

日本化学療法学会の将来を考える：これからの新規抗菌薬の発見と開発

¹ 東京大学 大学院薬学系研究科

○関水 和久¹

1928年のフレミングによるペニシリンの発見以来、多種多様な抗菌薬が開発され、人類は細菌感染症に対する脅威を克服できるようになったと思われた。しかしながら、細菌側の攻防も激しく、近年では抗菌薬がほとんど効かない多剤耐性菌が出現し、臨床の現場で深刻な問題となっている。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) のように、耐性菌に効く薬剤を開発しても、また新たな耐性機序を獲得した耐性菌が出現するなど、まさにいたちごっことなっている。さらには、結核のように、とっくに克服したと思われ忘れ去られていた感染症が、薬剤耐性を獲得し再び流行する兆しを見せている。また、2002年に中国を中心として問題となったSARS(重症急性呼吸器症候群)や、生レバ刺しで問題となった腸管出血性大腸菌感染症のように、かつては知られていなかった新しい感染症が出現し、未だに感染症は人類にとって大きな脅威として存在し続けている。したがって、新しい構造、及び新規メカニズムを有する感染症治療薬の開拓は発見として重要な研究テーマである。

一方で、近年、上市される新規骨格を有する化合物は少なく、2000年代においては、日本で2001年に承認されたりネゾリド、及び昨年承認されたダプトマイシンを数えるのみである。特に、最近では、感染症治療薬の開発コストが高騰し、さらには、適応が薬剤耐性菌だけでは大きな市場が見込めないと判断し、感染症治療薬の開発から撤退する製薬企業が相次いでいる。このような状況においては、欧米ではすでに主流である、大学やベンチャー企業において、新規シーズを開発することが必要であると考えられる。そのためには、従来の手法とは比較にならないほどの、高い効率で、治療効果を示す化合物の探索を可能とする技術の開発が必要である。

我々は、治療効果を開発の早い段階で評価することが可能な系として、カイコを用いた感染モデルを確立した。カイコは倫理的な問題も無く、安価で飼育も容易なため、多数の個体を実験に供することが可能である。その特性を生かし、我々は、治療効果を指標とした新規抗生物質の探索を実際に行っている。本講演では、このモデルを利用して得られた新規抗生物質カイコシンの発見と、その作用メカニズムの解明を通じて、次世代の抗菌薬開発手法について議論したい。さらに、現在の新規抗菌薬の開発が置かれている現状について紹介し、化学療法学の将来についても議論したい。

<参考文献>

- [1] H. Hamamoto, K. Kurokawa, C. Kaito, K. Kamura, I. Manitra Razanajatovo, H. Kusuhara, T. Santa, and K. Sekimizu, Quantitative evaluation of the therapeutic effects of antibiotics using silkworms infected with human pathogenic microorganisms, *Antimicrob Agents Chemother* 48 (2004) 774-779.
- [2] H. Hamamoto, A. Tonoike, K. Narushima, R. Horie, K. Sekimizu. Silkworm as a model animal to evaluate drug candidate toxicity and metabolism, *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 149 (2009) 334-339
- [3] 新しい抗感染症剤研究の最前線—発見、ケミカルバイオロジーそして創薬へ—, 供田洋、関水 和久、132 (2012) 35-36