

## Identification of Molecular Mechanism for Actions of Existing Medicines and Its Application for Drug Development

水島 徹 (Tohru MIZUSHIMA)

熊本大学大学院生命科学研究部 (Faculty of Life Science, Kumamoto University)

ゲノム創薬などの新しい研究手法が開発され、「21世紀は新薬の開発ラッシュになる」と期待されていた。しかし現実には、発売される新薬の数は年々減少している(2010年問題)。この主な原因は、予想外の副作用が発生したり、ヒトで十分な体内動態が得られなかったりするため、臨床試験が失敗することである。そこで私が注目しているのは、ヒトでの安全性と体内動態が確認されている既存薬の作用を、DNAチップなどの最新の研究手法を用いて分子レベルで調べ、そこから得られた情報を活かして新しい医薬品を開発する研究である。一方、この研究は基礎研究としても重要である。即ち、既存薬の作用機構が未解明であるということは、それらが未知の生命現象に作用している可能性を示しており、その作用機構を解明することが、新しい生命現象の発見に繋がるのが期待される。

既存薬の中には、作用機構がよく分かっていない医薬品がかなり多い。特に古くから使われてきた薬にこのケースが多い。そこで古くから使われてきた薬の作用機構を解明することにより、その医薬品の適応拡大戦略を発見する研究が考えられる。例えば我々は、発売されてから26年経っている胃薬を用いて以下の研究を行った。ゲラニルゲラニルアセトン(GGA)は日本で最もよく使われている胃薬であるが、その作用機構はよく分かっていなかった。我々は徳島大学との共同研究において、GGAの作用を徹底的に解析し、GGAが熱ショックタンパク質(HSP、細胞をストレスに耐性化する)誘導作用を持つことを発見し、GGAはHSPを誘導し胃粘膜細胞をストレスに耐性化することにより胃潰瘍を抑制しているという新しい仮説を提唱しその証明に成功した。さらにHSPが抗炎症作用を持つことを発見し、小腸潰瘍、炎症性腸疾患、及び間質性肺炎(細胞死と炎症が主な原因)にGGAが有効であると考え、これを証明した。HSPは異常な高次構造を持つタンパク質を基に戻す機能を持っている。そこで我々は、タンパク質の高次構造異常が原因の疾患(神経変性疾患など)にもGGAが有効ではないかと考え、実際GGAがアルツハイマー病に有効であることを示した。

既存薬の中には、作用、及び副作用を発揮する分子機構がよく分かっていない医薬品が多い。そこで我々はそのような医薬品の作用・副作用機構を解明することにより、作用の強い新薬や副作用の少ない新薬を開発する戦略を考え、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)に関する以下の研究を行った。NSAIDはシクロオキシゲナーゼ(COX)の阻害剤であり、COX依存に産生されるプロスタグランジン(PG、炎症増悪因子)を減少させることにより抗炎症作用を発揮する。しかし、NSAIDの副作用である胃潰瘍が臨床現場で大きな問題になっている。従来は、PG低下がNSAID潰瘍の原因であると考えられてきたが、最近ではこれ以外の未解明な作用も関与していると考えられるようになってきた。一方疫学調査からNSAIDの長期服用により、癌、及びアルツハイマー病の発症リスクが大きく低下することが明らかになってきたが、その分子機構はほとんど分かっていなかった。

そこで我々は、DNAチップを用いてNSAIDにより誘導される遺伝子を解析するなど、NSAIDの作用を分子レベルで網羅的に解析した。その結果、NSAIDが抗炎症タンパク質であるHO-1を誘導することがNSAIDの主作用(抗炎症作用)に、NSAIDが細胞膜を傷害しアポトーシスを誘導することがNSAIDの副作用(胃潰瘍)に、NSAIDsがタイトジャンクション(TJ)関連遺伝子を誘導すること、及びPGを低下させることがNSAIDの抗癌作用に、NSAIDsがPGを低下させること、及び小胞体シャペロンを誘導することがNSAIDの抗アルツハイマー病作用に、それぞれ関与することを見いだした。この内胃潰瘍副作用に関しては、膜傷害性の少ないNSAIDsの合成に世界で初めて成功し、それが十分な抗炎症作用を持つにも関わらず胃潰瘍をほとんど起こさないことを示した。一方、TJ関連遺伝子を強く誘導するNSAIDを抗癌薬として、小胞体シャペロンを強く誘導するNSAIDを抗アルツハイマー病薬として開発する研究も現在行っている。この研究から既存薬に関する網羅的解析が、副作用の少ない新薬の開発、より作用の強い新薬の開発につながることを示された。