

## 【第85回生涯教育講座】

新しい drug target をベースにした  
新規抗結核薬の開発とみ おか はる あき  
富 岡 治 明

キーワード：抗結核薬, drug target, 結核菌

## 要 旨

世界規模では、発展途上国を中心に結核患者の発生は増加の一途を辿っており、わが国でも年間に約25,000人の患者発生がみられ、結核根絶への道には険しいものがある。さらに、多剤耐性結核と HIV 感染者での難治性結核の増加が結核治療をますます困難なものにしており、治療期間の短縮と多剤耐性結核への対応に欠かせない新規抗結核薬、特に休眠型の結核菌に有効な薬剤の開発が希求されている。本稿では、現在までの新規抗結核薬の開発状況と、bioinformatics, genomics, proteomics をベースにしての新しいタイプの drug target の探索とそれを応用しての新規結核薬の開発の現状について概説した。

## はじめに

1999年のわが国での「結核緊急事態宣言」はまだ記憶に新しいが、2007年の厚労省の調査では、結核登録患者数は約6.4万人、年間の新登録患者数は約25,000人、罹患率は人口10万対19.8、死亡者数は約2,200人であり、わが国での結核根絶への道はまだまだ険しいものがある。他方、地球規模で見ると、現在、年間の新患者数は約880万人、死亡者数は約160万人と推定されており、年間1,000万人もの人が結核治療を受けているが、多剤耐性結核 (MDR-TB や XDR-TB) の増加と

HIV 感染者での難治性結核の増加が、結核治療をますます困難なものにしている。ところが、治療期間の短縮と多剤耐性結核への対策に欠かせない新しい抗結核薬、特に潜伏感染宿主体内に生存している dormant type (休眠型) や、抗菌薬治療に応答して増殖能を極度に低下させるかあるいは欠如するに至った persistent type (持続型生残型) の結核菌に有効な薬剤の開発が遅々として進まないのである。結核治療に rifampicin が導入されてから40年以上が経つが、pyrazinamide, rifabutin や rifapentine といった新リファマイシンの開発、あるいは一般細菌感染症の治療薬として開発されたキノロン薬の結核への適用拡大以外には、これと言った有望な抗結核の登場を見ぬままに時の経過をみている。そうした状況を踏ま

Haruaki TOMIOKA

島根大学医学部微生物・免疫学教室

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

え、最近では結核の医療環境を整えるための取り組みが活発になってきており、結核病学会が中心になり「結核医療基準の見直し-2008年」が update され、昨年にはわが国でも rifabutin が承認された。

ところで WHO の調査では、製薬企業が抗結核薬の開発に消極的な理由は、(1) 開発に要する費用と時間、(2) 開発研究そのものの困難さ、(3) 患者の95%以上は発展途上国で発生しているために開発費に見合うだけの収益が望めないことの3点に尽きるようである。然しながら、欧米では TB Alliance や Stop TB Partnership などのイニシャチブの下に結核根絶を見据えた取り組みが本格化して来ており、こうしたプロジェクト活動の今後の成果が期待される。実際に欧米では、bioinformatics や genomics さらにはこれらの研究成果に構造活性相関 structure-activity relationship (SAR) 手法をドッキングさせた3次元定量的構造活性相関 three-dimensional quantitative SAR (3D-QSAR) analysis をベースにした抗結核薬の開発、特に dormant type や persistent type の結核菌を標的としての drug target の探索・評価とそれを応用してのドラッグデザインの先端的な研究が進められている。このような産学官連繫による取り組みは、わが国では未だに明確な形では始動していないように見えるが、今後の動向が注目される。本稿では、(1) 現在までの新規抗結核薬の開発状況と、(2) bioinformatics, genomics, proteomics をベースにした drug target の探索とそれを応用しての新規結核薬の開発の現状について概説する。

## 新しい drug target を基盤とした 抗結核薬の開発

結核治療レジメンにおける主要な課題としては、(1) DOTS と患者の服薬遵守を促進するための投薬間隔を長くすることの出来る薬剤の開発、(2) 投薬初期に高い殺菌活性を示す薬剤の使用による耐性結核菌の出現阻止、(3) 新しいタイプの抗結核薬を用いての休眠型や持続生残型の結核菌の殺菌、などが挙げられる。既存の抗結核薬のほとんどは増殖性の結核菌にしか作用しないため、持続生残型の結核菌に対する殺菌力が弱く、現行の薬剤による結核治療には基本的には6ヶ月以上の長期化学療法が必要である。このことは、しばしば患者の服薬遵守に問題を生じ、ひいては多剤耐性結核菌増加の原因となる。さらに世界的には、約17億人が結核菌の曝露を受けており、こうした既感染者の体内に生存している休眠型結核菌は、活動性結核発症の潜在的なリスクとなっている。この休眠型結核菌は生体内において数十年もの間生き残るため、このタイプの結核菌に対して有効な新薬は二次結核予防に極めて有用である。

現在までに、結核菌に対する抗菌活性を有する多くの新規抗菌剤が報告されてきている。その主なものを表1にリストアップした。しかしながら、この内で実際に臨床試験に供されているのは、diarylquinoline TMC 207 (Johnson & Johnson), nitroimidazopyran PA-824 (Chiron Corp-TB Alliance), dihydroimidazooxazole (OPC-67683: Otsuka Pharmaceutical Co.), pyrrole LL-2858 (Lupin Ltd.) といったほんの少数に過ぎず、その前途は明るいものとは言えない。また、gatifloxacin, moxifloxacin, diamine SQ-109, linezolid, nitrofuranylamide, picolinamide

表1 現在開発中の主な新規抗結核薬

薬剤	特記事項	報告者 (発表年)
Nitroimidazoles Nitroimidazopyran (PA-824, PA-1343)	多剤耐性結核菌に強い抗菌力 (MIC = 0.03-0.25 µg/ml) 増殖を停止した結核菌にも有効 ミコール酸の合成阻害 マウス結核症で優れた治療効果発現 経口投与可: PA-1343 Phase II 臨床試験中	Stover (2000) Tyagi (2005) Lanaerts (2005) Nuermberger (2008) Tasneen (2008) Singh (2008)
Dihydroimidazooxazole (OPC 67683)	INH または RFP 耐性結核菌に強い抗菌力 (MIC = 0.006 µg/ml) ミコール酸の合成阻害 マウス結核症で優れた治療効果発現 活動性結核・多剤耐性結核の治療期間短縮 Phase II 臨床試験中	Matsumoto (2006) Sasaki (2006) Saliu (2007)
Diarylquinoline TMC207 (旧名 R207910)	薬剤耐性結核菌に強い抗菌力 (MIC = 0.01-0.09 µg/ml) MAC, <i>M. kansasii</i> , <i>M. fortuitum</i> に有効 (MIC = 0.003-0.01 µg/ml) ATP 合成阻害 マウス結核症で持続生残型結核菌に 対する強い殺菌活性発現 Phase II 臨床試験中	Andries (2005) Rubin (2005) Petrella (2006) Koul (2007)  Ibrahim (2007) Lenaerts (2007) Rustomjee (2008) Veziris (2009)
Pyrrole 誘導体 (BM 212, LL3853)	結核菌と MAC に有効 (MIC (結核菌) = 0.7-6.2 µg/ml) (MIC (MAC) = 0.4-3.1 µg/ml) 薬剤耐性抗酸菌に有効 マクロファージ内局在抗酸菌に有効 Phase I 臨床試験中: LL3858	Deidda (1998) Biava (2002, 2003, 2004, 2005, 2006)
Oxazolidinones Linezolid (経口投与加) Eprezolid PNU-100480	結核菌に有効 (MIC = 0.5-2 µg/ml) マウス結核症に有効 (治療効果: PNU-100480 > linezolid > eprezolid) 経口投与可: linezolid XDR-TB 患者治療に有効: linezolid (但し, 特に神経症の副作用あり) Linezolid: Phase II 臨床試験中	Zurenko (1996) Cynamon (1999) Rodriguez (2002, 2003) Alcala (2003) Garcia-Tapia (2004) Fortun (2005) Park (2006) Condos (2008) Williams (2009) Nam (2009)
DA-7157 RBx 8700	多剤耐性結核菌に有効 (MIC = 0.25-1.0 µg/ml)	Sood (2005, 2006) Vera-Cabrera (2006)
Ethylenediamine SQ109	薬剤耐性結核菌に有効 (MIC = 0.16-0/63 µg/ml) 嫌気性条件下での増殖菌にも有効 細胞壁合成阻害 マウス結核症で優れた治療効果発現 EB よりも優れた治療効果	Chen (2006) Nikonenko (2007)
Phenothiazines Chlorpromazine Thioridazine	抗結核薬との併用効果有り 多剤耐性結核菌に有効 増殖を停止した結核菌にも有効 マクロファージ内局在結核菌に有効 RFP や SM との間に併用効果	Crowle (1992) Amaral (1996, 2000, 2001, 2004) Bettencourt (2000) Ordway (2003) Xie (2005) Yano (2006)

表1 現在開発中の主な新規抗結核薬 (続き)

薬剤	特記事項	報告者 (発表年)
Tetramethylpiperidine-substituted phenazines (B4169, B4128)	結核菌に強い抗菌力 (MIC = 0.015 µg/ml) 多剤耐性結核菌に <i>in vitro</i> で有効	van Rensberg, (2000)
INH 類似体 2' Monosubstituted INH 誘導體 Fluorinated isonicotinoyl-hydrazones	RFP 耐性結核菌に有効 (MIC = 0.05-3.13 µg/ml) マクロファージ内局在結核菌に有効	Maccari (2002, 2004)
Peptide deformylase 阻害剤 BB-3497	薬剤耐性結核菌に有効 (MIC = 0.03-2.0 µg/ml)	Cynamon (2004) Teo (2006)
Oxazolyl thiosemicarbazones	結核菌に強い抗菌力 (MIC = 0.05 µg/ml)	Revathi (2007)
Nitrofuranylamides	結核菌に強い抗菌力 (MIC = 0.0004-0.05 µg/ml) 持続生残型結核菌に強い抗菌力 PA-824, OPC 67683 と交叉耐性	Hurdle (2008)

文献<sup>10)</sup>より引用改変。

MAC, *Mycobacterium avium* complex; XDR-TB, 超多剤耐性結核; INH, isoniazid; RFP, rifampicin; EB, ethambutol; SM, streptomycin.

imidazole, thiolactomycin などの既存の薬剤をベースにしての抗結核薬への適用拡大の試みも進められているが、これらについても群を抜いて有効であるような薬剤の報告には接し得ない現状である<sup>1,2)</sup>。

特に発展途上国における既感染者からの二次結核の発症を防ぐことの重要性を考えた場合、休眠型結核菌に対して殺菌作用を示す新しいタイプの薬剤の開発が急務と思われる。こうした新規薬剤のドラッグデザインに当っては、結核菌の増殖能や病原性発現に必要な代謝系や膜透過・膜輸送系と言った細胞機能の発現に重要な役割を果す酵素や制御因子などに照準を当て、そうしたもののの中に新しいタイプの drug target を設定して行くのが合理的な戦略と言える。実際に、既に結核菌の全ゲノムが解明されており<sup>3)</sup>、結核菌をはじめとする抗酸菌の増殖能や病原性に関わる遺伝子に関する多くの知見も蓄積されてきており、新しい

drug target に関する研究が近年精力的に進められている<sup>4,5)</sup>。

現在は、drug target として有望な蛋白質の立体構造を高分解能で解析することが可能であり、とりわけ休眠型や持続生残型の結核菌に有効な抗結核薬の開発を企図しての、これらの drug target に対する阻害剤の開発が進行中であるが<sup>6-9)</sup>、3D-QSAR analysis とのドッキングにより優れた抗結核薬の開発が加速されるものと大いに期待される。このような bioinformatics と有機化学・量子化学的手法をベースにしての 3D-QSAR analysis を駆使した手法によるアプローチは、新規抗結核薬の開発に極めて有用である考えられる<sup>10)</sup>。表2には、今後の新規抗結核薬開発に有望と考えられる drug target をリストアップした。

#### 持続性結核菌感染に対する drug target

結核菌が宿主内で休眠型あるいは持続生残型に

表2 結核菌の有望な drug targets

代謝経路	遺伝子産物 (遺伝子)	菌体増殖への 関与	阻害薬	報告者 (発表年)
<b>1. 核酸合成系</b>				
DNA	Ribonucleotide reductase ( <i>ndrE, ndrF2, ndrZ</i> )	+		Dawes (2003)
	Thymidylate kinase ( <i>dtymk</i> )	+	Bicyclic thymidine analogues	Munier-Lehmann (2001) Vanheusden (2004)
	NAD <sup>+</sup> -dependent DNA ligase ( <i>ligA</i> )	+	N-substituted tetracyclic indole	Gong (2004) Srivastava (2005, 2007) Korycka-Machala (2007)
	DNA gyrase/type II topoisomerase ( <i>gyrA, gyrB</i> )	+	Fluoro-quinolones	Takiff (1994) Aubry (2004)
AMP	Adenosine kinase		2-Methyl-adenosine 3-Deaza-adenosines	Wang, (2005) Long, (2003, 2006, 2007)
ATP	ATP synthase ( <i>atpE</i> )	+	Diaryl-quinolines	Andries (2005) Petrella (2006) Koul (2007) Huitric (2007)
<b>2. マイコチオール合成系</b>				
	L-cystein:1-d-myo-inosityl 1-amino-2-deoxy- $\alpha$ -D glucopyranoside ligase ( <i>mshC</i> )	+	NFT1836	Sareen (2003) Sassetti (2003) Newton (2006) Buchmeier (2006)
	Glycosyltransferase ( <i>mshA</i> )	+	オリゴ糖	Buchmeier (2006)
	N-acetyl-1-D-myo-inosityl- 2-amino-2-deoxy- $\alpha$ -D- glucopyranoside deacetylase ( <i>mshB</i> )	+		Newton (2000, 2006) Maynes (2003)
	Mycothioliol synthase ( <i>mshD</i> )			Vetting (2003) Buchmeier (2006)
<b>3. 細胞壁成分合成系</b>				
アラビノガラクト タン	Arabinosyl transferase ( <i>embA-C</i> )	+	Ethambutol	Belanger (1996) Escuyer (2001) Seidel (2007)
	Arabinofuranosyl transferase ( <i>afb</i> )	+	Ethambutol	Cociorva (2005) Alderwick (2006) Seidel (2007)
	UDP-galactopyranose mutase ( <i>glf</i> )	+	Uridine analogs	Pan (2001) Sanders (2001) Scherman (2003)
	Phosphoribosyl transferase ( <i>Rv3806c</i> )	+		Huang (2005)

表2 結核菌の有望な drug targets (続き)

代謝経路	遺伝子産物 (遺伝子)	菌体増殖への 関与	阻害薬	報告者 (発表年)
アラビノガラクトン	dTDP-glucose dehydratase ( <i>rmlB</i> )	+	Rhodanine analogs	Ma (2001) Li (2006)
	dTDP-keto-deoxyglucose epimerase ( <i>rmlC</i> )	+	Rhodanine analogs	Ma (2001) Kantardjieff (2004) Li (2006)
	dTDP-deoxyhexulose reductase ( <i>rmlD</i> )	+	Rhodanine analogs	Ma (2001)
ミコール酸	Enoyl-acyl carrier protein (ACP) reductase ( <i>inhA</i> )	+	Isoniazid Diazaborine	Banerjee (1994) de Boer (1999) Slayden (2000)
	$\beta$ -Ketoacyl-ACP synthase ( <i>kasAB, fabH</i> )	+	Thiolactomycin	Schaeffer (2001) Musayev (2005) Bhatt (2007)
	$\beta$ -Ketoacyl-ACP reductase ( <i>mabA</i> )	+	Isoniazid	Cohen-Gonsaud (2002) Ducasse-Cabonat (2004)
	S-adenosylmethionine methyltransferase ( <i>mmaA4</i> )	+		Yuan (1995) Glickman (2000) Boissier (2006)
	Cyclopropane synthase ( <i>pcaA, cmaA2, mmaA4</i> )	+(MΦ中)		Glickman (2000, 2001, 2003) Guinavarch (2006)
	Polyketide synthase ( <i>pskI3</i> )	+		Child (1998) Portevin (2004)
	Acyl-AMP ligase ( <i>fadD32</i> )	+		Portevin (2005)
	Acyl-coenzyme A carboxylase ( <i>acc</i> )	+		Portevin (2005) Lin (2006) Gago (2006)
	リポアラビノマンナン	Polyprenyl monophosphomannose synthase ( <i>ppm1</i> )	+(MΦ中)	
Mannosyltransferase ( <i>pimB, pimF</i> )		+(MΦ中)		Schaeffer (1999) Alexander (2004)
Phosphatidyl-inositol-mannoside	Phosphatidylinositol mannosyltransferase ( <i>pimA</i> )	+(MΦ中)		Guerin (2005) Dinev (2007)
Phthiocerol dimycocerosate ester	Phthiocerol dimycocerosyl transferase ( <i>papA5</i> )	+(MΦ中)		Cox (1999) Buglino (2004)
	Mycocerosic acid synthase ( <i>mas</i> )	+(MΦ中)		Sirakova (2002)
	Acyl coenzyme A synthase ( <i>fadD28</i> )	+(MΦ中)		Sirakova (2002)

表2 結核菌の有望な drug targets (続き)

代謝経路	遺伝子産物 (遺伝子)	菌体増殖への関与	阻害薬	報告者 (発表年)
ペプチドグリカン	Alanine racemase ( <i>alr</i> )	+	D-cycloserine	LeMagueres (2005)
	D-Ala-D-Ala ligase ( <i>ddl</i> )	+	D-cycloserine	Feng (2003)
<b>4. グリオキシル酸回路酵素</b>				
	Isocitrate lyase ( <i>icl1, icl2, aceA</i> )	+ (MΦ中)	Nitropropionate Itaconate	Honer (1999) Sharma (2000) Munoz-Elias (2005) Gould (2006)
	Malate synthase ( <i>glcB</i> )	+ (MΦ中)		Smith (2003) Kinhikar (2006)
<b>5. 制御因子</b>				
	Adenylyl transferase ( <i>glnE</i> )	+		Parish (2000)
	Uridylyl transferase ( <i>glnD</i> )	+		Read (2007)
	MtrA response regulator ( <i>mtrA</i> )	+		Zahrt (2000) Fol (2006)
	Iron-response regulator ( <i>ideR</i> )	+ (MΦ中, ROI 存在下)		Rodriguez (2002) Chou (2004) Ranjan (2006) Wisedchaisri (2007)
	DosR regulator protein ( <i>dosR</i> )	+ (嫌気条件)		Boon (2002) Roupie (2007)
	Rel protein ( <i>rel</i> )	+ (低栄養・嫌気条件)		Dahl (2005) Jain (2006)

文献<sup>10)</sup>より引用改変。アミノ酸・補因子合成系で働く酵素 (LysA, TrpD, FolP, PanC, MenB など) は省略した。MΦ: マクロファージ

なるメカニズムが解明されれば、既存の抗結核薬では十分な殺菌が期待出来ないようなこれらのタイプの結核菌をターゲットにした新しい抗結核薬をスクリーニングあるいはドラッグデザインすることが可能になり、それにより、予防面では既感染者二次結核の発症を抑えることが可能になるし、また治療面では再発の頻度が抑えられ抗結核化学療法の治療期間の短縮が達成される。以下に持続性結核菌感染に対する drug target として有望な蛋白 (特に酵素) について概説する。

持続感染状態にある結核菌では、グリオキシル酸回路が up-regulate されており、他方、解糖系

は抑制されている。これにより結核菌は、脂肪酸のβ酸化によってC2化合物を炭素源として利用できるようになる。これに連動して、嫌気的環境下やマクロファージ内で結核菌が増殖する際にグリオキシル酸回路の isocitrate lyase (Icl) が up-regulate される<sup>4)</sup>。結核菌のΔ*icl*変異体のマウス生体内での感染後2週間までの増殖動態は、野生型の結核菌と比べて差異は認められないが、宿主の結核菌抗原への細胞性免疫の成立後は、Δ*icl*変異体は速やかに排除されていくことが報告されている<sup>11)</sup>。さらに、*icl*遺伝子は非刺激マクロファージではなく活性化マクロファージ内で

の結核菌の生存に必要であることも明らかにされており<sup>11)</sup>, Icl は生体内における結核菌の滞留性に重要な役割を果たしていると考えられる。また, ヒトやその他の動物では, グリオキシル酸回路は機能していないため, Icl は drug target としてかなり有望である。さらに, *aceA* や *glcB* にコードされる isocitrate lyase や malate synthase も結核菌の滞留性に必要であると考えられており, これらの酵素も新規抗結核薬の drug target として期待できる。

結核菌の細胞壁は, ミコール酸に富んだ極めて堅牢な構造をしており, そういった構造的特徴は, 結核菌のビルレンスと滞留性の発現に重要である。マクロファージのファゴソーム内に局在する結核菌は, こうした強固な細胞壁を防御バリアーとして, マクロファージの殺菌エフェクター分子による攻撃に対して強い抵抗性を発揮することが出来る。これに関連して, superfine cord 形成能を欠いたコロニー形態を示す変異体をスクリーニングすることにより, *pcaA* 遺伝子にコードされる methyl transferase (PcaA) が結核菌のビルレンス因子の一つとして同定されている。PcaA はミコール酸にシクロプロパン基を1つ付加するが, このようなミコール酸の修飾は結核菌が活発に増殖している phase から stationary phase へと移行する際に起こることが明らかになった。特にシクロプロパン化されたミコール酸は, 病原性抗酸菌の細胞壁の主要な構成成分となっており, これにより, 結核菌の活性酸素分子種 (ROI) への抵抗性が増強することが報告されている<sup>12)</sup>。結核菌の *pcaA* 変異体はマウスにおいて正常な増殖能を示すものの滞留性が低下するので, PcaA は新規抗結核薬の target として有望である。

結核菌の病原性の発現には, 脂質に富む細胞壁の

構造が重要である。ところで, 結核菌細胞壁中の主要な脂質成分は lipoarabinomannan (LAM), phthiocerol dimycoserolate (PDIM) ファミリーに属する糖脂質, 6,6'-trehalose dimycolate などであるが, 特に mannosylated LAM には, IFN- $\gamma$  によるマクロファージ活性化に対する抑制作用や, マクロファージから産生された ROI を消去する作用などが知られている。他方, 宿主の肺内での結核菌の増殖には, PDIM の合成と輸送が必要であるところから<sup>13)</sup>, LAM や PDIM の生合成酵素 (LAM 合成系: *ppm1* 遺伝子産物 (polyprenol monophosphomannose synthase), *pimB,F* 遺伝子産物 (mannosyltransferase); PDIM 合成系: *papA5*, *mas*, *fadD28* 遺伝子産物) や PDIM を菌体表面に輸送するための膜輸送体蛋白 (*mmpL7* 遺伝子産物) が, 新規抗結核薬の drug target として有望である。

ところで, L-ラムノース基は, ミコール酸がエステル結合したアラビノガラクトンとペプチドグリカンから成る mAGP 複合体形成に必須の役割を果たしている。mAGP 複合体は, 化学的障害や殺菌性の物質に対しての強いバリアーとなることから, 菌体内で dTDP と glucose-1-phosphate から dTDP ラムノースを合成する4種の Rml 酵素 (RmlA~RmlD) は新規抗結核薬の drug target として期待できる<sup>14)</sup>。最近, Kantardjieff らは, RmlC (Rv 3465) が構造的にユニークで基質特異性も高くコファクターも必要としないところから, dTDP-rhamnose 経路中で最も有望な drug target であると報告している<sup>15)</sup>。また Ma らは, RmlB-D の酵素活性を10 mM 濃度で阻害できる様な活性を示す11種の薬剤を8,000種類の化合物の中からスクリーニングしているが, これら Rml 阻害剤の1つ (化合物

No.5372) は, 結核菌に対して MIC=16 $\mu$ g/ml と, ある程度の抗菌活性を示すことが報告されている<sup>14)</sup>。

ところで, QSAR をベースにしての新規抗結核薬のドラッグデザイン・スクリーニングでは, 候補化合物の生物活性を示すパラメーターはなるべく容易な測定法で得られるものが有利であり, 実際には培地中培養菌に対する抗菌活性 (MIC 値) がそのパラメーターとして用いられている場合が多い。上述の drug target の多くは, 結核菌の培地中での増殖能に直接機能すると言うものではなく, 生体に感染している結核菌が, 宿主マクロファージの殺菌エフェクターである ROI や活性酸化窒素 (RNI) による傷害ストレスに曝されている状況, あるいは肉芽腫などの病巣中での低酸素・低 pH さらには低栄養などの状態に曝されている状況下での結核菌の適応や生き残りに必要な酵素・トランスポーター類である。こうした *in vivo* 環境下で結核菌が受ける種々のストレスに対する菌の側の挙動や応答に対して, ある候補化合物がどのような作用を及ぼすのかについて, これを定量的に評価することは方法論的にはかなり難しく, その測定には煩雑な手技が要求されるが, QSAR 手法へのこうした生物活性パラメーターの導入は, 結核菌のビルレンスの発現に拮抗していくような全く新しいタイプの抗結核薬の開発には避けて通れない道である。

### おわりに

以上, 現在までの新規抗結核薬の開発状況と, bioinformatics, genomics ならびに QSAR をベー

スにしての新しいタイプの drug target の探索と, それを応用しての新規結核薬の開発の現状について概説して来た。現時点では, こうした取り組みは世界的に見てもその端緒についたばかりであり, 今後の開発研究の進展が大いに期待される場所である。然しながら, このような新しい方法論でスクリーニングあるいはデザインされた抗結核薬候補化合物のうちの果して幾つが, 実際に一連の基礎研究を経て臨床試験に供され, 新薬としての申請に漕ぎ着けることが出来るのかは, 現時点では全く不明である。現在, 精力的に研究が進められつつある新しいタイプの drug target はあくまでも病原菌の側のそれであり, そうした知見をベースとして開発された新規抗結核薬が, 生体の側のどのような標的分子との interaction を介して副反応を惹起して来るのかと言った問題についての研究には, さらに多くの労力と資金の投入が必要になるであろう。何れにしても, 新規抗結核薬の場合, 開発費に見合うだけの収益が望めないことがネックとなって, 多くの製薬企業は本格的な開発には二の足を踏んでいる。然しながら, 現在の抗結核薬は4.5億ドル市場であり, 2010年には7億ドルに達すると言う予想もあり, 今後の展開によっては, 1薬剤につき3~5億ドルかかるとされる開発コストは十分に賄われることになる。特に, 休眠型の結核菌に対して強い殺菌作用を示すような新規抗結核薬は, 副作用の問題をクリアすれば世界中で結核の治療と発症予防に汎用されることになり, 十分に高い収益が見込まれる。今後の開発研究の進展が大いに期待される場所である。

## 文 献

- 1) Tomioka H. Current status of some antituberculosis drugs and the development of new antituberculous agents with special reference to their *in vitro* and *in vivo* antimicrobial activities. *Curr Pharm Des* 12: 4047-4070, 2006.
- 2) Janin YL. Antituberculosis drugs: ten years of research. *Bioorg Med Chem* 15: 2479-2513, 2006.
- 3) Cole ST, Brosch R, Parkhill J, et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 393: 537-544, 1998.
- 4) Glickman MS, Jacobs WR. Microbial pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis*: Dawn of a discipline. *Cell* 104:477-485, 2001.
- 5) Mdluli K, Spigelman M. Novel targets for tuberculosis drug discovery. *Curr Opin Pharmacol* 6:459-467, 2006.
- 6) Kantardjieff K, Rupp B. Structural bioinformatic approaches to the discovery of new antimycobacterial drugs. *Curr Pharm Des* 10: 3195-3211, 2004.
- 7) Smith CV, Dharma V, Sacchettini JC. TB drug discovery: addressing issues of persistence and resistance. *Tuberculosis (Edinb.)* 84: 45-55, 2004.
- 8) Tomioka H. Development of new antituberculous drugs: strategies for new drug targets and drug delivery. *Drug Design Rev* 2: 427-434, 2005.
- 9) Tomioka H. Recent advances in anti-tuberculous drug development and novel drug targets. *Expert Rev Resp Med* 2: 455-471, 2008.
- 10) Tomioka H. Development of new antituberculous agents based on new drug targets and structure-activity relationship. *Exp Opin Drug Discov* 3: 1-29, 2008.
- 11) McKinney JD, Hoïner zu Benttrup K, Muñoz-Eliás EJ, et al. Persistence of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages and mice requires the glyoxylate shunt enzyme isocitrate lyase. *Nature* 406: 735-738, 2000.
- 12) Yuan Y, Lee RE, Besra GS, Belisle JT, Barry CE 3rd. Identification of a gene involved in the biosynthesis of cyclopropanated mycolic acids in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 6630-6634, 1995.
- 13) Cox JS, Chen B, McNeil M, Jacobs WR. Complex lipid determines tissue-specific replication of *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Nature* 402: 79-83, 1999.
- 14) Ma Y, Stern RJ, Scherman MS, et al. Drug targeting *Mycobacterium tuberculosis* cell wall synthesis: genetics of dTDP-rhamnose synthetic enzymes and development of a microtiter plate-based screen for inhibitors of conversion of dTDP-glucose to dTDP-rhamnose. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 1407-1416, 2001.
- 15) Kantardjieff KA, Kim CY, Naranjo C, et al. *Mycobacterium tuberculosis* RmlC epimerase (*Rv 3465*): a promising drug-target structure in the rhamnose pathway. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 60: 895-902, 2004.