

# Messages

システムバイオロジー分野  
教授 土居 雅夫



## 時間をコントロールして病気を治す

夜になると眠たくなり、朝になると目が覚めるは、私たちのからだに体内時計があるからです。体内時計の時間を「操作」・「利用」することができればこれまで誰も考えなかった新しいタイプの薬の開発や薬の有効利用ができるはずです。

時間の概念は薬学の研究にとっても重要です。病気の症状や薬の効き方は一日の中で時々刻々と変化することが知られています。病気が発症しやすい時間帯や薬の効きやすい時間帯があるのです。体の中の時間の調整役として機能する体内時計が不規則な生活習慣などによって乱されるとそれが原因でさまざまな病気が発症することもわかっています。体内時計の時間を整えるという新たな発想の薬を開発すれば、体内時計の異常で生じるさまざまな病気を根本的に改善する薬になる可能性があるのです。

## 生体リズム疾患のパラダイムシフト

これまでは体内時計の異常というと、睡眠障害や精神疾患との関連が主に指摘されてきました。しかし、ヒトを含む哺乳動物に共通する時計遺伝子の存在が明るみになって以降、人工的に時計遺伝子を欠損させた生体リズム異常マウスが誕生し、それがきっかけで病気の理解が進んだ結果、いまや生体リズムの異常は睡眠障害のみならず、そこから一歩進んで高血圧や糖尿病、肥満、発癌、関節炎などといったこれまで想定されてきた疾病よりももっと身近な病気にまで深く関与することがわかったのです。

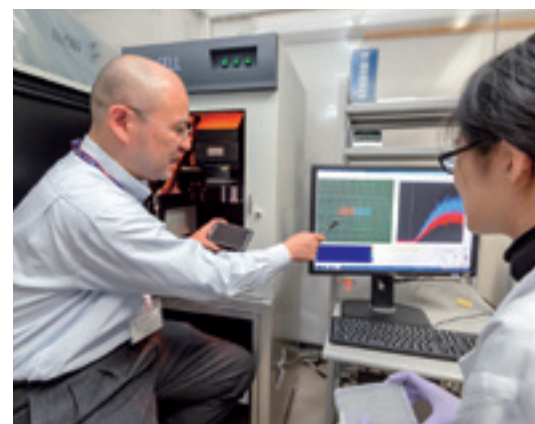
## 生体リズム調整薬の開発にむけたアカデミア創薬

生体リズムの異常で生じる睡眠障害やその他の病気を根本的に是正するためには、体内時計の中枢に作用する新たな薬を開発する必要があります。中枢とは文字通りセンターのこと。本丸を狙う戦術です。

ではその本丸はどこにあるのでしょうか。実は、全身の多様な生理機能のリズムを統率する時計のセンターが脳内の視交叉上核(SCN)と呼ばれる神経核にあります。つまり、生体リズム調整薬を開発するにはこのSCNニューロンをいかに操るかが鍵となります。私たちの研究グループでは、このSCNを標的とした生体リズム調整薬の開発に向けて、これまでに薬のターゲットとなる分子群を見出してきました。生体リズムのペースを決める遺伝子(Gpr176)や、目覚まし遺伝子(RGS16)、東西飛行のあとの時差ぼけを解消する遺伝子(V1a/V1b)はその一例です。

面白いことに、RGS16はヒトでも朝型を規定することが確認されています。Gpr176は、このRGS16の上流に位置する「受容体」の形をした重要な機能分子です。受容体とは何かを受容する動きがあるのでその性質を逆手にとって創薬が最も盛んに行われてきた分子群です。生体リズム調整薬の開発においてGpr176はその格好の標的となるでしょう。

アカデミア創薬とは、大学などの公的研究機関が主体となって新薬創出を目指すものです。現在私たちは、京都大学薬学部が所有する、大規模な化合物ライブラリーの中から生体リズム調整薬となる薬の種を探しています。宝探しには宝を探しあてるための鋭敏な検査法と戦略が不可欠ですからここが研究者の腕の見せ所です。薬学部ならではのインテリジェンスとロマンがここにあると感じます。



## 挑戦する者へ：タイムメディスンの夢

時間を軸にこれまでの病気の概念や創薬のあり方を変える。それには高校では習わない生理学や病理学、情報生物学の理解がとて重要になります。体内時計の時刻をコントロールできるようになれば、従来の対処法とは異なる新たな時間治療が実現できるでしょう。不眠症に代表される生体リズム障害や、これまで原因の不明だった高血圧症や代謝疾患に対し、早期の予防や新規の診断分類法が確立され、従来にはない新しい作用の時間治療薬が開発されると期待しています。

# Messages

薬品合成化学分野  
教授 高須 清誠



## 新しい分子をつくりだして、おもしろい機能をひきだす

私たちの研究室では、有機分子を化学合成する研究をしています。昔読んだ絵本にあったように、「魔女が毒々しい色の液体やドロドロの瓶に入った謎の粉をグツグツと煮え立った鍋に垂らすと、一瞬で煙が立ち上がって、いつのまにか怪しげな魔法のくすりがかあがる」というアレです。そういうことを日々真剣に取り組んでいます。ただ、大きく違うのは自然科学の法則にのっとって論理的に、そして人類の健康増進に寄与したいという高い倫理性をもって行う「研究」であるところです。

ヒトを含む生物には、様々な種類の有機化合物が含まれています。それらが秩序だって連続的に作用(化学反応)しあうことで生命活動が成り立っています。すなわち、ヒトが健康に生活すること、病気になること、病気から回復することも究極には化学反応で説明できることとなります(現時点では、生命現象全体を有機化学でとうてい説明できていない状況です)。したがって、化学反応の主役である有機分子が病気を治療する医薬品になりうるわけです。しかし、何でもよいからと言って適当に有機分子を作り出しても、誰も待ち望む新薬は簡単にはできません。それどころか、目的の有機分子すらできないこともあります。なぜなら、魔女の秘薬作りとは違って作り方のレシピがないからです。そして、どんな構造をした有機分子が有効な薬になるかの正解や、どうしたら作り出せるかの正解を、誰もわかっていないからです。そのように、「誰もわかっていない新しい反応」「誰も作り出したことのない新しい分子」「誰も提案していない新しい考え方」「誰も待ち望んでいる薬の設計」を、自分たちの自由な思考(想像力)と豊富な有機化学実験(創造力)で明らかにしていくことが、私たちの研究です。

私たちは、主に低分子(分子量約1000以下)の有機化学を対象として研究していますが、そのような小さな分子でも原子のつながり方や空間配置の組合わせで無限の種類有機化合物が存在します。原子のつながり方の違いで、安定性などの性質や生物に対する作用も異なります。また、そのような有機分子をどのように合成するかという方法論も全く異なってきます。合成する場合も、その分子だけを簡便に選択的に収率よく得られる合成法を考えることが重要です。

私たちが取り組んでいる研究のひとつに、分子自体にひずみを持った若干不安定な小員環化合物の化学に関する研究があります。原子が環状に配列した環状化合物は医薬品にも多くみられる化学構造ですが、4つの炭素原子からなるシクロブタンやシクロブテン(四員環化合物)という化合物は合成が困難ということで、あまり注目されていません。私たちは誰も目を向けていない有機分子にこそ誰にも知られていない面白さがあると思っています。研究過程の詳細は省略しますが、日夜あれやこれやと色々考え抜き、たくさんの実験を繰り返し新しいシクロブタンの実践的な合成法を開発しました。それを契機に、様々な研究が進展しています。例えば、抗菌活性や抗癌活性を示す天然有機化合物の合成(なかには、ガン細胞には成長阻害を示すが、植物には成長促進作用を示す興味深い作用をもつ分子もあります)や、酸性環境下でのみDNAを切断できる分子の設計、面性キラリティという変わった不斉現象を示す分子の研究、様々な蛍光色を発するグラフェン様分子材料の開発など多岐にわたる研究に展開しています。また、様々な新しい化学反応を見出すことにも成功しています。



私たちのこれらの研究は基礎研究に重きを置いているため、薬の発明に直接すぐつながるということにはなっていませんが、これらの発見の一部は創薬研究の発展の基盤になっています。

この世界にこれまで存在しなかった新しい有機分子を合成して、それに面白い機能を付与したり、これから全く新しい機能を引き出す有機化学の研究は、とてもエキサイティングな瞬間と無限のロマンを私たちに与えてくれています。