

## ポストゲノムの炎症・リウマチ研究と創薬

中西 徹

## Research Progress in Inflammation and Rheumatism Updated for the Post-genomic Era

Tohru NAKANISHI

Shujitsu University School of Pharmacy, 1-6-1 Nishigawara, Okayama City 703-8516, Japan

炎症やリウマチ性疾患の診断、治療研究は古くから行われてきたが、その複雑性、多様性ゆえに、今日に至るまでその病因の完全な解明には至っていない。高齢化社会を迎えつつある日本においては、高齢者の activity の改善、あるいは医療費負担の削減のため、こうした疾患の対症療法に留まらない根源的、根絶的治療法の開発が急務と考えられる。近年、ヒトゲノム解明とともに、DNA チップやプロテインチップのように、網羅的で高速かつ大量に試料を取り扱うことが可能なポストゲノム研究手法が開発された。また、それらとともに、受精卵や ES 細胞を用いた発生工学の技術も進歩し、有用な疾患モデル動物を作製することが可能となった。この結果、上記の手法を用いることにより、分子レベルからより詳細かつ精密に炎症やリウマチ性疾患の発症因子を探ることができるようになった。そこで本誌上シンポジウムでは、日本薬学会において開催した標記シンポジウムの中から、これらのポストゲノムの手法を用いて、炎症やリウマチ性疾患にかかわる薬物の作用機序の解明、あるいはこれらの病態の発症機序及びその原因因子の解明を試みた先端的ないくつかの研究を紹介し、このような疾患が抱えている問題点やポストゲノムの手法の応用の可能性について論じてもらうこととしたい。

まず、シクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害し、COX 依存に合成されるプロスタグランジン (PG) を低下させることで抗炎症作用を発揮する、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) の副作用である NSAIDs 潰瘍を起こさない薬物開発のため、その副

作用を分子解析した結果に基づいて、膜傷害性がなく COX-2 に対する選択性がない NSAIDs を合成する試みを紹介したい。

次に、DNA チップを用いた新しいリウマチ治療の標的分子の発見について紹介する。この新しい分子は関節リウマチ滑膜組織の細胞膜にあって、恐らく免疫系からのリガンド刺激によって活性化され、細胞内における炎症性分子やリウマチ原因遺伝子の 1 つと言われるシノビオリンの発現を誘導する。この細胞膜分子の応答を遮断することが、恐らくリウマチの進行を押えることにつながるのではないかと期待される研究である。

さらに、肝炎惹起の際に誘導される、炎症やアレルギーに係わると言われるヒスタミンが、実は H<sub>2</sub> 受容体を介して肝炎抑制効果を示すという大変興味深い分子解析の結果を紹介する。H<sub>2</sub> 受容体遺伝子欠損マウスの解析などから、ヒスタミンはクッパー細胞/マクロファージ上の H<sub>2</sub> 受容体刺激を介して過剰な IL-18 と TNF- $\alpha$  産生を抑制し、肝炎抑制と致死率低下に働いていることが明らかとなったのである。

この誌上シンポジウムでは、上記のように、炎症・リウマチ研究と創薬を巡る様々なテーマについて、ポストゲノム手法を応用した最新の研究成果を紹介するが、今後さらに様々な新しい展開が予想されるこの分野の研究に、本シンポジウムの成果が少しでも貢献することがあれば、編者としては大きな喜びである。また読者の中で個々の研究について興味を持たれる方は、ぜひそれぞれの著者に連絡頂き、今後の研究の進展のために有益な助言、進言を頂きたいと希望するものである。