

SL-8 ストレスシグナルのメカニズム解明から創薬へ From mechanisms of stress signaling to drug development

一條 秀憲 (Hidenori ICHIJO)

東大院薬 (Laboratory of Cell Signaling, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
The University of Tokyo)

ストレス応答は細胞が持つ最も基本的な生命現象のひとつであり、その破綻は、がん、神経変性疾患、免疫疾患、代謝性疾患などをはじめとする多様な疾患の発症要因となります。私たちの研究グループは、細胞の恒常性維持に深く関わる様々なストレス応答（酸化ストレス、浸透圧ストレス、小胞体ストレス、ミトコンドリアストレスなど）と、私たちが世界に先駆けて明らかにしてきたそれらストレスの受容・認識の「鍵となるオリジナルな分子群」に焦点を当てながら、過去約 20 年間に亘り、一貫してストレス受容から細胞応答に至る一連のストレスシグナル分子機構の解明とそれに基づく創薬基盤の形成を目指してきました。

その一例として、筋萎縮性側索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis : ALS) の治療薬創生にも取り組んできました。ALS は、運動神経細胞が選択的に障害される晩発性・進行性の神経変性疾患であり、その約 1 割を占める家族性 ALS において高頻度でみられる原因遺伝子が *Cu, Zn Superoxide dismutase (SOD1)* です。私たちは、家族性 ALS に関連した 100 種類を超える変異型 SOD1 が、小胞体関連分解 (ER-associated degradation : ERAD) 複合体の重要な構成要素である小胞体膜タンパク質 Derlin-1 に特異的に結合して、ERAD の機能を阻害することで小胞体ストレスを介した運動神経細胞死を誘導することを明らかにし、SOD1-Derlin-1 結合の阻害が ALS 治療薬の開発において魅力的な分子標的であることを示してきました。さらに最近、変異型 SOD1 と Derlin-1 の結合を分子標的としたハイスループットスクリーニング系を構築して SOD1-Derlin-1 結合を阻害する低分子化合物の探索を行い、ALS 治療薬としての候補化合物を得つつあります。

本講演では、このような「オリジナルな基礎研究に基づくアカデミア創薬への挑戦」を一例として、ストレスシグナル研究の面白さをご紹介します。