

林 良雄 (Yoshio HAYASHI)

東京薬科大学薬学部 (Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences)

生命現象を解明する分子ツールや医薬品を「生体機能性ペプチド」から創製することは、薬学にとって極めて意義深く魅力的なテーマである。私は蛋白質の部分構造としてのペプチドやペプチド性天然物に焦点を当て、より優れた生体機能性小分子を創製し、医薬品開発・生命機能解明に繋がる創薬化学・生物有機化学研究を行ってきた。創薬化学研究では、高分子蛋白質間の相互作用を阻害する分子として、RGDペプチドから誘導したペプチドミメティック型フィブリノーゲン受容体拮抗剤（血小板凝集阻害剤）NSL-96184や、チューブリン重合阻害剤作用に基づく新生血管内皮細胞障害剤（Vascular Disrupting Agent, 抗がん剤）KPU-2/NPI-2358を創製した。KPU-2は、コルヒチン様チューブリン重合阻害活性を有する天然由来環状ジペプチド“フェニラヒスチン”から、構造活性相関研究により誘導した化合物である。大学発の医薬品として米国で抗がん剤の第一相臨床試験に供されている。また、KPU-2を光標識ケミカルプローブへと誘導することで、本抗がん剤の微小管への作用機構解明に向けたケミカルバイオロジー研究を進めている。一方、有効な治療法が開発されていない難病である遺伝子疾患の化学療法剤開発をめざしている。天然由来ジペプチド型抗生物質である(+)-ネガマイシンを基盤とするデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療薬の創製研究である。(+) -ネガマイシンはリボソームに作用し、ナンセンス変異を起こしたジストロフィン遺伝子異常部位 (premature termination codon, PTC) を読み飛ばし、ジストロフィン様蛋白質を産生する作用がある。私たちは、最近、独自の(+)-ネガマイシン高効率不斉全合成ルートの開発に成功し、このルートに基づき創薬をめざした誘導體開発を進めている。ナンセンス変異に起因する多くの遺伝子疾患を克服できる化学療法剤開発に今後繋げていきたい。

一方、生物有機化学研究では、アスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤のコア構造に用いられる α -ヒドロキシ- β -アミノ酸に注目した研究を展開してきた。このアミノ酸は3種の官能基が近接するユニークな構造から、機能分子創製の合成素子として魅力があるが、ヒドロキシ基とアミノ基の間で起るO-N分子内アシル転位を利用することで、化学メカニズムに立脚したパクリタキセルの水溶性プロドラッグ“イソタキセル”を創製した。有機化学を先導的に用いることで薬剤学的付加価値の高い医薬分子創製を追求するChemical Pharmaceuticsの一例と位置づけている。同様な転位反応を利用することで、 β シート性が強く合成が困難と言われる難配列ペプチドの効率的合成法“イソペプチド法”の開発にも成功した。さらに、 α -ヒドロキシ- β -アミノ酸から高い立体選択性を発揮する固相担持型Evans不斉補助基を開発し、本樹脂を用いる簡便な固相不斉反応が液相と同等な光学・化学収率で進むことを見いだした。

本講演では、ペプチド化学・有機化学を基盤としながら「薬を創る」という薬学の一つの目標を追求してきたこれらの研究成果について報告したい。

本研究の遂行に当たり、ご懇篤なるご指導ご支援をいただいた京都薬科大学教授・木曾良明先生をはじめ、共同研究者の方々、学生諸氏に深く感謝申し上げます。また、ペプチドに魅せられて研究室の門をたたいて以来、終始ご指導ご鞭撻を賜りました恩師、京都大学名誉教授・矢島治明先生、京都大学教授・藤井信孝先生、そして同薬学部旧薬品製造学教室の皆様にも深く感謝申し上げます。