

岐路に立つ抗生物質

新薬開発は今のやり方でよいか。

原文：Antibiotics at the crossroads

Nature Vol.431(899-902)/21 October 2004;www.naturejpn.com/digest

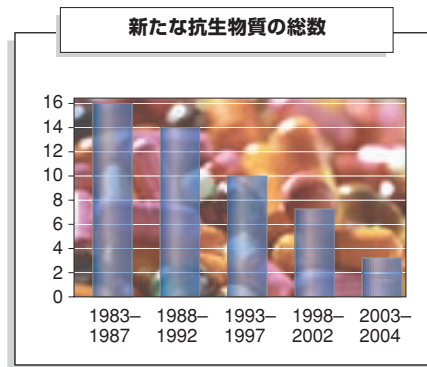
Carl Nathan

社会の医学的需要を予測し、それを満たすのは製薬会社にとって当然のことだと人々は考えている。抗生物質があれば、いつでも細菌感染は治療されるものだと思われる。それでもなお、感染症は世界全体で第2位、経済先進国で第3位の死因である。しかし、細菌が既存薬物に対しての耐性を獲得していくなかで、製薬産業による抗生物質開発は意外にも急減速しているのだ(右上のグラフを参照)¹⁻³。この新しい問題は、主として発展途上国にみられる疾患の治療に用いる抗生物質の不足という旧来の問題と一体化しつつある。

先進国でみられるようになってきた危機と、途上国が直面し続けている危機は同じ問題をはらんでいる。原因は経済、規制、および科学的問題にあり、いずれも抗生物質に対する耐性という問題が状況を悪化させている。政府機関と医学界が薬剤耐性の問題に取り組んではいるが³⁻⁶、事態はほとんど変化していない。抗生物質をめぐる危機は先進国でも途上国でも同じものであるという認識のもと、新たな取り組みが必要だ。抗生物質の研究開発はいま、人類の大部分が必要とするレベルを下回り続け、なお急激に縮小している。そのなかで我々にいったい何ができるのか。以下、まずはじめに研究開発の縮小原因を考え、次に感染症と永続的に戦うための建設的取り組みに関して「理想的」提案を行う。焦点は薬物に当てが、抗生物質への依存度を下げられるためには予防接種が大きな役割を担っている。

経済的圧力

利益採算に関していえば、製薬業界ほど、研究費の多大さから製品開発にかかるプレッシャーの大きい産業はあまりない。ドル箱を追求する必要上、企業として慢性疾患の長期治療薬へ力が注がれ、細菌感染症の短期治療薬は脇に置かれがちだ⁷。大手企業が製造して



いる抗生物質は、できるだけ多くの患者へ投与できるようにするため、広い抗菌スペクトルをもつよう設計されたものが大半である。これが抗生物質の市場生命を縮めている。つまり、抗生物質が広く利用されることで耐性菌の出現が促されるのである。耐性の問題を回避するため、医師には抗生物質の使用に慎重になることが求められている。このため、医薬の世界では収益に限界があり、製薬企業は抗生物質生産量のおよそ半分を食品産業に振り向けている⁵。豚肉や鶏肉、魚、乳製品の製造企業は、動物の健康管理や成長促進のために抗生物質を使用している。これがやがて耐性菌が選抜され、人体に入り込むことにつながり、そうなれば薬効は急速に消失してかつては治療可能だった感染症が治療不能なものとなる⁴⁻⁹。

企業が新たな抗生物質の開発から手を引けば、実地と理論の両面で抗生物質生物学の専門技術が失われることにつながる¹。微生物学の専門家が配置転換されたり退職したりすれば、大学も専門家を輩出しなくなる⁵。先進国で抗生物質研究の再開が求められても、知識基盤を再構築するには時間がかかることになるのだ。

ビジネスモデルの見直し

非営利団体である「結核治療薬開発のための世界同盟(Global Alliance for Tuberculosis

Drug Development)」は、途上国に多い疾患のための抗生物質を開発すればそれなりの増益が見込めることを業界に説けるだけの事例を築き上げている¹⁰。また、アストラゼネカ社は抗結核薬開発の研究拠点をインドに設立し(www.astrazenecaindia.com)、グラクソ・スミスクライン社は結核とマラリアの治療薬に関する研究チームを創設した(www.gsk.com/financial/rep02/CSR02/GSKcsr-7.htm)。これらは前向きな一歩ではあるが、途上国特有の感染症治療の備えとして十分ではなく、先進国で細菌感染用の抗生物質が急激に不足してきたことにも対処できない。

学界の研究者は、感染症の化学生物学に関する研究を急速に進めている。しかし彼らは、「ヒット化合物」からリード化合物を作り、リード化合物から医薬品を生み出すのに必要な医薬品化学や薬理学の知識と専門技術を持ち合わせない。

このような状況には非営利製薬企業という新たな存在が必要である。リーダーシップは営利企業がとる。優遇税制によって、研究者や経営者に交替で休業期間を与えて非営利企業で働かせるよう業界を仕向ける。製薬業界関係者には、所属企業そのものでは取り組むことのできない活動に個人として貢献することに喜びを感じる人が少なからずいるだろう。

非営利企業は営利企業とは違う方法で研究を遂行することができる。特許を取得して知的財産権を保護することもできるが、知的財産権は無償とする。そうすれば、患者や社会の需要に応えるべく製造・販売する医薬品の開発をほかの企業や団体にさせることによって、成果を広く宣伝することも可能である。低所得者市場向け販売はコストベースで行いながら、富裕者市場向け販売を従来通り利潤ベースで行うのがその一例である。

バイオテクノロジー企業は学界の研究者の発想を医薬品に昇華させ始めているが、特に

SOURCE: CLIN. INFECT. DIS.

▶ 抗生物質開発の専門技術が欠乏している現在は、中小企業が医薬品化学や薬理学の領域で世界的な成果を上げるのは困難である。非営利製薬企業であれば、高所得の国での売り上げ収益を利用してこうした事業を行い、その他の地域では営利を求めない販売を行うという使命を果たすことができる。

抗生物質耐性菌の出現を遅らせる最適な方法として確立されているのは、ひとつ以上の薬剤と組み合わせて投与する方法、いわゆる併用療法である。業界が支援する非営利製薬企業は、効果的な薬物の組み合わせを早い段階で発見する研究契約を民間企業と結び、それを収益源とできるだろう。実際、非営利企業であれば、同時に阻害することが細菌にとって致命的となる標的(通常は微生物の酵素)の早期発見は知識を共有することで可能となるという考え方を試すことができる。

非営利企業への資金は、おそらく大部分を政府または財団に頼らなければならない。優遇税制によって営利企業には、設備や消耗品、薬品、臨床試験、それに規制や法律に関する業務など、実際の便宜を実費で提供するように仕向けることができるだろう。製造は低・中所得国の工場に委託する。

途上国から先進国に薬剤が逆輸入されるなどさまざまな問題も考えられるが、21世紀の社会が19世紀的な感染症死亡率を許容できるだろうかと問えば、おのずから答えはでるだろう³。

規制の障壁

新しい抗生物質の開発には、規制上の要求事項が新薬承認を難しくしているという現行のシステムにも大きな問題がある^{1,5}。米国では、新たな抗生物質に関して、薬剤感受性菌による感染症の治療で既存の抗生物質と比べて優れていることを企業が示さなければならない。薬剤感受性菌に対して既存の抗生物質はきわめて効果的であるため、新たな抗生物質に大きな優位性を見出すことは困難である。さらに、重篤な薬剤耐性菌感染患者では耐性が確認される以前にほかの抗生物質が投与されている場合が多いため、薬剤耐性菌による感染で新たな抗生物質を試験するのは非常に困難である。つまり、規制システムは一般的な安全性と有効性の基準に合わせたものになっており、抗生物質耐性という特殊な事例を受け入

れる余地をもっていない。承認にあたって差別的に取り扱われることが確実視される製品を、企業は開発したがるのでない。

規制の刷新

米国感染症学会による最近の勧告³(Nature 10月21日号、892ページ参照)の通り、規制上の要求事項と特許の振興策を見直し、製薬産業に新たな抗生物質の開発を促す必要があると考える。新たな抗生物質は3種類の試験に合格すれば承認するべきである。第一に、感染の重症度に照らして安全性プロファイルが許容範囲であること、第二に、抗生物質感受性菌感染患者に有効であること、第三に、感染症治療に利用されている既存の抗生物質の耐性菌に対して *in vitro* で有効性を示すことである。新たな抗生物質は承認後、承認済み抗生物質の耐性菌に感染した患者で臨床有効性を追跡し、その情報は収集すると同時にインターネットで公表することとする。

新たな抗生物質は、併用で投与しない限り、まもなく耐性菌⁸が現れる。結核やマラリアなどのような持続性または再発性の感染症では長期投与が必要であり、治療に用いようとする抗生物質には新たな承認前試験の創設が必要である。製造者は前臨床試験を実施し、当該疾患の治療に用いられている既存の抗生物質と新たな抗生物質との相互作用を、種類ごとに評価することとする。この情報と薬物動態プロファイルを利用して、規制当局は患者の治療に関する承認後の必要条件を新たに設定する。第一に、製造者は併用可能な薬剤リストを明示し、そのなかのひとつ以上が新薬と併用されること。第二に、製造者は、その組み合わせで実際に投与が行われた場合の臨床有効性と薬剤耐性出現状況を追跡することとする。

新奇の標的を対象とする新たな抗生物質の特許期間については、症例の少ない遺伝病の治療用に開発された薬剤の特許期間が米国で延長されているのと同じように取り扱われるべきである²。

さらに、新たな抗生物質はすべて、健康な動物に対して大規模に投与することを禁止しなければならない。EUではこの禁止が1998年に立法化されている⁶。もしほかの国々がこれを強制力のある形で受け入れないのであれば、たとえば税制処置を行うなどして、身のあるものになるよう努力すべきである。

立往生する科学

抗生物質の危機に関して、市場の力と規制上の要求事項ばかりに責任を求めるのは話を単純化しすぎだ。別のさらに意外な原因がある。それは、新たな薬物が真に必要とされているときに業界の研究開発で作られ出されてきたものが、主として既存抗生物質の改良品であったということである。ここ数十年、抗生物質として臨床現場に投入された新奇化合物はわずか2種類であり、標的が生化学的に新奇なものは1種類にすぎない^{1,2,8,9}。コンピナトリアル・ケミストリーと計算生物学を利用して多大な投資が行われた甲斐もなく、意外にも成果が得られていない。ゲノム分析によって病原体には何百もの潜在的標的が発見されているが、依然として細菌感染の治療で投与される薬物は、標的酵素が不明なもの以外、ほとんどが4系統の酵素(タンパク質、核酸、細胞壁、および葉酸の合成に関与するもの)を標的とするものばかりなのが実態である⁸。知識が蓄積され、手段が改良されているというのに成果がでないのはなぜか。その答えは、かつてきわめてうまく機能していたために定説のように硬直化してしまった、種々の前提条件にあると考えられる。知識が急速に豊富になっていくいま、定説は制約条件となるのだ。

斬新なアプローチ

タンパク質、核酸、細胞壁および葉酸の合成を阻害する薬物がこれまで首尾よくいったからといって、今後もそれに固執すべき理由はない。微生物の標的を新たに見出すことが必要である。まず、合成系を標的とするのでは対象が限られすぎている。DNAやタンパク質などの大分子にはライフサイクルがある。介入点を生成に限る必要はなく、プロセッシングや修復、分解も弱点である。このことは、*Mycobacterium tuberculosis*のプロテアソームを標的とする研究の根拠となっている¹²。

次に、細菌の中心的代謝(中間代謝、エネルギー生成、および微量元素獲得)に関する諸酵素も大きな標的群である。さらに、上記との重複もあるが、病原体が宿主の防御機構に抵抗するのに用いる諸酵素も標的となる。何といっても、病原体を退治する化合物の選択にかけてきた時間は、進化の方が研究者よりはるかに長く、宿主は武器として活性酸素中間体や活性酸素中間体、孔形成ペプチドをもつ

ている。もちろん、微生物が宿主の化学的手段への対抗としてもつ防御機構もまた、進化によって強化されてきた。しかし人類は、病原体の防御機構を作用不能にする抗生物質で宿主の免疫系を支援することができる^{12,13}。

抗生物質開発の目標は、病原体の生存に必要な酵素を阻害することである。それらの生存の場はどこか。従来、どの酵素が必須であるかを評価する試験は、高度に好氣的な富栄養培地で行われてきた。しかし、病原体が宿主への感染、特に永続的な感染で遭遇するのは、そのような *in vitro* 条件とは大きく異なる厳しい条件である場合がある。*in vivo* では代謝的適所が(酸素、鉄、pH、炭素源など)さまざまな点で培地と異なっているばかりでなく、免疫系が作用して病原体の増殖を抑制し、種々の分子を破壊する。病原体のなかには、培地での増殖とは異なる遺伝子を発現してうまく適応するものがある¹⁴。したがって、*in vivo* と *in vitro* とでは必要となる遺伝子群が異なる^{9,11,15}。要するに、不可欠性は条件的なものであり、その不可欠性を決める条件は多様なのである。たとえば、感染症には、結核などのように、始めに潜伏期(細菌と宿主の反応の平衡状態)を経るものが多い。現在用いられている結核治療薬は、培地中では、急速に増殖する細菌を数時間で全滅させる。しかし、実際の結核患者の治療には連日の併用療法で6~9ヵ月以上を要する。これは、細菌にとって指数増殖期に不可欠な標的が、潜伏期や慢性期にはさほど重要でないためと考えられる⁵。

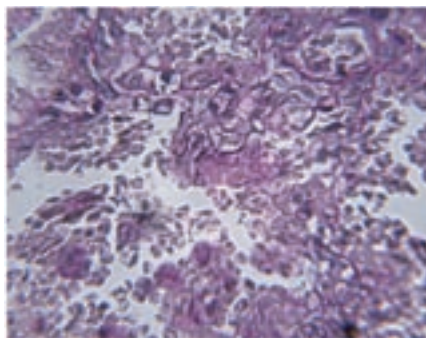
酵母による系統的研究から、遺伝子の変異が致命的となるのは別の遺伝子の変異が同時に起こる場合に限られることが多いとわかっている¹⁶。これは病原体にも当てはまる。したがって、単独では不可欠でなくとも、組み合わせれば不可欠となる遺伝子産物が標的とされるべきである。たとえば、*M. tuberculosis* にはイソクエン酸リアーゼをコードする遺伝子がふたつあり、両者とも脂質代謝に関係する。このうちの一方ではなく両者を同時に破壊すると、この細菌は *in vivo* で急激に減少する(J. McKinney, 私信)。リアーゼをふたつとも標的とすればよいのである。この考え方は、科学と規制の取り組み方に根本的な変革を迫る。まず、抗生物質開発は競争するのではなく、協力して行わなければならない。非営利

製薬企業であれば、別々の企業が製造する候補薬剤を用いてそのような取り組み方を追求することができる。次に、効果的な併用療法に未承認新薬が用いられる場合、規制当局はあくまで併用の臨床試験結果に基づいてその組み合わせを承認するべきであって、現在のそのような薬剤ごとの承認に限るべきではない。

抗生物質開発の足かせとなっている前提条件には、病原体の標的と同等のもの(ホモログ)が宿主に存在してはならないというものもある。これは宿主への危害を予防するためだ。しかし、細胞壁合成を除けば、抗生物質が阻害する標的の多くが宿主にホモログをもっており、この前提条件は撤廃するべきである。現代の構造生物学、計算生物学、および化学生物学を用いれば、宿主に危害を与えることなく病原体を叩くことのできる化合物が必ず作り出されるだろう¹⁷。

従来型の抗生物質開発が手詰まりとなったのは、新薬にスペクトルの広さを求めていることも一因である。これによって、標的は種を超えて病原体間で広く保存されていることが必要とされる。最もよく保存されているサブサイト以外は標的とすることができないことになり、これが厳しい制約となっている。しかし、抗生物質の特異性が高く、一つひとつの使用頻度が抑えられれば、医学的にはその方が好ましく、薬剤の有用性も長続きするようになる⁸。

感染症を(可能な場合に必ず)広域抗生物質ではなく病原体特異的抗生物質で治療するためには、迅速、正確、かつ特異的な診断が事前必要となる。19世紀的方法のまま診断に時間がかかる特定の感染症を対象に21世紀の技術で薬剤を開発するのでは意味がない。PCR、質量分析、量子ドットの力を借りた免疫測定、ナノテクノロジー、器械使用そのほかの技術の進歩を利用して診断法を開発しなければなら



らない。投資をさらに行えば、医師が患者検体(咽頭スワブや血液、尿など)を検査室に送り、多くの症例についての診断を数分から数時間で受け取ることも実現できるだろう。現在、診断には通常1日以上かかる。広域抗生物質の使用を最小化し、際限のない薬剤耐性との戦いに対抗し続けるための鍵が治療前診断にあることは認識されなければならない⁸。

今こそ抗生物質の開発に新技術の投入を始めるときである。ここに例を3点挙げる。まず、病原体に関して従来の遺伝子破壊を行っても、潜伏期などある特定の感染段階で遺伝子が果たしている役割は調べることができない。遺伝子の破壊によって *in vitro* での増殖が阻害されれば、その遺伝子が欠損した変異株は全く研究することができない⁹。ある標的が *in vivo* で不可欠なものであることを確認するためには、「条件的な遺伝子の不活化」が必要である。これは、感染後特定の時間に遺伝子の機能を停止させるもので、その遺伝子産物を標的とする抗生物質による感染症治療の効果がモデル化可能となる。

次に、細菌から単離された酵素ばかりを対象にした化合物ライブラリのスクリーニングに頼ってはならない。この方法では、特定の標的を阻害する化合物が発見されても、それが菌体内で標的に作用するかどうかはおろか、病原体の中に侵入するかどうかさえわからない。自然の状態では菌体内に侵入して標的を阻害することのできる化合物を直接同定することが必要である。たとえば、標的をコードする内在性遺伝子を「条件的な低次形態対立遺伝子」で置換して、標的を消滅させないまでも減少させる(機能しないようにする)ことが考えられる。そうすれば、「弱体化した」変異株が特に感受性を示す化合物をライブラリから見つけ出すことができる⁹。

3点目は、革新的な化学を利用すれば、さらに強力な阻害薬が迅速に低コストで発見可能であるということである。医薬品の開発は、ナノモル濃度で機能する阻害薬から始められることが多い。従来の化合物スクリーニングでは、マイクロモルを下回る濃度で活性を示す阻害薬が得られることはまずない。マイクロモル濃度の阻害薬の活性を千倍に上げるには、化学者がチームを組んで何ヵ月もの時間を費やすことになるかもしれない。しかし、標的酵素そのものは、結合力が弱く互いに共有



▶ 結合的に反応する化合物を、別々で相補的なふたつの化合物ライブラリから選択することができる場合がある。さらにその酵素は両化合物の共有結合形成を触媒し、強い結合力で酵素を阻害する新たな単一分子が生成することもある¹⁸。

最後に、微生物の多様性をさらに利用することも必要である。薬物のリード化合物は、多くが Actinomycetales という単一の細菌目から開発された天然物である¹⁹。一方で、微生物種には培養法が未確立であるものが多いため、微生物界の大部分は手つかずのままである。たとえば、土壌微生物^{8,19}と水中微生物、および微生物を宿主とするウイルス²⁰を研究すれば、ある種が同じ環境中で別の種と競合するために用いている化合物や酵素が多数発見される可能性がある。そのような天然物からは、微生物の弱点やその利用法に関する情報が豊富に得られよう。

本当に不可能か再考する

非営利製薬企業に規制の緩い環境で活動させ、新たな科学的方法で抗生物質を開発させるという構想は、絶望的に非現実的なものであろうか。おそらく、この三本立ての構想で最も困難な部分は、非営利製薬企業概念であろう。しかし、抗感染症薬開発に関しては、官民共同モデルが少なくとも3種類立ち上げられて進行している²¹。いずれも対象とする感染症は単一、または少数に絞られている。各

社が順調に成果を上げている²²ことは、市場から相応の見返りを得ることはできないが社会に必要とされている事業に民間企業が関与することが可能であることを示唆している。

ひとつめのモデルは、ビル・アンド・メリンダ・ゲイツ財団やロックフェラー財団が多額を出資しているものである。小規模な非営利製薬企業がこれに含まれ、それぞれ仮想上のものであって実体は分散している。「マラリア薬ベンチャー」(Medicines for Malaria Venture ; www.mmv.org)は、着想やヒット化合物、リード化合物を主として大学の研究者から得、別の大学や製薬企業の研究所の医薬品化学および薬理学研究に出資する契約方式を採用している²¹。「結核治療薬開発のための世界同盟」(Global Alliance for Tuberculosis Drug Development ; www.tb Alliance.org)と「等閑疾患治療薬イニシアチブ」(Drugs for Neglected Diseases Initiative ; www.dndi.org)でも同じような方法がとられている²¹。

官民共同モデルのふたつめは、官をパートナーに大手製薬企業が出資して実際に研究開発を行うもので、「ノバルティス熱帯病研究所」(Novartis Institute for Tropical Diseases)がその例である。これにはノバルティス社とシンガポール経済開発庁が共同で出資している(www.nitd.novartis.com)。第三のモデルは、やはりゲイツ財団が多額を出資しているもので、「ワンワールド保健研究所」(Institute for OneWorld Health ; www.oneworldhealth.org)が代表例である。この研究所は知的財産権の寄付を受けて小規模な実地の非営利製薬企業を運営し、マラリア、リーシュマニア症、トリパノソーマ症、蠕虫感染、および下痢症のワクチンや治療薬を製造している。最後に、バイオテクノロジー産業は、ゲイツ財団が出資するイニシアチブに似た「世界保健のためのバイオベンチャー」(BIO Ventures for Global Health ; www.bvgh.org)を通じてこの官民共同モデルに貢献しようとしているようである。

製薬産業を含むあらゆる業界が感染症の制圧に深く関わっているが、これは医学的理由ばかりではなく世界の経済開発と安全保障のためでもある²³。上に紹介したようなイニシアチブが勢力を大きく広げ、製薬産業が適切に対処できていない主要な感染症すべてを対象として取り扱うようになることは、先

進国にとっても途上国にとっても有益であることは間違いない。■

筆者のCarl Nathanは、ワイル・コーネル医科大学微生物免疫学部およびコーネル大学ワイル医科学大学院免疫学分子生物学研究科に所属している。

1. Projan, S. J. *Curr. Opin. Microbiol.* **6**, 427–430 (2003).
2. Wenzel, R. P. *N. Engl. J. Med.* **351**, 523–526 (2004).
3. Infectious Diseases Society of America. *Bad Bugs, No Drugs*; www.idsociety.org/Template.cfm?Section=Home&CONTENTID=7455&TEMPLATE=/ContentManagement/ContentDisplay.cfm (2004).
4. Centers for Disease Control and Prevention. *A Public Health Action Plan to Combat Antimicrobial Resistance*; www.cdc.gov/drugresistance/actionplan/html/index.htm (2000).
5. Coates, A., Hu, Y., Bax, R. & Page, C. *Nature Rev. Drug Discov.* **1**, 895–910 (2002).
6. World Health Organization *Draft Global Strategy for the Containment of Antimicrobial Resistance*; www.who.int/emc/amr.html (2001).
7. Service, R. F. *Science* **303**, 1796–1799 (2004).
8. Walsh, C. *Nature Rev. Microbiol.* **1**, 65–70 (2003).
9. Miesel, L., Greene, J. & Black, T. A. *Nature Rev. Genet.* **4**, 442–456 (2003).
10. Global Alliance for Tuberculosis Drug Development. *The Economics of TB Drug Development*; www.tb Alliance.org/7_6D_Publications.asp (2001).
11. Chopra, I., Hodgson, J., Metcalf, B. & Poste, G. J. *Am. Med. Assoc.* **275**, 401–403 (1996).
12. Darwin, K. H., Ehrt, S., Gutierrez-Ramos, J. C., Weich, N. & Nathan, C. F. *Science* **302**, 1963–1966 (2003).
13. Bryk, R., Lima, C. D., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P. & Nathan, C. *Science* **295**, 1073–1077 (2002).
14. Schnappinger, D. *et al. J. Exp. Med.* **198**, 693–704 (2003).
15. Sassetti, C. M., Boyd, D. H. & Rubin, E. J. *Mol. Microbiol.* **48**, 77–84 (2003).
16. Tong, A. H. *et al. Science* **303**, 808–813 (2004).
17. Fidock, D. A., Rosenthal, P. J., Croft, S. L., Brun, R. & Nwaka, S. *Nature Rev. Drug Discov.* **3**, 509–520 (2004).
18. Manetsch, R. *et al. J. Amer. Chem. Soc.* **126**, 12809–12819 (2004).
19. Keller, M. & Zengler, K. *Nature Rev. Microbiol.* **2**, 141–150 (2004).
20. Liu, J. *et al. Nature Biotechnol.* **22**, 185–191 (2004).
21. Nwaka, S. & Ridley, R. G. *Nature Rev. Drug Discov.* **2**, 919–928 (2003).
22. Vennerstrom, J. L. *et al. Nature* **430**, 900–904 (2004).
23. World Health Organization, Commission on Macroeconomics and Health *Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development*; www.cmhealth.org (2001).

Acknowledgements

Thanks to A. Apt, K. Deitsch, H. Djaballah, B. Ganem, W. Jorgensen, T. Kapoor, M. MacCoss, V. Mizrahi, S. Projan, L. Quadri, K. Rhee, M. Rosenberg, D. Russell, D. Scheinberg, D. Schnappinger, D. Tan, T. Templeton and P. van Helden for stimulating discussions. Special thanks are due to P. Davies, S. Ehr, M. Glickman, B. Kelly, J. McKinney and S. Nwaka.