

海に眠る薬

沖野 龍文

1. 海に眠る薬

「海に降る」というドラマ化された小説があります。JAMSTEC（海洋研究開発機構）の「しんかい 6500」の女性クルーを中心とした物語です。有人潜水調査船であるしんかい 6500は海底の地形や地質だけではなく、様々な深海生物を調べてきました。しかしながら、深海生物のみならず、詳しく研究された海洋生物の種類は現存する種類に比べるとごくわずかに過ぎません。最近では機能性食品やバイオ燃料を目的とした海洋生物の研究も盛んですが、1970年代以降海洋生物から医薬品を探索する研究が進められてきました。その結果、これまでに海洋生物から約3万の化合物が報告されています。そして、8種類の化合物が医薬品として承認されています。しかし、海洋生物にはこの10倍以上の未発見の化合物が含まれているとも言われています。まさに、未来の薬が海に眠っています。

北海道大学の総合博物館は昨年リニューアルして、北海道大学の研究を紹介する展示が増えました。もちろんノーベル化学賞を受賞した鈴木章先生の研究に関する展示もありますが、1960年代後半から北海道大学で行われた海藻ソゾ類の成分研究が分類学と協働して発展したことも展示されています。この研究は、海洋生物の成分研究の先駆けでした。本講義では、医薬品開発を目指した海洋生物研究を紹介します。



ウラソゾ

2. アメフラシから発見された抗がん剤をつくるラン藻

インド洋に生息するアメフラシの仲間であるタツナミガイは 2000 年以上前から、有毒成分が含まれているために他の生物に食べられないことが知られていました。アメリカの国立ガン研究所では、1970 年代初めにタツナミガイの抽出物が抗腫瘍活性を示すことを発見し、すぐに活性化合物の精製に成功しました。しかし、100 kg のタツナミガイを抽出しても約 1 mg の化合物しか単離することができず、当時の技術ではその構造を決定することができませんでした。その後 15 年かかって、最終的に 2 トンのタツナミガイからの抽出液からドラスタチン 10 とよばれる化合物を約 30 mg 単離して、1987 年に構造を報告しました。この化合物は微小管の重合を阻害することでガン細胞に効くこともわかりました。その後、合成に成功し 1990 年代には抗がん剤として臨床試験が行われましたが、結局毒性のため開発は断念されました。90 年代の終わり頃から、合成類縁体と CD30 抗原を標的とするモノクローナル抗体を結合させることで、ガン細胞の表面の CD30 というタンパク質に結合してガン細胞を選択的に殺すことができるようになりました。この抗体-薬物複合体であるアドセトリスが、2011 年に米国で、その後欧州・日本で承認されました。抗体-薬物複合体の技術を使うことで、これまで毒性が高いとか、細胞に入りにくいという理由で薬にならずに眠っている化合物も、医薬品として蘇る可能性ができました。

抗体薬としての開発が始まった時期にドラスタチン 10 が、ラン藻という生物から発見されました。ラン藻は光合成をするバクテリアで、植物の祖先ともいえますが、広く現存する生物です。タツナミガイはラン藻を食べて、防御に使う化合物を貯め込むと考えられます。また、ラン藻は非常に面白い化合物を合成する生物です。例えば名前は似ていますが、構造は大きく異なるドラスタチン 16 という化合物は、船などに付着するフジツボを付かなくする活性をもっています。



ラン藻の 1 種

3. 毒薬変じて薬となる

映画ジュラシックパークで恐竜を倒す弾薬としてイモ貝の有毒物質が使われていました。これは、コノトキシシンという化合物です。イモ貝は、この毒を使って一瞬で魚を麻痺させて飲み込んでしまいます。イモ貝は模様が美しいので収集されていますが、一方でダイバーにとっては命を失うかもしれない危険な生物です。コノトキシシン類は神経毒ですが、多数の構造が違う化合物が知られていて、作用も異なります。カルシウムチャンネルに作用するジコノチドは、2004年に鎮痛剤として承認されました。モルヒネの100倍以上の鎮痛作用があるうえにモルヒネ中毒症にもなりません、内服できず脊椎注射をしなければなりません。

フグ毒は日本人にとって馴染みがありますが、その本体であるテトロドトキシシンはナトリウムチャンネルに作用する毒として知られています。戦前には日本で神経痛の痛み止めとして使用されていたこともあるようです。また、モルヒネの3000倍の鎮痛作用があることから、最近になって医薬品としての開発が進められており、臨床試験の第3相に入っています。

これらの例は毒として扱われている化合物も、使い方によっては医薬品になることを示しています。

4. 海綿から生まれた医薬品

海洋生物から初めて医薬品になったのは、海綿から発見された抗ウイルス活性をもつヌクレオシドです。Ara-Cは1969年に承認された急性白血病の治療薬です。Ara-Aとよばれる化合物は1980年に承認され、ヘルペスなどの治療薬として使われています。

海岸によくみられるクロイソカイメンに抗腫瘍活性がみいだされたのは1970年代です。その活性本体であるハリコンドリンBが600kgの海綿から単離されて、構造が報告されたのは1986年です。その後、ハーバード大学の岸教授により全合成が達成され、エーザイとの共同研究によりその複雑な構造のおよそ半分で有効であることがわかりました。海洋生物から得られる化合物は微量しかとれないことが多く、医薬品として開発する場合、その供給方法がいつも問題になります。エーザイは62段階の反応で合成することとし、ハラヴェンとして進行・再発乳ガン治療薬として2010年に承認され販売されています。

5. おわりに

1970年代に海洋生物から医薬品を探索する研究が本格化して、1980年代には構造解析技術の進歩に伴い微量な化合物の構造が次々と報告されました。それらの構造は、

陸上生物由来の化合物とは大きく異なり、化学者の注目は浴びましたが毒性などのために実用化が難しい状況が続きました。21世紀に入り、新奇の構造をもつ化合物を発見することは難しくなりましたが、次々と海洋生物由来の医薬品が上市されました。以前行われたような生物の大量採集は生態系に影響を与えることから認められないようになってきましたが、一方で微量解析技術の進歩によりこれまで姿がみえなかった化合物を発見することも可能となってきました。また、古くから知られているけれども使われていない化合物を医薬品にする技術も進歩しています。21世紀中盤に向けて海に眠っている化合物が私たちの健康に貢献することが期待されます。