

が、同時に claudin-5 以外の分子も密着結合の形成に関与していることが明らかとなった。BBB には、claudin-5 だけでなく claudin-12 が発現していることが示されている。今後、claudin-12 の BBB における役割について解析が進むことで、密着結合の全体像が解明されると期待される。

低分子の開発候補薬物のうち、98% 以上は BBB を透過しないとされている。BBB を薬物が透過できれば中枢神経疾患に対する薬物の選択肢は大幅に増加し、治療は格段に容易となる。脳へのドラッグデリバリーシステムは、BBB の細胞間隙を広げてデリバリーする手法と、BBB に発現する輸送担体や受容体を利用した経細胞輸送でデリバリーする手法とに大別される。細胞間隙輸送で脳へのドラッグデリバリーを行う技術として、高浸透圧溶液の投与で内皮細胞を収縮させ、細胞間隙を広げる手法が報告されている。本手法は脳腫瘍患者において、化学

療法剤を脳へ到達させることを目的として第Ⅱ相臨床試験まで進んだが、第Ⅲ相臨床試験は認められていない。本手法を用いた患者において、脳特異的発現タンパクである S 100 β (11 kDa) の血漿中濃度が上昇することが報告されている。²⁾ したがって、BBB の細胞間隙が広がることによって脳組織へも 10 kDa 程度までの血中成分が流入していると考えられ、脳機能への影響が懸念される。一方、経細胞輸送での脳へのドラッグデリバリーは BBB 機能に影響を与えず、安全性が高い。BBB に高発現するトランスフェリン受容体に対する特異的抗体 OX-26 にペプチドやリポソームに封入した遺伝子を結合させ、トランスフェリン受容体を介して脳へ到達させる手法が報告されている。³⁾ 本手法は高分子薬物には適しているが、低分子薬物への応用はされていない。いずれの手法も長所と短所を持ち、各々の疾患や薬物に適したデリバリーシステムを開発してい

く必要があると思われる。

Claudin-5 の機能抑制による脳へのドラッグデリバリーはどのような場合に有効であろうか？ claudin-5 の阻害による BBB 透過性の上昇は 800 Da 以下の化合物に限られ、BBB 機能がある程度保持できる点において特に優れている。ウェルチ菌腸毒素由来のペプチドは上皮細胞に発現する claudin-4 の機能を阻害することが報告され、⁴⁾ 将来的には claudin-5 の機能を選択的かつ短時間抑制可能とする技術の開発が期待される。800 Da 以下の薬物について、経細胞輸送でのドラッグデリバリーが不可能な場合、claudin-5 の阻害による脳へのドラッグデリバリーは有効な選択肢だと考えられる。

1) Nitta T. *et al.*, *J. Cell Biol.*, 161, 653-660 (2003).

2) Kanner A. A. *et al.*, *Cancer*, 97, 2806-2813 (2003).

3) Zhang Y. *et al.*, *Hum. Gene Ther.*, 14, 1-12 (2003).

4) Sonoda N. *et al.*, *J. Cell Biol.*, 147, 195-204 (1999).

(富山医科薬科大学薬学部助手)

F

医薬化学

栗原正明

Masaaki KURIHARA

SARS プロテアーゼの構造： 阻害薬の設計は可能か？

重症急性呼吸器症候群(SARS)に関しては、現在まで、新しいコロナウイルス(SARS-CoV)が原因であることを含め、多くのことが分かってきた。しかし、SARS コロナウイルス感染及びこの疾患の疫学や生態学に関する我々の知識は依然として限られたものである。SARS のもたらす脅威を考えると、今後の治療薬の開発など、

対策を急ぐ必要がある。

これまでに治療薬の設計のために、SARS-CoV のタンパクの構造、特にプロテアーゼの構造の解析が多くのグループによって行われた。ここでは、ホモロジーモデリングによりプロテアーゼの構造解析を早い段階で行った Hilgenfeld らの報告¹⁾を紹介する。

彼らは X 線結晶構造解析とホ

モロジーモデリングの手法を用いた。まず、ヒトコロナウイルス(HCoV strain 229 E)のプロテアーゼ(HCoV229E M^{pro})の X 線による結晶構造を明らかにした。続いてこの HCoV 229 E M^{pro} と、既に関同グループが結晶構造解析を行った豚伝染性胃腸炎ウイルス(TGEV)²⁾のプロテアーゼ(TGEV M^{pro}) とのホモロジーモデリング

を行い、SARS コロナウイルスの
プロテアーゼ(SARS-CoV M^{pro})
のモデル構造を構築した。さらに、
TGEV M^{pro} とその阻害剤である
ヘキサペプチジルクロロメチルケ
トン(CMK)との複合体の X 線
による結晶構造解析を行った。彼ら
はこれらの結果に基づき、モデル
構造と阻害剤との結合様式の詳細
な解析を行い、SARS-CoV M^{pro}
と CMK の相互作用が、ヒトライ
ノウイルス(HRV)とその阻害剤
AG 7088(図 1)との相互作用によ
く似ていることをみいだした。AG
7088 については、その構造に含
まれるパラフルオロベンジル部位
が長過ぎるため、コロナウイルス
のプロテアーゼの結合部位に完全
に適合するわけではない。しかし、
本阻害剤を修飾することによって

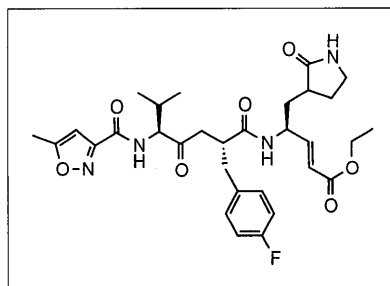


図 1 AG 7088

短期間で有効な薬剤を創出するこ
とが可能である、と彼らは主張し
ている。

2003 年 5 月以降、SARS のプ
ロテアーゼに関する様々な情報が
報告されている。SARS ウイルス
のプロテアーゼの X 線構造は、既
に Protein Data Bank(PDB)上に
公開された(図 2)。今後、これら
のタンパクの構造情報により、
SARS の治療薬が早急に開発され
ることを期待したい。

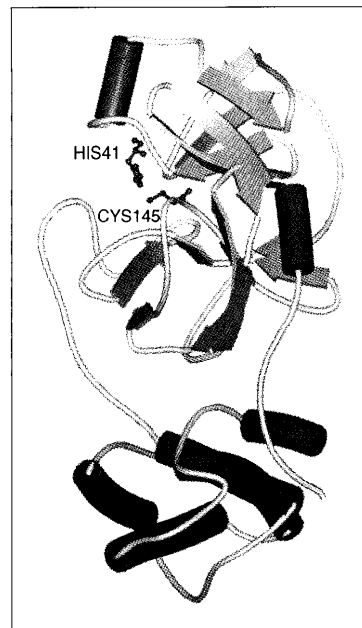


図 2 SARS ウイルスのプロテアーゼの X 線構造

- 1) Anand K. *et al.*, *Science*, 300, 1763 (2003).
- 2) Anand K. *et al.*, *EMBO J.*, 21, 3213 (2002).

(国立医薬品食品衛生研究所

有機化学部室長)

BOOK 新刊紹介 REVIEW

新薬創製への招待

—創薬から市販後臨床試験まで

安生紗枝子, 佐藤光利, 渡辺幸男 著

共立出版/A 5・224 頁・2,940 円

現在、医薬品業界を取り巻く環境は激変の渦中にある。その大きな流れとして、1998 年から日米 EU 医薬品規制調和国際会議(ICH)が開催され、臨床試験に関する世界的レベルでの取り決めがなされるようになった。これを受けて、日本においても薬事法が改正され、製薬企業のみならず医師・

薬剤師などの臨床試験関係者にとって、国際的に認められる倫理的、科学的かつ信頼性のある臨床試験を行う環境整備が急務となっている。したがって、好むと好まざるとに関わらず、医薬品関係者は、これらの最新の動向について把握する必要性に迫られている。

このような社会的背景を踏まえ、本書は医薬品の有効性と安全性の確保にかかわる基本的かつ最新の知識及び情報の習得を目的として、今回新たに編集・出版された。本書は、医療と倫理、日本の医療、医薬品産業、薬事行政、特許制度、医薬品を支え

るサイエンス、非臨床試験、臨床試験、医薬品の承認、市販後の有効性・安全性確保などについて詳述され、大きく変化しつつある創薬から市販後臨床試験までの一連の流れを学ぶことができる。

このように本書は、医療及び医薬品関連業務を目指す学生及び、既にこれらの業務に従事しているあらゆる職種の方々にお薦めしたい 1 冊である。

長 展生 Nobuo CHO

※本書は、日本薬学会「薬学情報コーナー」で閲覧できます。