病に対して臨床試験が行われている。

kahalalide F : ゴクラクミドリ貝の一種、*Elysia rufescens* 並びにそのえさである緑藻 *Bryopsis* sp. から得られた。現在、前立腺がんや、その他の固形がんに対して臨床試験中である。

squalamine : サメの一種 *Squalus acanthias* から単離されたアミノステロイドである。血管新生阻害作用を示すことが見出され、現在、抗がん剤との併用によるがん転移抑制剤として開発中である。

halichondrin B : 海綿の一種 *Halichondria okadai* 並びに *Lissodendoryx* sp. から単離された。上皮がんに対して顕著な抗腫瘍活性を示し、毒性が低いことから抗がん剤として期待されている。

discodermolide : カリブ海産の海綿 *Discodermia dissolute* から得られた。免疫抑制作用並びに微小管安定化作用を示すことが見出されている。

agelasphins 誘導体 (KRN-7000) : 海綿の一種 *Agelas mauritanus* から得られた -ガラクトシルセラミドの合成類縁体で、毒性が低く、免疫賦活による抗腫瘍薬として開発研究が進められている。

上記の活性成分以外にも、海綿類から得られている、多剤耐性克服物質

agosterol A、軟サンゴ類から得られた抗発がんプロモータ作用物質 **sarcophytol A**、並びに、抗炎症性物質 **pseudopterosin C**、更には、海洋性真菌類より得られた抗菌活性物質 **cladospolide** 類や、ジアシルグリセロールアシル転移酵素阻害を有する **roselipin** 類のように、医薬素材として有用な物質が多数報告されている。

本講座では、上記の化合物をはじめ、くすりのシーズとして有望な海洋天然物質の構造並びに作用等について紹介すると共に、海洋天然物化学が直面している問題点にも触れ、その課題を踏まえ、薬用資源としての海洋生物の可能性について解説する。