

創薬における天然物の進展

M1 相田 恵理香

天然物が生成する化合物は、強力な薬理活性と多様な構造が魅力であり、天然物は創薬において重要な供給源である。また生物の進化による化合物の構造最適化により、感染症やがんを中心とした新薬の開発に大いに貢献してきた。しかし天然物からの単離において、新規化合物の発見、既知化合物との分離、類縁体の合成、作用機序の解明など、様々な段階で問題が生じた。そのため生理活性を持つ新規化合物の発見、同定は困難を極め、天然物からの創薬は一時衰退していた。ところが近年、遺伝情報の解析技術や薬理活性の予測ツール、スペクトル解析データなどのデータベースの発達などにより、創薬における天然物がまた着目されている。本総説では、分析技術、ゲノムマイニング、培養システムの3分野に焦点を当て、天然物からの単離における最近の技術の進歩に関して解説する。

【参考文献】

- (1) *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, 20, 200-216

カルボアニオンおよびフリーラジカルを介した 炭素-炭素結合の有用性

M1 岩崎 修太

収束的合成は、複数の原料から中間体を合成し、適当な段階でこれらを結合する合成手段である。複雑な構造を持つ化合物の合成において、1つの原料から合成する直線的合成と比較すると、合成の簡易化と総収率を改善する傾向があることから、有用な手段として広く用いられている。

炭素-炭素結合を形成する反応は、古くから研究されている重要なテーマの1つである。2000年代初頭に登場した金属触媒を用いたクロスカップリングは、フラグメント結合における炭素-炭素結合形成に大きく貢献し、様々な化合物の収束的合成を可能にした。最近ではカルボアニオンおよびフリーラジカルを介したフラグメントカップリングの合成例が増加しており、新たな炭素-炭素結合を形成する手段として注目されている。

本総説では、天然物の全合成におけるカルボアニオンおよびフリーラジカルを介したフラグメントカップリングについて、実例を交えて解説する。

【参考文献】

Angew. Chem. Int. Ed. **2021**, *60*, 1116-1150.

2019年に承認された新薬の合成アプローチ

M1 奥山 陽介

低分子医薬品の構造が複雑になるにつれ、合成能力の重要性が注目される。ターゲットクラスにおけるリガンドと受容体の相互作用についての理解が深まり、分子設計における高い特異性が実現されている。そのため、分子構造の特徴を認識し、特権的な構造に対して効率的かつ実用的な合成アプローチが必要となる。新たに承認された医薬品の合成アプローチを知ることで、医薬品化学者が利用可能な手法に対する意識が高まり、より効率的に新薬を発見することが期待できる。また、新規化学物質（NCE）、特に低分子化合物や抗体薬物複合体は分子認識に関する知見を提供すると同時に、将来の医薬品を設計するためのリード化合物としても機能する。

本総説では、2019年に承認された40種類のNCEを11の治療分野に分類し、合成ルートを紹介する。

【参考文献】

J. Med. Chem. **2021**, *64*, 3604-3657.

ハチ毒ペプチドの生物活性および治療への応用

M1 権 来悟

ハチはコロニーを守るための防御手段や獲物を捕らえるために毒を使用する。ハチによる刺傷に対しヒトは痛み、腫れ、アナフィラキシーなどを引き起こす。しかし、一部の毒成分は、痛みを和らげ炎症性疾患を治療するため、東洋医学で広く使用されている。ハチ毒は、様々な酵素、タンパク質、ペプチド、揮発性化合物などの生物活性成分を有している。これらの生物活性として、抗がん作用、抗菌作用、抗炎症作用などが報告されており、新規治療薬の開発を目的として研究が進められている。

本総説では、ハチ毒を中心に天然物由来ペプチドとその類縁体の生物活性および作用機序を紹介し、医薬品候補としての有用性について考察する。

【参考文献】

- (1) *Curr. Opin. Insect. Sci.* **2018**, 30, 93-98
- (2) *Nat. Prod. Rep.* **2021**, 38, 7-17
- (3) *Toxins* **2021**, 13, 206
- (4) *Toxins* **2015**, 7, 1126-1150

COVID-19 の現状と今後の展望

M1 塩原 彩音

2019 年末に発生した SARS-CoV-2 による新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は瞬く間に世界中に感染が拡大した。2021 年 8 月 27 日現在で、約 2 億 1500 万人の患者と約 447 万の死者が確認され、甚大な経済損失をもたらしている。COVID-19 は、若年層で無症状者がいる一方で、高齢者や糖尿病などの基礎疾患がある患者は重症化しやすく、死亡率も高い。

有効な治療薬は確率しておらず、既知抗ウイルス薬のレムデシビルが COVID-19 の治療薬として特例承認され、中等症から重症患者に投与されている。

感染拡大予防としてワクチン接種が世界各国で開始され、COVID-19 収束の切り札として期待されている。一方で、感染力が向上した変異ウイルスが出現し、これらのワクチンがどの程度の効果があるのか、問題となっている。

本総説では、COVID-19 の現状を実例を交えて解説し、今後の展望について考察する。

【参考文献】

- (1) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2021**, *60*, 9789-9802.
- (2) *Drug. Discov. Today.* **2020**, *5*, 1535-1544.
- (3) *Curr. Med. Chem.* **2021**, *28*, 3803-3824.
- (4) *Science*, **2021**, *372*, 525-530.

経口活性ペプチド医薬品の設計

M1 古内 志拓

がんおよび呼吸器系疾患、循環器系・消化器系・中枢神経系疾患など、あらゆる用途でペプチド医薬品が使用されている。しかしながらペプチド医薬品は、消化管内の消化酵素およびタンパク質分解酵素により速やかに分解されること、また高い水溶性を有することにより消化管粘膜の透過性が低いことから経口投与は困難である。そのため、今日使用されている多くのペプチド医薬品の投与方法は、筋肉内注射や皮下投与に限られている。

本総説では、吸収性および代謝安定性の向上を志向したモデルペプチド化合物および経口活性ペプチド化合物を紹介し、経口活性なペプチド医薬品の設計について考察する。

【参考文献】

Angew. Chem. Int. Ed. **2018**, 57, 14414-14438

アロステリックキナーゼ阻害剤の現状と今後

M1 水谷 秀輝

プロテインキナーゼは、ATPによるタンパク質のリン酸化を触媒する酵素であり、細胞の生存、成長、分化、移動などに関わるシグナル伝達経路を調節している。一方、プロテインキナーゼは過剰発現により、黒色腫や慢性骨髄性白血病などの原因となることが知られている。

プロテインキナーゼ阻害剤は、2001年にATP競合型キナーゼ阻害剤であるimatinibが黒色腫の治療薬としてFDAに承認され、その後多くのATP競合型キナーゼ阻害剤が見出されてきた。しかし、キナーゼのATP結合部位は複数のキナーゼファミリーで保存されているため、選択性や副作用の問題が指摘されている。そのため近年では、高選択性および低毒性を指向し、キナーゼのアロステリック部位を標的とした薬剤が注目されている。

本総説では、アロステリックキナーゼ阻害剤の現状を紹介し、今後の課題と展望について考察する。

【参考文献】

Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **2020**, 59, 13764-13776.

J. Med. Chem. **2021**, in press.

Nat. Rev. Drug. Discov. **2021**, 20, 551-569.