



創薬の基盤としての 論理薬科学



しょうとう さとし
周東 智

北海道大学大学院薬学研究院

1982年東洋醸造(株)医薬品研究所・研究員、1988年 薬学博士(北海道大学)、1992年1月 旭化成工業(株)ライフサイエンス総合研究所・研究員、1992年 北海道大学薬学部・助教授。この間、1999年4月～2000年1月 英国バース大学薬学部・客員教授。現職:2005年 北海道大学大学院薬学研究院・教授。専門:創薬化学。研究:合理的医薬分子設計法の確立。関心:薬学有機化学の近未来。

著作:有機医薬分子論(京都広川書店、2011年)。

<http://www.pharm.hokudai.ac.jp/yuuki/index.html>

Key words 創薬 / 論理薬科学 / 分子間相互作用

1. 「論理薬科学」とは

聞きなれない「論理薬科学」とは如何なる科学であるかを一言でいうと、“薬と生体分子の相互作用を分析・理解、さらに制御する科学、すなわち創薬の基盤となる科学”です。以下にその概要を紹介します。

生きているということ、すなわち生殖・遺伝、恒常性、運動、記憶・感情などの生命の営みは、受容体・酵素などのタンパク質やDNAなど核酸に代表される生体機能分子それぞれの化学的性質に基づく、反応・相互作用を原理として成り立っています。したがって、生体は脳(中枢)の支配の下、精密に組織化・制御された複雑な化学反応系と考えることができます。病とはこの生体という精密な化学反応系に何らかの異常が生じた状態であり、生体(ヒト)に投与することでこの異常(病)を修復して正常な状態(健康)に戻す、あるいは近づけることができる化学物質が薬です(図1)。生体が化学物質で構成されている化学反応系であるからこそ、その異常を薬という化学物質で修正することが原理的に可能なのです。一方、正常な状態(健康)を異常(病)にする化学物質が毒であり、薬も使い方次第では当然毒ということになります。

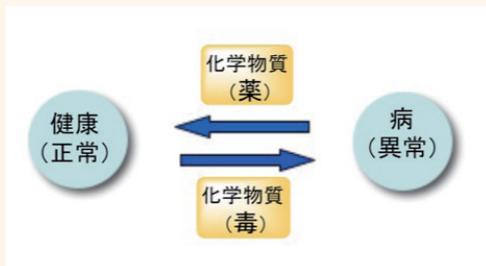


図1 化学物質としての薬と毒の生体に対する作用

生体という化学反応系の正常な状態（健康）を担う恒常性（ホメオスタシス）は、図2に模式的に示すような情報伝達系により維持されています。中枢による制御の下、直接中枢から、あるいは別の器官・細胞とのネットワークを経由して、各々の器官・細胞へ恒常性を維持するための情報がもたらされます。このような情報は神経や血流を介して、ホルモン、神経伝達物質、オータコイド、あるいはサイトカインというような物質情報（ファーストメッセンジャー）として最終的に細胞に到達します。これらファーストメッセンジャーにおいてはその化学構造そのものが情報であり、その化学構造を認識する受容体を介して情報が細胞内へ伝わり、セカンドメッセンジャーの合成、イオン濃度の増減、タンパク質のリン酸化等の化学的変化の過程を経て、それぞれの細胞に固有の機能の発現、すなわち細胞外からの情報に対する応答が起ります。細菌やウイルス等の生体へ侵入した病原体を攻撃する化学療法薬を別として、多くの薬は、図2に概略を示すように、本来身体に備わっている恒常性を維持するため情報伝達機構において、化学物質の授受や化学反応を担う受容体や酵素に作用することによって、情報伝達のある過程を抑制あるいは促進し、その結果として細胞機能を制御するのです。このような薬が結合し作用する受容体や酵素などの生体機能分子が薬の標的分子であり、薬が特定の標的分子と相互作用することによって、その化学構造に依存して示す特有の生化学的・生理学的効果（治療効果）は、薬力学的効果と呼ばれます。

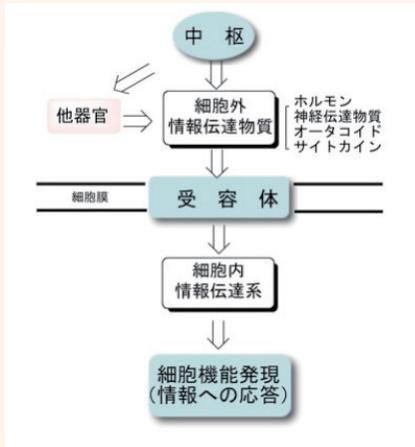


図2 恒常性を維持するための化学物質・化学反応による情報伝達過程

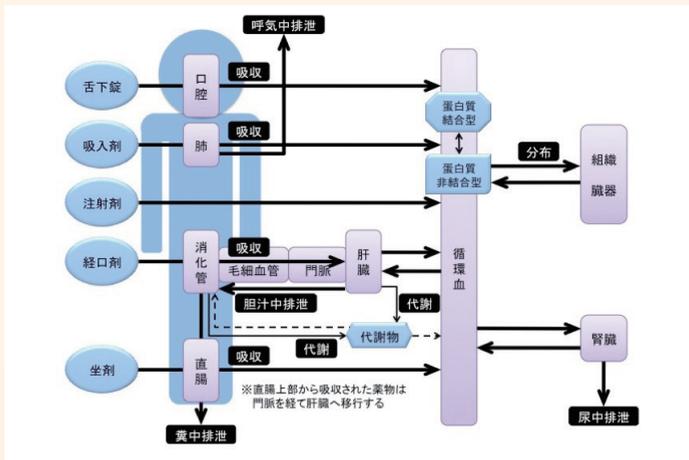


図3 薬物動態の概要

一方、薬による治療効果は薬がその標的分子が存在する部位に到達して初めて得られます。このような薬が投与されてから体内から消失するまでの過程が薬物動態です。図3に薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）の概略を示します。経口薬は胃・腸管で溶解して主に小腸から吸収され、門脈を通り肝臓を経て全身循環へ入りますが、血液中に存在する薬はアルブミンなどタンパク質と相互作用します。その後、さまざまな組織・器官へ分布します。さらに、標的分子が細胞内に存在する場合には、薬は細胞膜を透過しなければなりません。吸収・分布した薬は、肝臓や他の組織で代謝を受け、腎臓から尿中へ、あるいは肝臓から胆汁中へと排泄されて体内から消失します。一方、吸入剤、座剤、および舌下錠として投与された薬は投与部位で吸収され、肝臓を通過することなく直接全身循環へと入り各組織へと分布します。このような薬物動態の過程において、投与されたうちのほんの一部の薬の分子が、目的とする作用部位（標的分子が存在する組織・細胞）に到達し薬理活性の発現に寄与するのです。

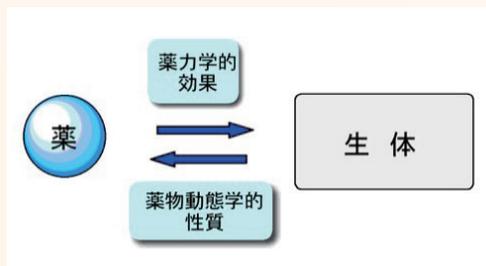


図4 薬と生体の関係：薬は生体に薬力学的効果を及ぼし、薬が生体から受ける作用が薬物動態学的性質である。

薬に治療効果はそれぞれの薬に固有の薬力学的効果と薬物動態学的性質の両者に依存します。薬力学的効果とは薬が生体に対して及ぼす作用であり、一方、薬物動態学的性質とは、薬が生体から受ける作用と考えることができます（図4）。薬力学的効果に直接関わる薬の標的分子は、情報伝達系の機能分子である酵素や受容体、あるいは核酸などの生体分子、一方、薬物動態に関与するのは細胞膜のリン脂質やトランスポーター（膜輸送蛋白質）、血漿蛋白質、あるいは代謝酵素等の生体分子です。薬は薬力学的効果あるいは薬物動態に関与するこのような極め