



## 創薬研究にかける思い

●  
**長瀬 博** Hiroshi NAGASE

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 特命教授



私は東レ株式会社において安定型 PGI<sub>2</sub> 誘導体（末梢循環障害治療薬，商品名：ドルナー<sup>®</sup>，1992 年発売）とオピオイド  $\kappa$  受容体作動薬（難治性そう痒症治療薬，商品名：レミッチ<sup>®</sup> カプセル 2.5  $\mu\text{g}$ ，2009 年発売）の 2 つの薬の開発に成功した（塚崎朝子，世界を救った日本の薬，ブルーバックス，2018 年，p 236，参照）。2004 年に，北里大学薬学部へ異動し，そこで手がけたオピオイド  $\delta$  受容体作動薬は現在，日本ケミファ社との共同研究で抗鬱，抗不安薬として CiCLE（医療研究開発革新基盤創成事業）の資金を得て前臨床開発段階にあり，近い将来，臨床試験に入る予定である。さらに，2013 年には現在の筑波大学に異動し，国際統合睡眠医科学研究機構にて機構長の柳沢正史教授が発見したオレキシン受容体の作動薬の研究開発に従事し，世界初のオレキシン 2 受容体作動薬の創出に成功した。以上の開発はいずれも多くの方がすでに開発を行っており，遅れて参入したにもかかわらず追いついたものである。多くの後発会社は先発会社の類似構造を有する化合物を開発するが，同じ副作用のため臨床試験初期で撤退することが多い。よく，私どもの成功確率が高い理由やコツを聞かれるが，その際には，人まねはしないこと，苦勞しても独自構造を見だし研究することと答えている。独自構造の利点は，他社の副作用が出ない確率が高く，他社の化合物が撤退しても我々の化合物は生き残れる可能性があることである。さらに，他社の化合物の穴を探して特許出願をする必要がなく，特許対策が容易であることである。もう 1 つのコツは，先入観にとらわれないことである。通常，他社の化合物の副作用が発表されると，その副作用は絶対的なもので，分離できないと思いがちであるが，その副作用は化合物の構造由来の可能性が高く，構造を変えることにより除くことができるかもしれない。オピオイドは古くから薬物依存性を除くことが不可能と思われてきたが，近年，その依存性は  $\mu$  受容体に起因し， $\kappa$ ， $\delta$  受容体からは発現しないことが明確になり， $\kappa$ ， $\delta$  受容体作動薬の開発が盛んになった。しかし， $\kappa$  作動薬で最初に報告された化合物には依存性はなかったが，逆の嫌悪性（幻覚，幻聴）が発現した。また， $\delta$  作動薬で主に開発された化合物には痙攣・カタレプシーが発現したため，多くの会社が撤退することになった。しかし，我々の  $\kappa$  作動薬では依存性も嫌悪性も発現せず，また，我々の  $\delta$  作動薬では痙攣・カタレプシーは発現しなかった。さらなるコツは大手の会社がすでに開発している領域は手遅れと思わないことである。医薬の開発は下駄をはくまでわからないといわれており，勇気を出して人まねをしないで独自構造を考え，果敢に挑戦してもらいたい。これからの低分子創薬は困難といわれ，多くの会社は抗体医薬を手掛けているが，薬の基本は経口剤であり，特に中枢系の薬物は血液脳関門を通過しないと薬効が発現しないので低分子医薬の活躍が期待される領域である。今後の日本の低分子創薬の開発に期待をする。

© 2019 The Chemical Society of Japan