

特別講演

企画 埼玉医科大学 ゲノム医学教育センター 遺伝子治療部門,

後援 埼玉医科大学 医学教育センター 卒後教育委員会

平成21年5月14日 於 埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター 6階 会議室

細胞内シグナル伝達阻害剤の探索と病態解析, 医薬開発への応用

梅澤 一夫

(慶應義塾大学 理工学部)

多細胞生物の一つ一つの細胞は外界からのホルモンや増殖因子により, 増殖や細胞の形の変化, 特異的なタンパク質の合成, あるいは死ぬという指令を受ける。ホルモンや増殖因子は多くの場合, 細胞表面のレセプターに結合して指令を伝える。そして細胞表面から, 核や細胞骨格などに指令を伝えることを細胞内シグナル伝達と呼んでいる。シグナル伝達にはリン酸化酵素, G蛋白質, リン脂質代謝に関与する酵素, カルシウムイオン, 環状ヌクレオチドなどが関与している。癌や, アルツハイマー病, 糖尿病など多くの疾患は, この細胞内シグナル伝達の異常が原因となっていることがわかってきた。そこでシグナル伝達を薬剤で調節できれば, これらの疾患を新しいコンセプトで治療することができる。

「微生物や植物が産生する低分子の化合物で生産者の生命活動に必須でないもの」を二次代謝産物と呼び, その中で, 特異的な生物活性のあるものを生理活性物質と呼んでいる。1929年のペニシリンの報告以来, 生理活性物質から多くの医薬が発見されており, その意味で, 多彩な構造が発見される生理活性物質は医薬シードの宝庫といえる。

一方, 癌, 炎症疾患, 糖尿病などほとんどの疾患が, いずれかの組織の細胞内シグナル伝達の異常で説明できるようになってきた。疾患にとって重要なシグナルや分子を標的とする治療が分子標的治療であり, 副作用の少ない新しい治療法として注目されている。

梅澤教授のグループは20年前から疾患に関与するシグナル伝達因子の阻害剤を探索してきており, 今までに, チロシンキナーゼ, チロシンホスファターゼ, ホスホリパーゼCなどの新規阻害物質を天然から見出してきた。最近, 分子デザインも用いて, 癌, 炎症, 糖尿病に関与する転写因子の阻害物質, 活性化物質を主に探索している。

極めて低毒性のepoxyquinomicinをもとにデザイン・合成して得られた, 免疫・炎症に関与する転写因子, NF- κ Bの阻害物質DHMEQ (J. Biol. Chem. 2002;277:27625-30) はリウマチ, 腎炎症, 網膜症, 癌悪液質などの炎症疾患の動物モデルで強い抑制効果を示し, 心移植など移植の拒絶反応にも改善効果を示した。またホルモン非感受性前立腺癌, 乳癌, さらに難治性の甲状腺癌, 多発性骨髄腫, 成人T細胞白血病, エイズ関連リンホーマなど多くの難治性癌・白血病に対しても動物実験で抑制効果を示した (Cancer Science 2006;97:990-5)。DHMEQはNF- κ Bの関与を示す機構研究でも多く使われ, NF- κ Bが多くの疾患で重要なことを示した。DHMEQはNF- κ B構成因子のタンパク質に直接, 共有結合して活性を阻害する (J. Med. Chem., 2008;51:5780-8)。DHMEQは数行程の化学反応で全合成されるが, ラセミ体としてつくられる。ラセミ体を分割した後, (－)体のほうが(＋)体より細胞レベルで活性が強いことがわかっている。臨床応用を考えると(－)体だけを準備して用いることが必須である。最近, 梅澤教授のグループはラセミ体のDHMEQを酵素リパーゼを用いて, 効率的に光学分割する方法を開発した。

一方, シグナル伝達や転写因子を調節する低分子化合物は今後, 再生医療にも有用と考えられる。低分子薬剤には1) 投与法が確立されている, 2) 倫理的問題が少ない, 3) 非侵襲的, などの利点がある。最近, 梅澤教授のグループはタイの植物の葉から得た膵 β 細胞分化促進物質として既知物質conophyllineを単離した。低分子の β 細胞分化誘導剤には2通りの使い道がある。ひとつは2型糖尿病に応用される方法で, 最近膵にも内分泌系の幹細胞が存在するとされ, またインスリンを生産する膵 β 細胞は成人においても分化, 増殖していることから, 膵 β 細胞の分化を誘導す

る低分子化合物は糖尿病の新しい再生医療薬として期待される。もうひとつの使い道は1型糖尿病において、患者に移植するための β 細胞やインスリンを生産する組織を準備する際に補助的に使うことである。そこでラット膵腺房腫瘍細胞をインスリン生成細胞分化のモデル系とし、神経細胞様の突起伸長を指標としてインスリン生成誘導物質の探索および機構の解析が行なわれた。探索の結果、キョウチクトウ科植物からビンカアルカロイドであるconophyllineが単離された(Biomed. Pharmacother.2003;57:341-50)。さらにラット胎児膵の組織培養でもインスリン生成細胞の分化を誘導した(Diabetes 2004;53:2596-602)。最近は新生仔ブタの初代培養膵細胞を用いた実験系でもインスリン生成

の分化誘導が顕著に増強され、1型糖尿病の移植再生医療に応用が期待できるようになった。 β -cellulin delta-4と組み合わせると、 β 細胞への分化誘導が非常に強いことが報告された。この方法で骨髄細胞から β 細胞をつくることができる。(Endocrine J. 2008;55:535-43)。最近、conophyllineは成体ラットSTZモデルでも血糖値低下作用がみられた。conophyllineは膵再生医療に有用な低分子化合物のプロトタイプと考えられる。

低分子のシグナル伝達阻害剤や転写因子活性阻害剤の探索・利用は、遺伝子に変異を起こすことなく病態解析ができると共に、分子標的医薬の開発にも有用である。

(文責 三谷幸之介)