

---

## 総 説

---

# 中分子ペプチド創薬

大 庭 誠\*

京都府立医科大学大学院医学研究科医系化学

## Meddle-sized Peptide Drug Discovery

Makoto Oba

*Department of Medical Chemistry,  
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

### 抄 録

低分子医薬品と高分子医薬品の中のサイズをもつ中分子医薬品は、低・高分子医薬品の長所を兼ね備えた医薬品として期待されている。特にペプチドは、化学合成可能かつ化合物ライブラリー構築が容易なため、中分子医薬品の有望な素材である。実際に、上市されているペプチド医薬品は多数あり、また、ペプチドに関連した科学技術の発展とともに、その医薬品としての可能性は広がっている。本稿では、医薬品の歴史と低分子・中分子・高分子医薬品について解説するとともに、中分子ペプチド創薬について紹介する。

キーワード：ペプチド、中分子医薬品、創薬。

### Abstract

Middle-sized drugs, which have a size between low- and high-molecular-weight drugs, are expected to have the advantages of low- and high-molecular-weight drugs. In particular, peptides are promising materials for middle-sized drugs because they can be chemically synthesized and chemical library construction is easy. In fact, there are many peptide drugs on the market, and the potential as a drug is expanding with the development of science and technology related to peptides. This review explains the history of pharmaceuticals, low-, middle, and high-molecular-weight drugs, as well as middle-sized peptide drug discovery.

**Key Words:** Peptide, Middle-sized drug, Drug discovery.

### はじめに

ペプチドは、アミノ酸がペプチド結合（アミ

ド結合）を介してつながった化学構造をもっている。生体高分子であるタンパク質の構成要素もアミノ酸であり、ペプチドと同じような化学

---

令和2年9月2日受付 令和2年10月8日受理  
\*連絡先 大庭 誠 〒606-0823 京都市左京区下鴨半木町1-5  
moba@koto.kpu-m.ac.jp  
doi:10.32206/jkpum.129.11.747

構造をもっている。一般的に、2~50個のアミノ酸からなるものをペプチド、50個以上からなるものをタンパク質と呼ぶ。両者の違いは構成するアミノ酸の数、すなわち、分子の大きさである。タンパク質は約20種類のアミノ酸から構成されており、触媒、構造、輸送、免疫、情報伝達など、生体内で様々な機能を担っている。では、タンパク質よりも非常に小さなペプチドには、タンパク質のような様々な機能を持たせることは不可能だろうか。例えば、たった5つのアミノ酸から構成されるペプチドは、20種類のアミノ酸が利用できるとして、 $20^5=3,200,000$ 配列の可能性を有している。すべてのペプチドが機能をもっているわけではないが、構造的な多様性は数残基のアミノ酸からなるペプチドでも担保されている。また、ペプチド化学の発展により、多様な配列をもつライブラリー合成が容易であり、生体機能解明のためのプローブ分子やケミカルバイオロジー研究のツールとして利用されている。さらにペプチドは、アミノ酸のような低分子医薬品と、タンパク質のような高分子医薬品の長所を兼ね備えた中分子医薬品のシーズとして注目を集めている。本稿では、ペプチドを用いた創薬、中分子ペプチド創薬について紹介する。

## 医薬品の歴史

医薬品の歴史を紐解くと、古代より人類は、ケシ、ザクロ、オリーブ、ヒマシ油、チョウセンアサガオ等の植物成分を薬として使用してきた。薬草はルネサンス期まで（日本だと江戸時代まで）医薬品の主流であり、薬草の栽培や採集が盛んに行われた。18~19世紀になると化学が急速に発展し、薬草の有効成分が明らかになったり、その有効成分を単離することができるようになった。すなわち、純粋な化学物質を医薬品として処方することが可能になってきた。1899年には、ヤナギより見いだされた鎮痛薬サリチル酸の副作用を軽減したアセチルサリチル酸（アスピリン）が市販された。アスピリンは世界で初めて人工化学合成された医薬品である。20世紀は、アスピリンのように化学

合成された医薬品が主流となった。21世紀に入ると医薬品のパラダイムシフトが起こった。バイオ医薬品（高分子医薬品）の登場である。広義のバイオ医薬品には、ワクチンや血液そのものなどの生物由来成分や、遺伝子治療、細胞治療なども含まれてしまう。ここでは後述するペプチド中分子医薬品と対比させる目的もあり、高分子のタンパク質製剤であることを強調するために高分子医薬品という言葉を使う。高分子医薬品により、低分子医薬品では困難であった疾患の治療も可能になった。世界の医薬品売上ランキング上位10品目のうち、高分子医薬品は、2000年は1品目だけであったが、2010年には5品目、2019年には7品目と、その成長ぶりが見えてとれる。高分子医薬品のこのような現状の中で、近年、中分子医薬品が注目を集めている。

## 低分子医薬品、中分子医薬品、 高分子医薬品

表1に低分子医薬品、中分子医薬品、高分子医薬品の特徴をまとめている。低分子・中分子・高分子の名の通り、それぞれ分子の大きさ（分子量）により分類される。出典元により多少数字は前後するが、簡単に言うと、分子量500以下のものが低分子医薬品、分子量50,000以上のものが高分子医薬品、その間の分子量のものが中分子医薬品である。

低分子医薬品の長所の一つは、細胞膜透過性が高いことである。この性質により低分子医薬品は消化管から吸収され、経口投与も可能となる（実際には、低分子医薬品でも消化管から吸収されづらく、経口投与不可能なものも多数ある）。Lipinsky CAらが提唱した経口医薬品になりやすい化合物の化学特性をまとめたLipinski's Rule of Five（表2）<sup>1)</sup>の一つが「分子量が500以下」であることから、経口医薬品において、その分子量の低さの重要性が窺い知れる。また、細胞膜透過性が高いことにより、細胞内の生体分子も標的とすることができる。もう一つの低分子医薬品の長所は、化学合成により製造されることである。すなわち、化学合成に特

表1 医薬品の比較

	低分子医薬品	中分子医薬品 (ペプチド, 核酸)	高分子医薬品 (抗体, サイトカイン)
分子量	~500	1,000~10,000	50,000~150,000
細胞膜透過性	高い	有り	低い
経口投与	可能	可能~不可能	不可能
標的	細胞内外	細胞内外	細胞外
特異性	低い	高い	高い
合成法	化学的	化学的, 生物的	生物的
製造コスト	低い	中程度	高い

表2 Lipinski's Rule of Five

1. 水素結合供与体が5個以下
2. 水素結合受容体が10個以下
3. 分子量が500以下
4. オクタノール-水分分配係数 LogP が5以下

別な施設等は必要なく、安価で大量製造することができる。一方、短所もある。標的となる分子への特異性が低いことである。医薬品の大半は、タンパク質などの生体高分子を標的とすることが多いが、生体内の夾雑環境下で数ある大きな高分子（生体分子）の中で、標的となる生体分子に対して小さな低分子（医薬品）が特異的に作用して機能を変化させることは難しい。面（生体分子）と点（低分子医薬品）との相互作用ではその効果は小さい。低分子医薬品は、標的分子の枯渇や創薬研究の難易度の高まりなども指摘されており、高分子医薬品へのパラダイムシフトの要因になっている。

高分子医薬品は、基本的には低分子医薬品と反対の特徴をもつ。特筆すべき長所は、標的分子に対する特異性の高さである。抗体に代表されるように、高分子医薬品は標的分子を立体的に認識することが可能となる。したがって特異性が高く、効果も大きい。タンパク質間相互作用の阻害が創薬の一つのトレンドになっているが、高分子医薬品が得意とする標的である。高分子医薬品は、低分子医薬品では困難であった病気の治療も可能なことから、そのシェアを大

きく伸ばしてきた。しかしながら高分子医薬品も問題を抱えている。一つは、細胞膜透過性が低いために経口投与が困難で、細胞内を標的とすることが難しい点である。投与経路は、点滴静脈注射、皮下注射、筋肉注射等である。標的は、細胞膜表面の受容体や、血液中などの細胞外に限られる。もう一つは、製造コストが高いことである。高分子医薬品は細胞などを用いて製造される。化学合成できる低分子医薬品と比べて製造には特別な施設が必要であり、大量に製造することが困難なため製造コストが高くなり、結果として薬の価格が高くなる。医療費の増加による医療保険財政の逼迫が社会問題となっているが、高額な高分子医薬品がその一因となっている。

中分子医薬品は、その名の通り、低分子医薬品と高分子医薬品間のサイズをもつ医薬品の総称で、その言葉自体は比較的最近使われ始めた。しかしながら、生体内のペプチドホルモンやその誘導体など、いわゆる中分子サイズの医薬品は古くから使用されている。また、アンチセンス核酸やアプタマーなどの核酸医薬の研究も古くから行われている。表1の中分子医薬品

の特徴を見ると、低分子医薬品と高分子医薬品の長所を兼ね備えた理想的な医薬品のように見える。細胞膜透過性があるので、経口投与も細胞内を標的とすることも可能である。また、高分子医薬品のように標的に対する特異性が高い。さらに、低分子医薬品のように化学合成による製造が可能なことから、製造コストを中程度まで抑えることができる。しかしながら、あくまでも中分子医薬品の可能性について言及しているのであり、すべての中分子がこのような特性を有しているわけではない。実際に医薬品として使用するためには、何かしらの戦術が必要である。

### ペプチド医薬品

中分子医薬品の素材として期待されているものの一つがペプチドである。ペプチドは固相合成法が確立されており、様々な配列をもつペプチドの化学合成が容易である。さらに自動合成装置を利用することで、合成スピードは格段に上がる。どのような配列でも基本的な合成操作は同じなので、長さや側鎖構造が異なるライブラリーの構築が簡便である。化学合成が適用できるので、高分子医薬品と比べて製造コストを低く抑えることができる。しかしながら、ペプチドは医薬品候補として万能というわけではない。天然の $\alpha$ -アミノ酸のみから構成されるペプチドは、生体内に豊富に存在するプロテアーゼやペプチダーゼなどの加水分解酵素により容易に分解される。このため、経口投与はおろか、血中に投与されたペプチドも機能を十分に発揮する前に速やかに代謝・排泄されてしまう。したがって、ペプチドを生体内で安定化させる技術が重要となる。

ペプチドの生体内安定化のための戦術の一つが製剤化である。前立腺がんや子宮内膜症などの治療薬として使われているリュープリンはその一例である<sup>2)</sup>。有効成分であるリュープロレインは、9残基のアミノ酸より構成されるペプチドで、黄体形成ホルモン放出ホルモンのアゴニストとしてはたらく。リュープロレインの膜透過性は低く、体内からの消失も速やかで、治

療のためには長期の頻回注射が余儀なくされる。リュープリンは、生分解性ポリマーである乳酸・グリコール酸共重合体 (PLGA) のマイクロカプセル型の徐放性製剤として開発された。PLGAが体内で分解される速度に従ってリュープロレインは徐放される。一回の注射で投与部位から一ヶ月以上にわたってリュープロレインを連続的に放出する。薬物が長期間連続的に放出されることによって、常に標的臓器が刺激され、作用が増強される。

ポリエチレングリコール (PEG) による化学修飾も、ペプチドの代謝安定性を向上させる。PEG化インターフェロンのように、生体適合性材料のPEG修飾はタンパク質製剤に主に適用される生体内安定化のための戦術であるが、ペプチドにも応用することができる<sup>3)</sup>。PEG修飾以外にも、糖鎖修飾や脂肪酸修飾などの生体内安定化技術に関する研究も行われている。

製剤化と化学修飾は、ペプチドの配列や化学構造をそのまま利用した戦術である。一方、ペプチド自身の設計に一手間加え、医薬品として適した性質をもたせる戦術もある。ゼロからそのような設計を行うことは難しいが、すでに上市されているペプチド医薬品の中に、お手本となるものがある。真菌より単離された非リボソームペプチドで、免疫抑制剤として用いられているシクロスポリンである<sup>4)</sup>。シクロスポリンの化学構造を図1に示す。11残基のアミノ酸より構成されるペプチドで、分子量が1,000を超える。また、水素結合受容体となる酸素原子の数が10を超えていて、前述のLipinski's Rule of Fiveの4項目のうち2項目が該当しない。しかしながら細胞膜透過性は高く、加水分解酵素への耐性を有しており、経口投与製剤として使用されている。この特性は、シクロスポリンの特徴的な化学構造に由来すると考えられる。1つ目の特徴は、大環状骨格である。ペプチド主鎖は、11残基のアミノ酸から構成される33員環構造を形成している。2つ目の特徴は、非天然型のD-アミノ酸を有していることである。通常、天然のタンパク質はL-アミノ酸から構成されている。11残基のうちの1残基ではあ

るが、D体のアラニンを有している。また、タンパク質を構成する20種類のアミノ酸に該当しない、非天然型の側鎖構造を有するアミノ酸を2残基有している。3つ目の特徴は、アミドの窒素原子がメチル化されていることである。11個あるアミドのうち7個のアミドがメチル化されている。これら3つの特徴によりもたらされるのが生体内での高い安定性である。各特徴の相乗効果により加水分解酵素から認識されづらく、分解を受けずに生体内で安定に存在しうる。また、大環状骨格は機能の向上ももたらす。すなわち、分子全体がある程度固定されることがタンパク質との相互作用に有利に働くため、抗体に匹敵するような高い特異性をもつことが可能になる。さらに、細胞膜透過性も高くなる。シクロスポリン以外でも、ダプトマイシン

ン<sup>5)</sup>、オクトレオチド<sup>6)</sup>、コリスチン<sup>7)</sup>など、ペプチド医薬品として上市されている環状ペプチドは複数存在する(図1)。具体的な数字として、上市されているペプチド108種類のうち、環状ペプチドは38種類(35%)である<sup>8)</sup>。このことから、ペプチドの環状化は有用な戦術であることがわかる。

### 特殊な構造を有する 中分子ペプチド創薬

生体内の多くのタンパク質は、別のタンパク質を特異的に認識し、相互作用して何かしらの機能を発現したり、シグナル伝達等を行う。このタンパク質間相互作用の阻害が創薬の重要な標的となっている。相互作用しているタンパク質の部分構造をみると、ヘリックス構造が関与

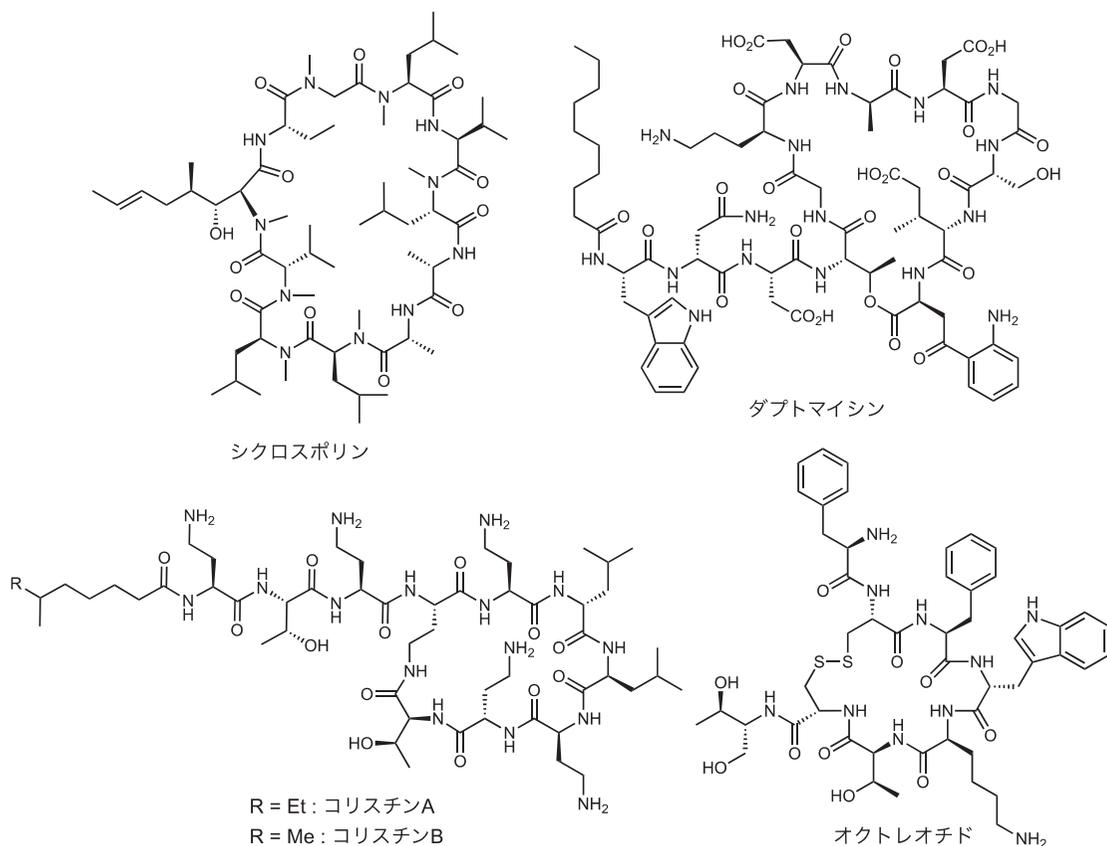


図1 ペプチド医薬品の化学構造

していることが多い。したがって、タンパク質間相互作用を阻害するペプチドを設計する際、ヘリックス構造をとらせることが理にかなった設計である。ヘリックス構造はタンパク質中によく見られる二次構造ではあるが、短鎖のペプチドが安定なヘリックス構造を形成することは意外と困難である。そのような背景より、ペプチドのヘリックス構造を安定化させる技術の開発が盛んに行われている。その一つは、ペプチド中のアミノ酸残基の側鎖間の架橋である<sup>9)</sup>。側鎖に施された架橋は、ヘリックス構造の安定化のみならず、酵素加水分解に対する耐性も向上させる。実際に側鎖架橋ペプチドを創薬に応用する例が多数存在する。対象疾患は、がん、感染症、代謝性疾患、神経性疾患など多岐にわたり、細胞内外のどちらの生体分子を標的とすることができる<sup>10)</sup>。広義には、側鎖架橋ペプチドは環状ペプチドに分類され、細胞膜透過性も向上する。また、ヘリックス構造を安定化する非天然型アミノ酸を利用したペプチド創薬に関する研究も盛んに行われている<sup>11)</sup>。

中分子ペプチド創薬への期待が高まった要因の一つが、菅らによる特殊ペプチド創薬の基盤技術の開発である<sup>12)</sup>。多様性の高い特殊環状ペプチドライブラリーの構築とそのライブラリーから活性ペプチドを同定することができる。標的分子に結合するペプチド（もしくはタンパク質）を効率よく選別するファージディスプレイ

も同じような効果を有する方法ではあるが、菅らの手法では、遺伝子によりコードされる20種類の天然のアミノ酸だけでなく非天然型アミノ酸も利用できること、環状のペプチドライブラリーであることなどの特徴を有する。カルボキシ基とアミノ基をもつ任意のアミノ酸の導入はペプチドの多様性を向上させ、天然のアミノ酸のみから構成されるペプチドでは困難な性質を付与できる。また既述のように、ペプチドの環状化は医薬品への応用において様々な利点を有する。菅らが開発した手法を用いて、種々の対象疾患のペプチド医薬品の開発が進められているとともに、創薬標的の解明など、その用途は多岐に広がっている。

## おわりに

ペプチドを医薬品として利用する試み自体は新しいことではない。しかしながら、ペプチドに関連した科学技術の発展とともに、その可能性は確実に拡大している。また、低分子医薬品と高分子医薬品と長所を兼ね備えた中分子医薬品として近年は脚光を浴び、既存の医薬品では困難であった疾患の治療や抱えていた問題の解決を可能にしつつある。近い将来の革新的な中分子ペプチド医薬品の登場に期待する。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*, 23: 3-25, 1997.
- 2) 戸口 始, 小川泰亮, 岡田弘晃, 山本眞樹. 酢酸リユープロレリン徐放性注射剤. *薬学雑誌*, 111: 397-409, 1991.
- 3) Stead RB, Lambert J, Wessels D, Iwashita JS, Leuther KK, Woodburn KW, Schatz PJ, Okamoto DM, Naso R, Duliege A-M. Evaluation of the safety and pharmacodynamics of Hematide, a novel erythropoietic agent, in a phase 1, double-blind, placebo-
- controlled, dose-escalation study in healthy volunteers. *Blood*, 108: 1830-1834, 2006.
- 4) Tedesco D, Haragsim L. Cyclosporine: a review. *J Transplant*, 2012: 230386, 2012.
- 5) Tally FP, DeBruin M. Development of daptomycin for Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother*, 46: 523-526, 2000.
- 6) Li-Ling J, Irving M. Somatostatin and octreotide in the prevention of postoperative pancreatic complications and the treatment of enterocutaneous pancreatic fistulas: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Surg*, 88: 190-199, 2001.
- 7) Li J, Nation RL, Turnidge JD, Milne RW, Coulthard

- K, Rayner CR, Paterson DL. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *Lancet Infect Dis*, 6: 589-601, 2006.
- 8) Santos GB, Ganesan A, Emery FS. Oral administration of peptide-based drugs: beyond Lipinski's rule. *ChemMedChem*, 11: 2245-2251, 2016.
- 9) Lau YH, de Andrade P, Wu Y, Spring DR. Peptide stapling techniques based on different macrocyclisation chemistries. *Chem Soc Rev*, 44: 91-102, 2015.
- 10) Walensky LD, Bird GH. Hydrocarbon-stapled peptides: principles, practice, and progress. *J Med Chem*, 57: 6275-6288, 2014.
- 11) Oba M. Cell-penetrating peptide foldamers: drug-delivery tools. *ChemBioChem*, 20: 2041-2045, 2019.
- 12) Suga H. A RaPID was to discover bioactive non-standard peptide assisted by the flexizyme and FIT systems. *J Pept Sci*, 24: e3055, 2018.

## 著者プロフィール



### 大庭 誠 Makoto Oba

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科医系化学・教授

略歴：1999年3月 九州大学薬学部 卒業

2002年4月～2004年3月

日本学術振興会特別研究員

2004年3月 九州大学大学院薬学府博士後期課程 修了

2004年4月 東京大学大学院工学系研究科マテリアル工学専攻博士研究員

2004年10月 東京大学医学部付属病院ティッシュエンジニアリング部  
特任助教

2010年7月 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科准教授

2016年5月～2016年12月

European Institute for Chemistry and Biology, Bordeaux  
客員研究員

2020年3月～現職

専門分野：創薬化学, ペプチド

- 主な業績：1. Furukawa K, Tanaka M, Oba M. siRNA delivery using amphipathic cell-penetrating peptides into human hepatoma cells. *Bioorg Med Chem*, 28: 115402, 2020.
2. Oba M. Cell-penetrating peptide foldamers: Drug delivery tools. *ChemBioChem*, 20: 2041-2045, 2019.
3. Oba M, Nagano Y, Kato T, Tanaka M. Secondary structures and cell-penetrating abilities of arginine-rich peptide foldamers. *Sci Rep*, 9: 1349, 2019.
4. Oba M, Kato T, Furukawa K, Tanaka M. A cell-penetrating peptide with a guanidinyethyl amine structure directed to gene delivery. *Sci Rep*, 6: 19913, 2016.
5. Nomoto T, Fukushima S, Kumagai M, Machitani K, Arnida, Matsumoto Y, Oba M, Miyata K, Osada K, Nishiyama N, Kataoka K. Three-layered polyplex micelle as a multifunctional nanocarrier platform for light-induced systemic gene transfer. *Nat Commun*, 5: 3545, 2014.