

# 創薬分野での天然化合物の位置づけ

微生物や植物等の生物が生産する天然化合物は、構造の多様性が高く、生命活動に伴って産生されるため豊富な生物活性を示すものが多い。

微生物からのペニシリン(抗生物質、感染症治療薬)発見(1928年)以降、製薬企業や大学等アカデミアは様々な微生物から天然化合物を探索するようになり、多くの企業は微生物等を収集して天然化合物ライブラリーを構築した。それらライブラリーからは、ストレプトマイシン(結核薬)等の抗生物質、メバロチン等の高脂血症薬、タクロリムス(免疫抑制剤)、プリオスタチン、エポチロン等の抗がん剤、アベルメクチン(駆虫薬)、ミカファンギン(抗真菌薬)等、広範な疾患に対応した薬が生み出された。

## 抗生物質の生産確認試験

抗生物質を含むディスクの周囲では、黄色ブドウ球菌の繁殖が抑制される。

黄色ブドウ球菌

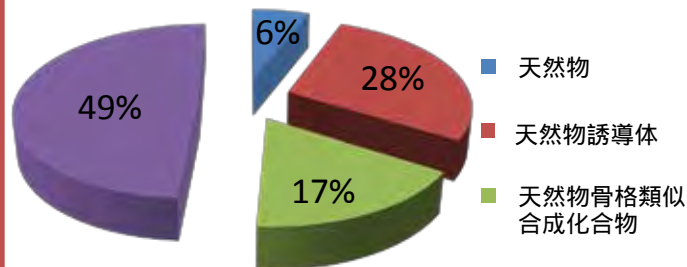
抗生物質を含むディスク



生育を阻害された範囲

写真: wikipedia「抗生物質」

## 過去26年間の薬剤開発のソースあるいはリード化合物の割合 (1981-2006)



*J. Med. Chem.*, **51**, 2589-2599 (2008): Most cited Paper in 2008

半分以上が天然化合物及びその誘導体、又は天然物に関連した化合物

天然化合物は、医薬品原料やの医薬品開発のヒントになる。

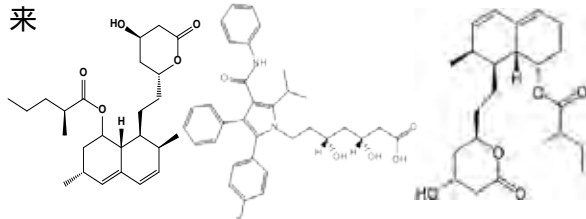
## 天然物由来の医薬品

商品名	世界売上げ(\$ mil., 2005年)	由来
Atorvastatin	12,963	全合成 (←微生物産物)
Simvastatin	4,382	全合成 (←微生物産物)
Pravastatin	3,471	微生物産物
Azithromycin	2,185	半合成 (微生物産物)
docetaxel	1,906	半合成 (植物成分)
Clarithromycin	1,469	半合成 (微生物産物)
Rosuvastatin	1,338	全合成 (←微生物産物)
Mycophenolate mofetil	1,296	微生物産物
Tacrolimus	1,238	微生物産物
Amoxil/Clavulanate	1,146	全合成 (←微生物産物)
Irinotecan	1,099	半合成 (植物成分)
Ezetimibe/simvastatin	1,012	全合成 (←微生物産物)

## 世界で一番売れている薬

化合物名	商品名	メーカー	備考
ロバスタチン	メバコール	メルク	初めて製品化されたスタチン (1987年)
プラバスタチン	メバロチン	三共	製品化は1989年
アトルバスタチン	リビトール	ファイザー	-

世界で一番売れている薬剤: 抗コレステロール剤... 元は天然化合物由来



ロバスタチン アトルバスタチン プラバスタチン

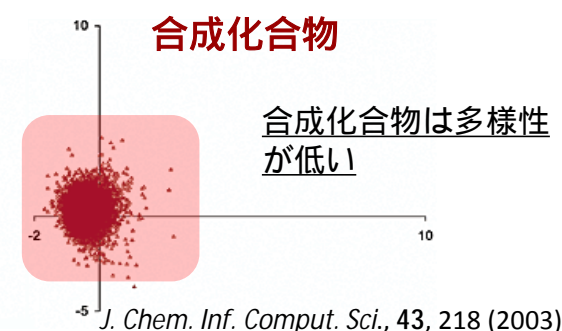
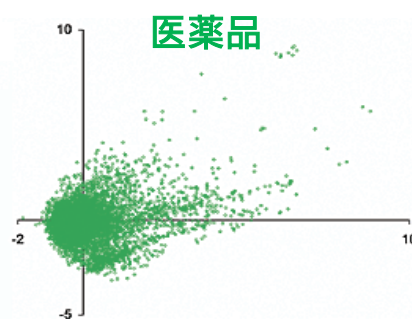
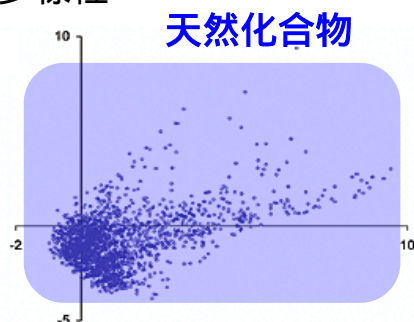
# 天然化合物と合成化合物

1990年代以降は、人工的に多量の化合物を合成(コンビナトリアルケミストリー)し、ロボット技術を用いた薬理活性評価(ハイスループットスクリーニング)が行われるようになった。

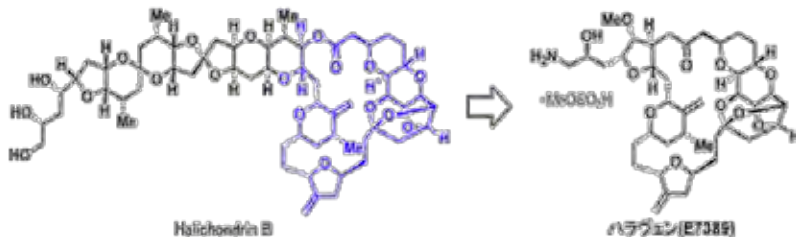
その結果、化学合成による一定数の化合物が得られたが、炭素・水素・酸素・窒素・硫黄の5元素とそれらの数、組み合わせから導かれる新たな分子構造を探索するためには、化学合成による、範囲の狭い数十万の化合物群では不足であることも明らかとなった。

近年、生理活性を持った天然化合物に再び注目が集まっており、例えば2010年にFDAに認可された抗がん剤のエリブリン(商品名:ハラヴェン(エーザイ株式会社))は、海洋生物クロイソカイメンから単離されたハリコンドリンBの構造をもとに創製された。

## 化合物の多様性



## 近年上市された抗がん剤「ハラヴェン」



ハラヴェンは、Halichondrin Bの右半分を中心骨格として開発された。

図: CHEM-STATION web <http://www.chem-station.com/chemistenews/2011/04/post-326.html>

## 天然化合物創薬の課題

微生物や植物等の代謝物は生産が不安定であること

化学構造が複雑なため、人為的に一部の構造を変えて薬効を上げる改良(有機合成展開)が難しい