

研究最前線



小胞体ストレスをターゲットした革新的治療薬の開発を目指して

小澤 孝一郎

医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻
薬学講座 治療薬効学 教授

生体内の小宇宙とも言われる細胞は、幾つもの小器官が連携を取りながら様々な営みを行い、自らを維持し生体全体を保っています。生命科学の進歩に伴い、細胞内小器官の機能やメカニズムは明らかにされてきていますが、解明されていないことも数多く残されており、未だ研究のフロンティアであり続ける興味深い対象です。細胞内小器官の一つである小胞体は細胞内のカルシウムの貯蔵のみならず、タンパク質を正常に折り畳み、機能するタンパク質へ加工する小器官として知られています。従って、小胞体の機能が損なわれると正常に働くタンパク質が作られなくなり、その上小胞体内に折り畳み不全の異常タンパク質が蓄積して細胞が機能不全に陥ります。このような状態を小胞体ストレスと呼び、細胞はこの危機的状況を回避すべく、様々な応答システム（unfolded protein response：UPR）を作動させ、小胞体の機能回復を試みます。しかし、これが破綻した場合には、細胞が機能不全を起こし細胞死に陥り、やがて器官や生体全体の不調、即ち疾病を引き起こします。近年、小胞体ストレスが神経変性疾患、糖尿病、肥満、がんといった様々な疾患の発症と密接に関わっていることが報告され、注目されています。私たちは、様々な疾患と小胞体ストレスの関係について研究を行っていますが、今回は、生活習慣病、特に肥満や糖尿病発症への小胞体ストレスの関わりについて紹介します。

レプチン抵抗性は肥満の原因の一つと考えられていますが、その発症メカニズムは不明な点が多くあり、その実体の全容は解明されていません。そこで、Ob-Rbレプチン受容体を発現させたHEK293細胞並びにSH-SY5Y神経細胞を樹立し、小胞体ストレスとレプチン抵抗性との関係を調べました。その結果、細胞を実験的に小胞体ストレス状態にするとレプチン抵抗性が発生することを世界に先がけて明らかにしました（Mol. Pharmacol., 2008）。さらに、小胞体ストレス改善効果を示す薬物の探索を行った結果、非ステロイド性抗炎症薬として知られているフルルビプロフェンが小胞体ストレス軽減作用を有することを見出しました。さらに、高脂肪食負荷による肥満モデルマウスを作成し、フルルビプロフェンの効果を検証したところ、フルルビプロフェンは血中レプチンレベルを低下させ、抗肥満効果を発揮すること、その効果はシャペロン活性とaldehyde dehydrogenase（ALDH）の活性化によるものであることを明らかとし（EMBO Mol. Med., 2014）、新しい抗肥満薬開発への道を切り拓きたいと考えています。また、フルルビプロフェンは同様の作用により抗糖尿病効果を示す可能性も見出しており、小胞体ストレスをターゲットとした根本的な生活習慣病治療薬の開発に期待を膨らませています。現在は、フルルビプロフェン以外の薬物の探索や構造活性相関に基づく新規化合物の開発を試みています。

生活習慣病以外にもアルツハイマー病、がん、アレルギーなどの発症と小胞体ストレスとの関係解明も試みており、小胞体ストレスを標的とした薬物は将来、生体を健康な状態に戻す新しいタイプの薬として活躍する日が来るかもしれないと夢見て、日夜研究に励んでいます。

