

遺伝子解析による疾病発症のメカニズム解明及び創薬

菱田 友昭

**Genetic Approaches for the Elucidation of Disease Development Mechanisms
and the Creation of Innovative Medicines**

Tomoaki HISHIDA

*Department of Molecular Biology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University,
3-1 Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya City 467-8603, Japan*

2001年11月にグリベック（一般名：イマチニブ）が日本で認可されて以来、わが国でも分子標的治療薬が癌治療に本格的に使用されるようになり始めた。分子標的治療薬は癌細胞特異的な因子をターゲットとするため、副作用の少ない、より良い薬剤であると認識されている。このような背景のもとで分子標的治療薬の開発が進められてきた一方、従来の抗癌剤とは性格の異なる副作用の問題が取り上げられたのも記憶の新しいところである。したがって、その安全性や有用性についてはまだまだ詳細に検討していく必要があるものの、これらの薬物には大きな期待が寄せられている。

癌のみならず、免疫疾患、神経疾患、さらには糖尿病といった多因子疾患においても、疾病発症に関わる責任遺伝子に注目した創薬開発が進んでいくことが期待されている。事実、ゲノムワイドな解析などにより、疾病に関与する遺伝子が次々と明らかにされており、ポストゲノム時代の生命科学の華々しい成果は、枚挙に暇が無い程である。このような様々な遺伝子解析の結果、疾病の責任遺伝子についての知見が積み重なり、こうしたことが癌治療にとどまらず幅広いフィールドにおける創薬の原動力になることは疑問の余地が無いところである。このような動向を考慮すると、創薬開発には、まず創薬の対象となる疾病がどのようなメカニズムにより発症するのかを解明することが必要不可欠であると考えられる。疾病発症のメカニズムを解明することができ

れば、疾病発症の予防や治療につなげることが出来るからである。

疾病発症の原因の多くは、細胞機能の異常で説明されるようになってきた。細胞は、外界の情報、すなわち様々な生理活性物質や物理刺激等に反応して細胞内機能を調節する能力を有している。それぞれの刺激に対して特異的なシグナルを核内に伝達し、核内で情報を処理し、遺伝子発現を経て細胞増殖や分化、恒常性の維持、細胞の生死といった形で巧妙に応答するのである。こうしたシグナル伝達には、Gタンパク質や、核内受容体、転写因子、酵素などが重要な役割を果たしているが、これらのシグナル伝達を規定する因子の1つないし複数に変異が生じたり、こうした因子の発現量が適切でないとシグナル伝達に異常を来し、疾病が発症することが知られるようになった。疾病発症に関与する様々な因子が単離、同定され、こうした分子の機能が解明されつつある今日においては、疾病発症の原因である分子やシグナルの解明から創薬に結実させることが創薬の主流になりつつある。

このような動向を受けて、日本薬学会第126年会では「遺伝子解析による疾病発症のメカニズム解明及び創薬」のタイトルの下で大学院生シンポジウムを行った。当シンポジウムでは生活習慣病や癌、神経疾患、免疫疾患などの様々な分野で精力的に研究されている大学院生に発表して頂いた。いずれの演題も興味深い演題であったが、本稿ではこれらの演題のうち、生活習慣病と神経疾患について発表頂いたシンポジストに執筆をお願いし、発表内容を基にして疾病発症のメカニズム解明並びに創薬についての現状とその将来展望を概説して頂いた。

生活習慣病に関連するものとして、肥満形成のファーストステップである脂肪細胞分化を制御する新規遺伝子群の解析について（城村の稿）、インスリンシグナルを制御する転写因子 EPAS1 (endothelial PAS domain protein 1) の機能について（和田の稿）、脂質代謝、糖代謝の調節の鍵酵素として知られるピルビン酸脱水素酵素キナーゼ 4 (PK4) の発現制御について（荒木の稿）、それぞれシンポジストの研究結果をもとに最新の知見を紹介して頂いた。また、神経変性疾患の1つである副腎白質ジストロフィーの責任遺伝子、ALDP (adrenoleukodystrophy protein) についての細胞内動態の研究結果と創薬の可能性について解説して頂いた(高橋の稿)。

当シンポジウムでは、様々な因子の機能解析結果から疾病発症メカニズムを考察し、創薬の可能性に

ついて討論した。ヒトゲノム配列が明らかにされ、生命科学の技術開発が盛んに行われている今日こそ、どの因子がどのような疾病に関与するのか、どの因子のどのような異常によって疾病が発症するのか、また SNPs などの一人一人の遺伝的個性がどのように疾病に反映されているのか、などの研究が今後ますます重要になってくると考えられる。こうした意識を持ち、創薬開発を進めていくことが非常に重要であると考えられる。そのため、本特集が、一人でも多くの読者の興味を呼び起こし、少しでも今後の研究の一助になることができればと願っている。

最後に、御多忙のところ貴重な時間を割いてご執筆頂いた各シンポジストの方々に心より感謝申し上げます。