One Hour 最前線の分子科学 Interview

独自の手法で創薬資源を開拓

新たな創薬資源を見つけることに限界がささやかれる中、
菊地晴久さんは新しい手法を開発し、未踏の領域を開拓しつつある。

慶應義塾大学
薬学部天然医薬資源学講座 教授

菊地晴久

きくち・はるひさ　1975年、宮城県生まれ。東北大学薬学部卒業。同大大学院博士課程退学。薬学博士。同大大学院薬学研究科助手、助教、准教授を経て、2021年4月より現職。ナショナルバイオリソースプロジェクト「細胞性粘菌」運営委員。趣味はジョギング。今は研究を終えた後、大学周辺の芝公園などを深夜に走るのが息抜きという。
［第33回松籟科学技術振興財団研究助成 受賞］

枯渇しつつある天然化合物

――まず、研究テーマについてお話しください。

ひと言で言えば新しい創薬資源の開拓です。そこにアプローチする方法として、今、大きく分けて２つの手法を研究しています。多様性指向型合成の活用と、未利用生物種の活用です。

――では、多様性指向型合成のほうからご説明ください。

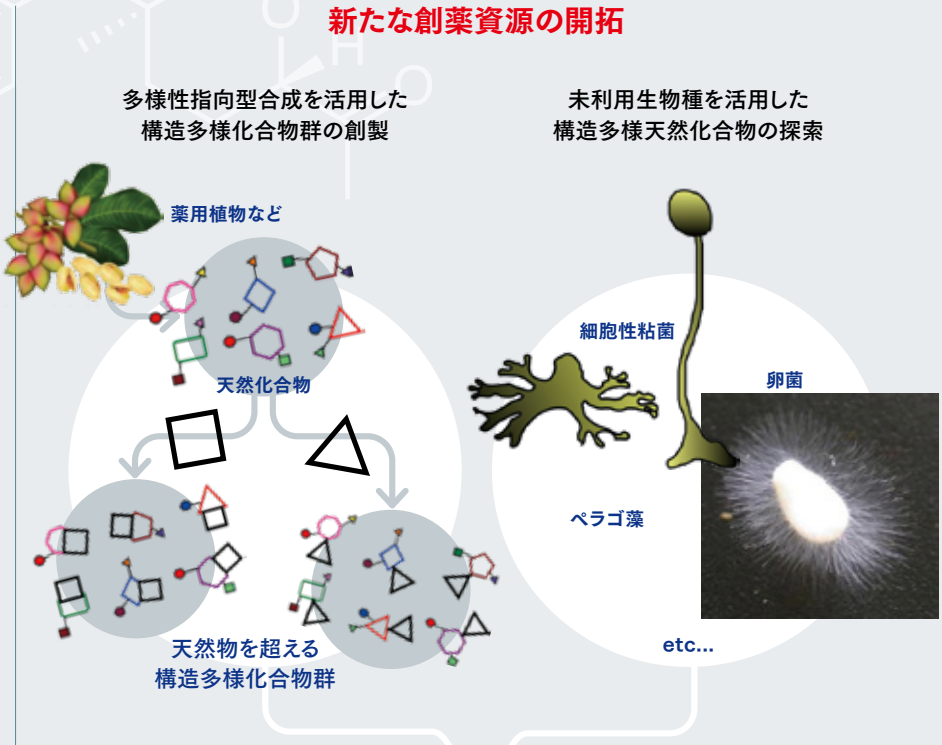
私の専門は天然物化学です。植物や微生物などはさまざまな天然化合物、化学物質を産生しています。そうした化合物を取り出してきて、薬のもとになるようなものかどうか研究するのは、天然物化学の１つの分野です。実際、これまで数多くの医薬品が、こうした化合物をモチーフに生み出されてきました。ただ創薬資源となり得る物質を天然化合物から探し出す研究はずいぶん前から行われてきて、いささかマンネリというか、新たな天然化合物が枯渇しつつあるとも言われています。

――もうほとんど取り尽くしてしまったということですか。

そういう傾向もある、ということです。だから今までとは違う形で創薬の資源となる物質を探す必要があります。その１つが多様性指向型合成の活用です。これは簡単に言うと、生薬から化合物を取ってくる方法と、有機合成化学の方法を組み合わせていく考え方です。植物から抽出した物質には、いろいろな化合物が混ざった状態のエキスがあります。混合したままの状態に化学合成をかけると、混ざった状態のまま別の化合物に形を変えていき、今まで取ってきた天然化合物とはまったく違う新しい化合物が生み出されます。そうした方法を開発して創り出していくのが、多様性拡大抽出物です。

――それは先生が独自に考えられた方法なのですか。

ある意味ではそうとも言えます。植物から化合物を取り出す前に反応を変える、といった方法はずいぶん前から行われていました。ただ、多様性指向型合成は以前から注目されていましたが、それを天



然物の分離精製と組み合わせる方法はおそらくそれまでなかったものです。私の方法は、有機合成化学のようにまったく異なる分子の骨格をガラッと変えてしまうような反応をかけて、新しい分子骨格を持った化合物を生み出します。その点は独自性があると言えるでしょう。

これまでとは骨格がまったく違う化合物

――その方法はいつ頃開発されたのですか。

論文を発表したのは2014年です。

――その方法自体は誰にでもできるものなのでしょうか。

発想はそれほど特別なものではありませんし、操作もやろうと思えばたぶん、誰でもできると思います。ただ、その検証にはコツが要ると思います。多様性拡大抽出物の場合、化合物は多数の物質が混合した状態で別の混合物に変化する反応なので、少し複雑なのです。元の混合物が別の混合物に変わったことを検証するのは、慣れていないとなかなかできないことだと思います。

――この方法で実際に新しい化合物ができているのですか。

はい。今までとはまったく違う骨格の化合物がたくさん取れています。未発表のものも含めて200～300はあるでしょう。

――その中に創薬資源として有望なものもあるのですか。

すぐに薬になるというわけではありませんが、製薬企業と共同研究しているものもいくつかあります。特許を取っているものも複数あります。免疫チェックポイント阻害剤などのような抗体医薬に似た作用を持つものを、抗体ではなく化合物で見出してもいます。この方法ですと、今までよく知られていた生薬などからも新しい化合物が取れる可能性があります。

――先生のもう１つの研究テーマである未利用生物種のほうは、いかがですか。

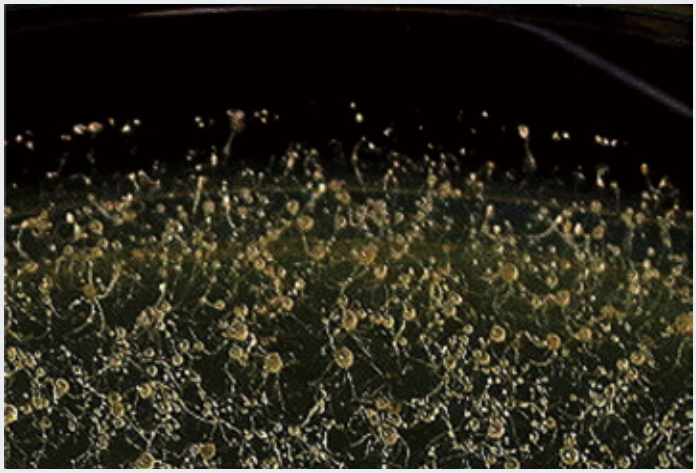
こちらは多様性指向型合成とは考え方が違っていて、冒頭でもう新しい天然化合物は取り尽くしてしまったのではないかというお話がありましたが、いやいや探せばまだあるのではないか、という考え方です。ですから２つのテーマはある意味、相反しています。これまでは細菌とカビなどの微生物や生薬が主に研究対象とされてきましたが、それだけだと限界がある。だから今までとは全然違う生物に目を向けてみたら、実はまだ新しい化合物が取れるのではないかという発想です。実際、探してみるとまだ利用されていない生物は結構あることがわかってきました。私が以前から研究の対象としているものの１つに、細胞性粘菌があります。

使い尽くされたという壁を打破

――それはどのような生物なのでしょうか。

土の中にいる単細胞生物で、小さいため普段は目につきません。培養すると１mmくらいの毛のようなものが生えてきます。単細胞生物ですが、食べるものがなくなって飢餓状態になると100万個くらいの単細胞が一斉に集まって多細胞生物になるんです。そうなると目に見えるくらいの大きさの子実体を形成します。そして、またバラバラの単細胞生物になる。そういうことを繰り返す変わった生物です。細胞性粘菌そのものは以前からその存在を知られていましたが、カビとか細菌のように化合物をつくっているかという研究はほぼされてきませんでした。天然物化学の業界ではまさに未利用生物だったのです。私はこの生物を十数年前から研究していて、放線菌やカビがつくる化合物とは構造がまったく異なる化合物を創り出していることがわかりました。その中に創薬資源になりそうなものがあることも見出しています。そういう未利用生物を活用すれば、「もう使い尽くされた」と言われ

有機溶媒で抽出した後の液を濃縮する。


細胞性粘菌

る壁を打破できるかもしれません。

――未利用生物としてはほかにどのような生物があるのでしょうか。

これから研究してみようと考えているのは、卵菌とペラゴ藻です。私は生物の分類にそれほど詳しくありませんが、卵菌とかペラゴ藻はカビの仲間と藻類の間にいる生物のようです。卵菌という名前が付いていますが実は菌ではなく、見た目はカビのようですが、カビとも全然違う生物です。ペラゴ藻はまだまったく手を出していませんが、藻のように見えて、むしろカビに近い生物のようです。こうしてみると、まだ活用されていない生物はたくさんいるだろうと考えています。

オンリーワンの研究領域を目指す

――こうした研究で特に難しかったことはありましたか。

新しい手法で創薬資源の開拓ができるということを広く提示し、認知されるまではなかなか大変です。ある意味、私のしている研究は両方とも流行の分野ではないのですね。多様性指向型合成を活用した創薬資源の開拓を学会で発表しても、なかなか誰も手を加えてきません。今でも「何でそんな研究をしているのか」と不思議がられることがあります。しかし私は流行の先端を研究するよりも、誰も手を付けていない分野を最初に開拓し、成功させることのほうが大事だと思っています。いつかは、誰かが後を追ってくるかもしれませんが、変わらずにオンリーワンの研究を目指すつもりです。今のところ細胞性粘菌を対象にこのような研究をしているのは、おそらく世界でも私だけです。成功したら、自分の研究分野にできるわけで、それが研究の楽しいところかなと思っています。

屋上庭園にて、菊地晴久教授（2列目中央）と研究室の皆さん ※写真撮影時のみマスクを外しました

――創薬資源を薬に仕上げることが先生の目標ですか。

実際に薬に仕上げるのは製薬企業ということになるでしょうが、その過程にはもちろん携わりたいですね。単に創薬資源になりそうないろいろな化合物が取れたというレベルにとどまらず、それをもとに薬にするプロセスは経験してみたいと思っています。

変わった構造に出合うとわくわくする

――医薬品は創薬から開発候補品になるまで、シード化合物からスタートし、ヒット化合物、リード化合物へと進んでいくと聞いています。先生はリード化合物までは手がけたいということですか。

そうですね。もとになる天然化合物を誘導体化してシードからリードまで持っていけるようにしていますし、そこまでが自分の研究の範疇だと考えています。自分が取った化合物には愛着があり、製薬企業と共同でやるにしてももとになるところまでは自分で合成します。今はリードの段階まで進んでいるものもたくさんありますが、そこから先に進むとなると、ハードルが一気に高くなります。

――そもそもなぜこういう研究を始められたのですか。

私が大学で研究者生活を始めたのは20年くらい前のことです。その頃から、新しい天然化合物は取り尽くしたと言われるようになっていました。私は人と同じことをしていても面白くないと思うタイプですし、薬になるかどうかよりも、「変わった構造を見ているとわくわくする。だから自分で扱いたい」という思いが強いのです。変わった化合物を取り扱いたいということが、一番のモチベーションのような気がします。

――薬学部のご出身ですが、化学者としての性が強い、ということですね。

そういうところは確かにあると思います。

――2015年に松籟財団の助成を受けられています。そのときはこの研究をされていたのですか。

そうですね。前年に多様性拡大抽出物というテーマの論文を発表し、「さぁ、これからこの研究を広げていこう」と考えていた矢先のことでした。だから松籟財団の助成金はこの研究にとって経済的なベースになり、本当に助かりました。それが今の研究にも大きくつながっていると実感しています。