

アルツハイマー病治療薬開発の夢を追って

京都大学大学院薬学研究科 杉本八郎（元エーザイ社員）

コリン仮説

創薬は産業として考えたとき極めて魅力的な産業と言えます。健やかに生きたいという願いは万人に共通するものです。たくさんの財産があってもまた高い地位にある人でもひとたび病にかかると一番自分が望んでいるのは健康だと気がつきます。健康でありたいというニーズはまったく景気とは関係なく高いのです。しかも知識集約型産業で資源が少ないわが国にはもってこいの産業でしょう。しかし研究開発から考えたとき創薬はまさに気の遠くなるような成功確立なのです。ある試算によると6千分の一という確立だそうです。人が一生研究に従事してもひとつも新薬にあたるのがなく終わってしまうことも多いのです。

私達が研究開発に成功したアルツハイマー病治療薬ドネペジル（商品名アリセプト）は数々のセレンディピティーによって助けられながら生まれたものです。その成功物語を語ることより読者になんらかのお役に立つことができれば望外の喜びとするものです。（勿論この話は私がエーザイ在社中のお話です）

私達がドネペジルの研究に着手したのは1983年ですがそのコンセプトはコリン仮説に基づくものです。これは1970年代の中ごろに生まれた仮説です。アルツハイマー病（AD）患者の死後脳の研究から患者はアセチルコリントランスフェラーゼ（ChAT 活性）やアセチルコリンエステラーゼ（AChE）が異常に低下しているという報告がありました。また ChAT 活性と記憶が相関するという報告もありました。これらの論文から AD 患者はアセチルコリン作動性神経が障害を受けその結果記憶が低下するのであるというコリン仮説が生まれたのです。アセチルコリンは記憶と深く関係する神経伝達物質でありますので、脳内のアセチルコリンを増やすことができればひとりの記憶が改善されるという仮説を実証する臨床試験が小規模で試みられました。その物質は昔から知られているアセチルコリンエステラーゼ（AChE）阻害剤であるフィゾスチグミンとタクリンです。AChE はアセチルコリンを分解する酵素ですがその阻害剤を使用すれば脳内のアセチルコリンが増えるはずですが臨床試験の結果フィゾスチグミンもタクリンもある程度の効果は確認できましたがそれぞれに問題があり成功することはありませんでした。というのは前者は物性的に不安定であり後者は肝機能障害があます。

その後 AD の記憶障害はアセチルコリンだけではないという見解がでてきました。AD の患者の死後脳の中はアセチルコリンだけでなくドーパミンやセロトニンなども減少していることからこれらモノアミンの減少も抑えなければ記憶は改善されないといものでした。それゆえコリン仮説は幾分下火になってきました。これは私達にとっては幸運でした。AD に関する研究は緒に就いたばかりでしのでここでたくさんの企業が参加したら私達

の成功はあったかどうかわかりません。

また偶然とは言え AChE の阻害剤を手がけたことはやはり天の采配でしょうか。もしアセチルコリンの合成を高める ChAT 活性の増加やアセチルコリン受容体のアゴニストから初めていたら今日の成功はなかったかもしれません。というのはそれらのアプローチで多くの研究者が AD の研究に参入しましたがまだ成功したものはありません。

シード化合物の発見

しかしはじめに私達が研究に着手したのはタクリンの誘導体の合成でした。それは手近なリード化合物だったからです。50化合物くらい合成しましたがやはり毒性が非常につよいため断念しました。このときにまたしてもセレンディピティーの風が吹いたのです。私は降圧剤の塩酸ブナゾシン（商品名デタントール、ドイツではアンダンテ）の合成研究の成功からピペラジンやホモピペラジンを新薬の活性モイエティーとしてたくさんつかっていくつかのプロジェクトを走らせていました。その中のひとつに抗脂血症のテーマもやっていましたが中村隆晴君が合成した化合物をラットに投与したきコリナージックな作用が見られると知らされたのです。活性を測定してみると確かにありました。IC₅₀が620 nMでした（IC₅₀の値が小さいほど活性は強い）。しかしこの時期に使用していたAChEの酵素源は電気ウナギでした。その後もう少し哺乳類に近い方がよいだろうということでラットの脳由来の酵素に変えたところIC₅₀が12600 nMになってしまいました。シード化合物のIC₅₀の相場が1000 nM以下ということを考えると私達のはじめからラットの脳由来の酵素を使用していたらこのシード化合物（1）は採用しなかったかもしれません。

ベンジルペリジンモイエティーとの遭遇

しかし研究とは本当に山あり谷ありで一瞬の気も緩めることはできません。この電気ウナギ由来の酵素を使用していたためにはじめの一年間は本当に苦勞しました。というのはインビトロ（試験管での実験）の実験からインビボ（動物を使った実験）の実験になるとラットを使った実験になります。このインビボの実験で期待した結果がなかなか出なかったのです。巢組広幸君が発見し私達が黄金のモイエティーと呼んでいるベンジルペリジン基を導入した結果その化合物（2）の活性は8.5 nMまで上がっていたのですがラット由来の酵素を使うと340 nMしかなかったのです。そうです活性がまだ十分でなかったのです。（電気ウナギのインビボの実験をすれば活性はあったかもしれませんが・・・）

研究を始めてから約3年の歳月が過ぎました。この間私達は本当によく働きました。朝は8時ころから夜は11時か12時くらいまで働きました。インビボでよい結果が出るとすぐに毒性試験に入れました。そのサンプル合成は当然合成研究員です。自分の分担の新検体の合成もやりながらですから大変です。土曜も日曜もありませんでした。お盆や正月の休みも何度も返上しました。みんな若かったのです（私以外は）。当時は内藤晴夫

研究一部長（現社長）が探索研究のヘッドで陣頭指揮を取っていた時代です。当時の一部長を知るひとは少なくなりましたが彼は迫力がありました。夜の9時、10時に研究所を回ってきます。そしてテーマが山場になって激戦しているチームにはかならず差し入れがありました。よく話しに出ますが差し入れはいろいろですがカツサンドの差し入れは有名です。当時エーザイはスイスのサンド社と提携をしまして「将来はサンドに勝つぞ」というしゃれでカツサンドが贈られたという伝説です。またエーザイ不夜城と言う話も有名です。何時になっても研究室の電気が消えないところからきた恐れにも似たうわさが飛び交っていました。私も若手研究員に「夜9時前に帰宅してはダメだ」、「土曜日も出勤なさい」さらに「一週間に5検体以上合成しなさい」（これれはかなり不評でしたが・・・）などと今から思うと馬鹿なことを言ったものだと思います。しかしこんなカオスの状態があったからドネペジルは生まれたのだと思います。

世界最強の化合物

研究に着手してから3年目によくインビボでも活性があるしかも世界最強の化合物を合成しました。これは土屋裕君が合成したものです。彼はもともとはペプチドの合成を得意としていて当時はニューロテンシンの関連化合物の合成に情熱を燃やしていました。彼は私のグループにいたのですがペプチドの技術を生かして（ニューロテンシンの前は合成セクレチンの研究に従事）別なテーマをやっていたのを私が強引にドネペジルの研究に引き入れてしまったのです。彼は若手研究員の兄貴分として実によく働いてくれました。私達は牛久市の同じ自治会ということもあっていつも遅い帰宅ですがどちらかが自分の車を駐車場に置いて一台の車に乗って帰宅するのです。そしてかならず家の近くのファミリーレストランによって一時間か二時間くら話し込んでからの帰宅なので1時、2時になるのはざらでした。このファミリーレストランで彼は私の愚痴をよく聴いてくれました。彼は若頭のような気分で若手研究員を引っ張ってくれました。土屋君がいなかったらドネペジルの成功はなかったと思います。

その彼が合成した化合物（3）は世界最強の活性を示しました（ $IC_{50}=0.6\text{ nM}$ ）。構造式の中にはやはり一個のアミド結合を持っていました。この化合物は臨床導入の最終候補化合物になったのです。しかし臨床導入直前にドラマが待っていました。イヌの実験でなんと生体利用率が2%です。98%は分解されるかまたは吸収されないで排泄してしまうのです。この結果が判明したのは研究一部会で審議を受ける2週間くらい前だったと思います。私は青くなりました。分析研究員、製剤研究員のところを走り回って何とか救済できないか相談しましたが答えは「ものを変えた方が早い」というにべもない答えでした。私の持論は探索研究は「迷ったらGO!」（最近どこかの野球監督がそんな本を出版しています）ですから個別テーマ会議でも「この化合物で臨床に入るべき」と強く主張して臨床薬理室の森下さんと大喧嘩をしたのを覚えています。後年彼は私にこういいました「杉本君あのときあの化合物をドロップしたからドネペジルがうまれたのだよ」と。本当

にそのとおりでした。最終的に研究一部会に提案するときには私の上司である故山津清實さん（当時は研究一部二室長）はチームリーダーである私の突進を抑えてこのテーマの最終提案としました。裏切られた気持ちでここでも山津さんと大喧嘩をしてみました。いまから思うとかれの正しい判断に頭が下がります。

ドネペジルへの展開

さてここからテーマ名も **BNAB** から **BNAG** と変えて再出発です。もともと社内的にこのテーマは反対するひとがたくさんいました。研究一部は6室からなり大きな組織ですが研究一部会ではこの6つ室が筑波生まれの新薬は自分の室から出すと張り切っているのですよその室から出されるテーマには非常に厳しいプロの批判の矢が刺さります。私達のテーマには「農薬にはなるが人の薬にはならない」「頭だけアセチルコリンを増やすなって出来っこない、受容体は全身にあるのだから **AChE** 阻害薬は血液によって全身に運ばれ、そこでアセチルコリンが増加したら副作用は回避できるのか」「ねずみのボケを直してひとのボケを直したといえるのか」これらの批判に耐えて再出発できたのはなぜでしょうか。その答えは3年間無理に無理を言って仲間を引っ張ってきた責任とすでにこのときに700化合物も合成していたので **CADD** の専門化である川上善之君に言わせると「構造活性相関は十分読むことができました」と言うことになります。残りは生体利用率を上げるだけです。そして体内動態の実験で今でも思い出すのはチームの薬理評価の責任者でありチーム全体のサブリーダーでもある山西嘉晴君と一緒に動物舎に入って一緒に実験したことです。山西君が薬理をまとめて責任をもってひっぱってくれたことはテーマの成功に大きく貢献しているのは間違いありません。彼の実験の精度と職人的な感と度胸にはいつも関心させられていました。

私は合成された化合物でインビボでよい結果が得られるとすぐに体内動態の実験を依頼しました。その依頼検体数があまりに多いので体内動態を担当していた沢佳男君はカンカンになって怒り出してしまいました。彼と廊下で会うと怒った顔でひとことも口を聞かず横を向いて通りすぎるには参りましたがこれも今はよい思い出です。これと似た思い出は安全性研究を担当した炭窯秀二君や佐神文郎君にもあります。私が安全性の実験で無理なお願いをしたことが多々あります。

そしてついに再出発してから一年後ついにインダノン誘導体の中から生体利用率が60%以上の化合物の合成に成功しました。この化合物がドネペジルです。新規性の高い構造を有し、強力な **AChE** 阻害作用と高い選択性がらいます。動物実験では脳内濃度は血漿中の10倍あります。また優れた体内動態のデータに裏打ちされて臨床での投与を一日一回を可能にしました。この化合物は新入社員の飯村洋一君が合成しました。新人とは言え彼の合成力は確かで狙った化合物はかならず合成するという若々しい力にみなぎっていました。たしかに構造活性相関は過去の3年間の蓄積の上にあったものですがその後のスコープアンドリミテーションは彼の緻密さを待って出来たものであることは間違いあ

りません。ドネペジルは一個の不斉炭素を持っています。この光学活性体の分離は梶間君との共同研究で彼は成功させています。また不斉還元による方法では高砂香料との共同研究で成功しました。ドネペジルの成功は飯村君の努力なしにはありえませんでした。

こうして1987年ドネペジルは薬理作用、物性、安全性すべての面で問題なく臨床導入候補化合物として決定されました。私がチームリーダーを勤めたこの4年間は私の人生にとっても貴重な体験となりました。

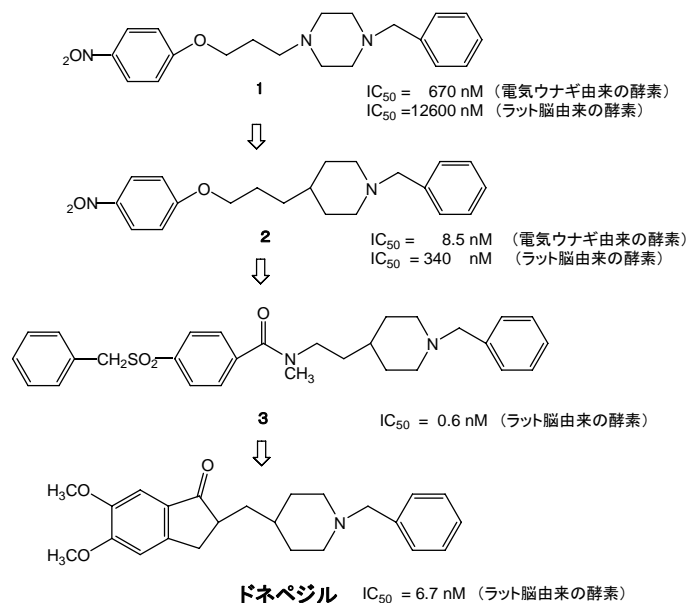


図 シード化合物1からドネペジルへの展開

ファーマドリム

アルツハイマー病治療薬として世界で始めて承認されたのはFDAが承認したタクリン（商品名コグネックス）があります。しかし副作用などの問題があり現在ではほとんど使用されていません。化学構造が新規であるという点ではドネペジルは世界で始めてアルツハイマー病治療薬として承認されたものです。その後リバスチグミン（商品名エクセロン）とガランタミン（商品名レミニール）がありますがAChE阻害薬としてドネペジルは極めて新規性の高い化学構造を有し、薬効においては強いAChE阻害作用とAChEに対する高い選択性、優れた体内動態に裏打ちされ臨床において一日一回投与を可能にしたこと、さらに臨床試験では認知機能改善作用の指標であるADAS-cogと全般改善作用の指標であるCIBIC-plusの結果についてプラセボと比較して非常に高い有意性などからドネペジルはAChE阻害作用に基づくAD治療薬としとしてはもっとも完成度の高いものであると自負しております。いま世界60カ国以上で承認されています。そして米国では150万人以上の患者に、日本では20万人近くの患者に処方されています。

ドネペジルの研究に着手したのは1983年でした。そして1987年に臨床導

入候補品として決定しました。日本での臨床試験第一相試験は 1989 年に開始され 1999 年に承認されました。米国では 1991 年から第一相試験が開始され 1996 年には FDA から承認をいただきました。薬の開発はこのように実に長い年月を経て人々のお役に立つことができるのです。最終段階の第三相試験でプラセボまたはポジティブコントロールと比較して有用性が認められないと世にでることはないのです。これは 15 年から 20 年という長い研究機関の最後来る大きな試練です。極めてリスクの高い事業が医薬品の開発でありまがひとたび世にでてその有用性が認められると世界の多くの患者の苦しみを救うことが出来るのです。そしてその成功は企業と研究員にとっても大きな成功となります。創薬はかかってみる価値がある仕事ではないでしょうか。それがファーマ・ドリームです。

1997 年 2 月 5 日米国はジョージア州アトランタ市でドネペジルの新発売大会が販売提携会社であるファイザー社と合同で行われました。私は開発のリーダーとしてスピーチをさせていただくという名誉ある機会をいただきました。私が壇上に登ったとき 2500 名の参加者から絶大なるスタンディングオベーションの歓迎を受けました。拍手と大歓声のためしばらく話を始めることができませんでした。あのときの全身が鳥肌立つような感動は終生わすれることは無いでしょう。