

## 骨を標的とした私の創薬研究 My Drug Discovery Research Targeting Bone

須田 立雄

埼玉医科大学 ゲノム医学研究センター

Tatsuo SUDA

Research Center for Genomic Medicine, Saitama Medical School

私は歯学部出身ということもあって、大学卒業以来40年以上に亘って『骨の研究』に関わり続けてきた。「骨形成と骨吸収のしくみ」を調べるアプローチとして、私は当時骨形成に必須の因子と考えられていた「ビタミンD」に着目した。私は1968年から3年間 DeLuca 先生の下でビタミンDの代謝研究に従事し、活性型ビタミンD [ $1\alpha, 25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ ] の単離と同定に成功した。この物質はビタミンD<sub>3</sub>から肝臓(25位)と腎臓(1 $\alpha$ 位)でそれぞれ水酸化反応を受けて産生される代謝産物である。1971年母校に復帰し、医用機材研究所 化学部門の石川正幸教授、金子主税助教授、山田幸子助手(当時)と活性型ビタミンD誘導体の有機合成を始めた。1974年有機合成に成功した1 $\alpha$ 位に水酸基を持つ25位には水酸基を持たないビタミンD誘導体1 $\alpha$ (OH)D<sub>3</sub>(アルファカルシドール)は、肝臓で25位が水酸化されて1 $\alpha, 25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ に代謝されることが判明した。1 $\alpha$ (OH)D<sub>3</sub>は西井易徳博士を中心とした中外製薬の皆様の努力で1981年「慢性腎不全患者のCa代謝改善剤」として販売が開始され、1983年には高齢化社会の到来と共に大きな関心を集めるようになった「骨粗鬆症」にも適用が拡大された。1 $\alpha$ (OH)D<sub>3</sub>が上市されてから24年が経過するが、1 $\alpha$ (OH)D<sub>3</sub>は今でも骨粗鬆症患者の基本的な治療栄養薬として広く使用されている。

1977年私は昭和大学歯学部に移って、「ビタミンDと骨」に関する基礎研究を本格的に開始した。骨組織は一見コンクリートのように硬い組織に見えるが、一生、形成と破壊(骨吸収)を繰り返す極めて動的な組織である。これを骨の改造(Bone remodeling)と呼んでいる。骨の改造は骨組織を常に新鮮な状態に保つために必要なばかりでなく、生命維持に必要な血清カルシウムの恒常性(Ca homeostasis)を保つためにも大変重要なシステムである。骨形成を司る骨芽細胞と、骨吸収を司る破骨細胞は高度に分化した細胞で、私共は高橋直之助教授(現 松本歯科大学教授)を中心に、まず骨を破壊する破骨細胞形成に及ぼすビタミンDの役割から研究を開始した。破骨細胞の起源はマクロファージ系の造血細胞に由来するが、1992年私達は「ビタミンDが破骨細胞形成を誘導するためにはまず1 $\alpha, 25\text{(OH)}_2\text{D}_3$ が骨芽細胞に働き、破骨細胞分化因子(ODF)と名付けた膜結合型タンパク質を誘導し、ODFがマクロファージの細胞膜に存在すると想定されたODF受容体と結合することによって、マクロファージを破骨細胞に分化・誘導する」という作業仮説を提唱した。1998年、ODFは雪印乳業生物科学研究所の東尾侃二博士との共同研究で分子クローニングされた。ODFの構造は樹状細胞が産生するRANKLと同一であった。その後の研究によって、ODF/RANKLは破骨細胞の分化・多核化、活性発現などの一連の変化をすべてコントロールするTNFリガンドファミリーに属する新規のサイトカインであることが判明した。1-3 mg/kgのODF/RANKLのモノクローナル抗体(AMG 162)を閉経後骨粗鬆症患者に単回皮下注射すると、3-9ヶ月間骨吸収が顕著に抑制されることが、最近米国で実施された二重盲験試験で確かめられた。AMG 162は現在、骨粗鬆症、関節リウマチ、癌の骨転移、炎症性骨吸収などに対する究極の骨吸収抑制剤として注目されている。

2001年埼玉医科大学ゲノム医学研究センターに移って、東尾侃二先生と共に新規の骨形成促進因子の探索研究を始めた。1988年J. Wozney博士(Genetic Institute)によって分子クローニングされた骨誘導因子(BMP)はin vivo, in vitroで骨形成を誘導できる唯一のサイトカインであるが、ヒトに使用する場合3mg(4,500ドル)という大量のタンパク質が必要で、しかもBMP単独では大きな骨形成促進効果が期待できない。ごく最近、私共はin vivo, in vitroでBMPの作用を顕著に賦活するタンパク質を血液中から単離・同定した。このタンパク質の骨再生医療への応用が期待される。

「骨を標的とした私の創薬研究」は医学部、歯学部、薬学部、農学部などの多くの共同研究者、並びに中外製薬を初めとした製薬メーカーとの共同作業の賜物である。私の講演では、40年のささやかな私の経験を通して、共同研究の重要性をお話したい。

(プロフィール) 1960年東京医科歯科大学歯学部卒業、1968年より3年間ウイスコンシン大学でH.F. DeLuca 教授の下でビタミンDの代謝研究に従事、1971年活性型ビタミンDの構造決定を終えて帰国、母校歯学部にて助教授として復帰、「ビタミンDと骨の研究」を始める。1977年昭和大学歯学部教授、2000年定年退任、2001年より現職(副所長・教授)。1998年破骨細胞分化因子(ODF/RANKL)の分子クローニングに成功。受賞: 紫綬褒章(1997年)、朝日賞(1999年)、日本学士院賞(2001年)