

# 薬作り職人の 研究開発日記

- vol.4 -

X月Y日。出勤して机の上を見ると、小さなバイアル瓶が数本置いてありました。瓶の中には、白い粉や黄色い粉が、耳かき一杯分くらい入っています。合成屋さんが、できてホヤホヤの合成化合物を朝一番で届けてくれたのです。

私の担当する「新しいメカニズムを持つ痛み止めの開発」では、数カ月前に数十万種類の化合物の評価(ランダムスクリーニング)が終わり、効果は弱いながらも、目的とする薬理作用を持つ化合物(リード化合物)を見つけることができました。現在は、リード化合物の構造をいろいろ変化させた化合物を作り、より薬理作用の強い化合物を探す作業をしています(この過程を合成展開と呼びます)。

合成展開を行うには、最低限の目標を設定します。今回の目標は、「薬の標的タンパク質Aに対する薬理作用が強い」「副作用の原因となるタンパク質Bに対しては薬理作用がない」「動物に口から飲ませて痛み止めの効果を示す」の3点。これに加えて、安全性についての細かい項目いろいろあるのですが、まずは上記3点の目標達成を目指します。もちろん期限は決まっています、このプロジェクトの場合、1年半以内に結果を出さなくてはなりません。

合成展開の主役は、もちろん合成屋さん。毎日、白衣を真っ黒にして新しい化合物を作ります。まずは、リード化合物にメチル基やエチル基をくっつけるところからスタート。私たち薬理屋は、これらの化合物の薬理作用を測定し、合成屋さんに結果を伝えます。すると、合成屋さんは、この結果をヒントに新しい化合物を作り、薬理屋に渡します。そし

て、また薬理作用の測定。この繰り返し、何カ月も続くのです。

合成屋さんが作った化合物の構造式と、私たちが測定した薬理作用の結果を並べた一覧表を、構造活性相関表(SAR表; Structure Activity Relationship)といいます。SAR表は、研究者にとって宝の山。SAR表を丁寧に調べると、この部分構造はタンパク質Aへの結合に欠かせないとか、あの部分構造は腸から吸収されるための鍵となるとか、さまざまな情報が得られます。SAR表が大きくなるにつれて薬作りへのヒントが増え、より目標に近い化合物に近づいていくのです。

合成屋さんが作る数多くの化合物の中で、目標を満たす化合物は、ほんの数個。大抵の化合物は、期待はずれの結果に終わります。しかし、「薬理作用がない」という結果も大事な情報。どんな結果からでも、最大限のデータを得ることが大事です。合成屋さんは、自分が合成した化合物のことを子供のようによく愛おしく思うそうです。その思いに答えるべく、薬理屋も正確なデータを出すよう努力しなくてはなりません。

さて、今日の実験データがまとまりました。これからSAR表を合成屋さんに持って行きます。今の時代、データベースやメールを使えば、簡単に結果のやり取りができるのですが、やっぱり人間同士の話し合いは大事です。どんなアイデアが飛び出すかわかりませんからね。さあ、今日はどんな話をしようかな？

## Column 【合成屋さん】



▲バイアル瓶

合成屋さんがいないと、薬作りは始まりません。合成屋さんは、有機化学反応に関する豊富な知識と長年の経験に基づいて、これまで誰も作ったことがない化合物を次々と合成します。また、「大量に、効率よく、低コストで、安全に」薬を合成するための方法を開発する(プロセス化学)のも、合成屋さんの大事な仕事です。ここ十数年の間に、一度に何十種類もの化合物を作る技術(コンビナトリアル合成)や、タンパク質の構造データを元にしてコンピュータ上で化合物を設計する技術(論理的分子設計)などが登場しました。これらの新技術を自由自在に使いこなし、新薬開発の道を切り開いていく合成屋さん、本当かっこいいです！

### Profile

#### ■薬作り職人

某製薬会社で、薬理評価を担当。この道十数年のベテラン(?)研究者。薬作り職人という筆名で、薬についてのwebサイトやブログを執筆中。趣味はブログ巡り、全国の観光地のミニ提灯集め、ロングドライブ&車中泊。