環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ研究の最近の進展：アイソザイム，機能，阻害薬

小寺 淳，佐々木隆史，大森 謙司

要約：環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (cyclic nucleotide phosphodiesterase, 以下 PDE と略す) は，細胞内セカンドメッセンジャーである環状ヌクレオチド (cAMP および cGMP) を分解し，そのシグナル伝達を調節している。哺乳類では PDE は 11 種類のファミリーを形成しており，その阻害薬は様々な疾病の治療に使用されている。カフェインやテオフィリンなどは 100 年以上も前に発見された非選択的な PDE 阻害薬であり，現在でも医薬品として用いられている。この約 20 年間に PDE の体系的解析が進み，PDE5 阻害薬や PDE3 阻害薬など PDE ファミリー選択的な阻害薬が開発された。これらの阻害薬はそれぞれ男性性機能障害や急性心不全などの治療薬として使用されている。また PDE4 阻害薬は慢性閉塞性肺疾患や喘息の治療薬として開発され，海外では現在新薬承認申請中である。一方，遺伝子工学的アプローチにより見出された PDE (PDE7 ~ 11) は，特異的な組織局在あるいは発現レベルが比較的低いといった理由から発見が遅れた。しかし，ユニークな組織局在のゆえに魅力的な創薬ターゲットになる可能性が期待され，各製薬会社や大学においてノックアウトマウスの解析や選択的阻害薬の研究が進められている。

1. はじめに

環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (cyclic nucleotide phosphodiesterase, 以下 PDE と略す) は，細胞内セカンドメッセンジャーである環状ヌクレオチド cAMP および cGMP を，それぞれ 5'AMP および 5' GMP に加水分解する。PDE は，酵素化学的性質，触媒部位のアミノ酸配列の相同性，および構造モチーフ (カルモジュリン結合ドメイン，cGMP binding and

stimulated phosphodiesterases, *Anabaena* adenylyl cyclases, and *Escherichia coli* FhlA (GAF) ドメイン，*Per-Arnt-Sim* (PAS) ドメイン等) に基づいて 11 種類のファミリーに分類される。また PDE ファミリーによってはアミノ酸配列の相同性の高いアイソザイムが存在し，ゲノム上の区別としては，PDE ファミリーは 21 遺伝子から構成されることになる (1) (表 1)。さらに PDE アイソザイムには，ユニークな N 末端配列や C 末端配列を有するスプライスバリエントが存在している。各 PDE ファミリー，アイソザイム，スプライスバリエントは，特異的な組織発現や細胞内局在を示し，また特定のタンパク質と相互作用することなどが報告されている。このことからそれぞれが特定の細胞内シグナルに関与していると考えられる。

cAMP は，細胞内のアデニル酸シクラーゼが活性化することにより産生される。G タンパク質共役型受容体 (G protein-coupled receptor) にホルモン，神経伝達物質などのリガンドが結合すると，G タンパク質が遊離し，アデニル酸シクラーゼの活性化が起こる。細胞内で産生された cAMP は，cAMP 依存性タンパク質リン酸化酵素 (cAMP-dependent protein kinase, PKA) や cAMP 作動性チャネルあるいは cAMP 調節性グアニンヌクレオチド交換因子といった標的タンパク質を活性化する。一方，cGMP は，一酸化窒素により活性化される細胞質型グアニル酸シクラーゼまたはナトリウム利尿ペプチド受容体である膜結合型グアニル酸シクラーゼの作用により産生される。cGMP 依存性タンパク質リン酸化酵素 (cGMP-dependent protein kinase, PKG) や cGMP 作動性チャネルが細胞内 cGMP の標的タンパク質となり，細胞内シグナルが伝達される (2)。

キーワード：ホスホジエステラーゼ，環状ヌクレオチド，cAMP，cGMP，阻害薬

田辺製薬株式会社 探索研究所 (〒335-8505 埼玉県戸田市市川岸 2-2-50)

e-mail: j-kotera@tanabe.co.jp

原稿受領日：2005 年 5 月 18 日，会誌編集委員会依頼原稿

Title: Recent progress in cyclic nucleotide phosphodiesterase research: isozymes, functions, and inhibitors.

Author: Jun Kotera, Takashi Sasaki, Kenji Omori

表1 PDE スーパーファミリー

ファミリー	遺伝子 (アイソザイム)	基質	別 称	主な組織発現部位 ¹⁾	阻害薬 (製品, 治験薬)	阻害薬適応疾患*
PDE1	PDE1A PDE1B PDE1C	cAMP cGMP	Calcium/calmodulin-regulated	脳, 平滑筋, 心臓など全身		
PDE2	PDE2A	cAMP cGMP	cGMP-stimulated	脳, 副腎など全身	OSI-461	癌 (PDE2&PDE5 阻害薬)
PDE3	PDE3A PDE3B	cAMP	cGMP-inhibited	心臓, 平滑筋, 脂肪細胞, 血小板	milrinone pimobendan enoximone cilostazol	心不全 慢性動脈閉塞症
PDE4	PDE4A PDE4B PDE4C PDE4D	cAMP	cAMP-specific	免疫細胞, 脳など全身	roflumilast cilomilast arofylline OPC6535	慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 気管支喘息 炎症性腸疾患
PDE5	PDE5A	cGMP	cGMP-binding, cGMP-specific	平滑筋, 血小板, 小脳	sildenafil vardenafil tadalafil avanafil udenafil OSI-461	男性性機能障害 肺高血圧 癌 (PDE2&PDE5 阻害薬)
PDE6	PDE6A PDE6B PDE6C	cGMP	Photoreceptor	網膜	sildenafil vardenafil	
ファミリー	遺伝子 (アイソザイム)	基質	別 称	主な組織発現部位 ¹⁾	阻害薬	ノックアウトマウスの有無
PDE7	PDE7A PDE7B	cAMP	Rolipram-insensitive	骨格筋, 免疫細胞, 脳	dipyridamole SCH51866	PDE7A あり ²⁰⁾ , PDE7B なし
PDE8	PDE8A PDE8B	cAMP	cAMP-specific	免疫細胞, 肝臓, 腎臓, 精巣, 甲状腺	dipyridamole	なし
PDE9	PDE9A	cGMP	cGMP-specific	脳, 腎臓	SCH51866	なし
PDE10	PDE10A	cAMP cGMP	cAMP-inhibited, dual-substrate	脳線条体, 精巣	dipyridamole papaverine	あり ²⁶⁾
PDE11	PDE11A	cAMP cGMP	Dual substrate	骨格筋, 精巣, 前立腺, 下垂体	dipyridamole tadalafil	あり ²⁸⁾

*適応疾患は阻害薬によって異なる場合があるが, 本表では1つの PDE ファミリーごとにまとめて記載した。

PDE 阻害薬は, 環状ヌクレオチドの分解を抑制しそのシグナルを増強することから, さまざまな薬理作用を発現する。非選択的な PDE 阻害薬としてはカフェイン, テオフィリン, ジピリダモールなどが知られ, また最近では PDE3 阻害薬や PDE5 阻害薬などの PDE ファミリー特異的阻害薬が, 疾病の治療薬として用いられている。このように PDE はそれぞれの特異的阻害薬が医薬品になる確率が高く, 所謂創薬における druggable target class に属する(3)。PDE1 から PDE6 は組織から特徴的な酵素活性画分として分離された古典的な PDE であるが, 1993 年以降に見出された PDE7 から PDE11 は, 遺伝子工学的手法やバイオ

インフォマティクスを活用してクローニングされた新規な PDE に属し(1), そのいくつかは医薬品の標的分子として注目されている。本総説では, 古典的 PDE ファミリー (PDE1 ~ 6) に対する特異的阻害薬の最近の知見, および新規 PDE ファミリー (PDE7 ~ 11) の創薬への可能性について解説する。また各 PDE の生理的役割の解明に向けた最近の研究およびその方向性について紹介したい。

2. PDEファミリーに対する特異的阻害薬の薬理作用と臨床での有用性

PDE ファミリー特異的阻害薬について, 表1 およ

PDE3阻害薬

milrinone

cilostazol

PDE4阻害薬

roflumilast

cilomilast

PDE5阻害薬

sildenafil

vardenafil

tadalafil

図1 代表的な PDE 阻害薬

び図1にまとめた。PDE3は主に血小板、心臓および血管平滑筋に存在する。PDE3阻害薬である milrinone (MilrinaTM)は強心作用を有し、急性心不全治療薬として使用されている。一方、PDE3阻害薬である cilostazol (PletaafTM)は血小板および血管平滑筋に作用し、抗血小板作用、抗血栓作用、血管拡張作用に基づいた慢性動脈閉塞症治療薬として使用されている(4)。また cilostazolは米国で間歇性跛行の治療薬としても承認されている。Cilostazolは milrinoneに比べ強い強心作用は示さず、循環器系への影響の少ない PDE3

阻害薬として知られる。

PDE4阻害薬は、主に、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) や気管支喘息の治療薬として臨床試験が行われている(5)。PDE4は炎症細胞に存在することが知られている。PDE4阻害薬は細胞内 cAMP 濃度を上昇させることで炎症細胞の活性化すなわち各種メディエーター遊離やサイトカイン産生を抑制し、その結果、気道炎症を抑制すると考えられている。Cilomilast (ArifloTM)は COPD 治療薬として米国で承認申請審査中である。Roflumilast (DaxasTM)は喘息および COPD 治療薬として現在 EU において承認申請審査中であり、日本でも第2相臨床試験が行われている。近年、PDE4B および PDE4D のノックアウトマウスが解析され、PDE4B ノックアウトマウス由来の白血球では LPS により誘導される TNF- α の産生が低下しているのに対し、PDE4D ノックアウトマウスでは白血球の LPS 誘発 TNF- α 産生は野生型マウスと差が無いことが明らかになった(6)。一方、PDE4D ノックアウトマウスでは野生型マウスと比較してメサコリン誘発気道収縮が減弱すること(7)、また PDE4D は中枢神経系において嘔吐に関わる部位に多く発現し、PDE4D ノックアウトマウスでは嘔吐の指標となる行動抑制が認められること(8)が報告された。臨床においても、PDE4阻害薬による嘔吐の惹起がとりざたされている。Cilomilastは PDE4Bに比べ PDE4Dを約10倍強く阻害するが、嘔吐などの副作用の少ない気管支喘息・COPD治療薬の開発のためには、PDE4Bと PDE4Dの阻害活性の比が重要かも知れない。

PDE5阻害薬は、平滑筋を弛緩させ局所的な血流量を増大させることから、男性性機能障害治療薬として有効である。現在海外で sildenafil (ViagraTM)、vardenafil (LevitraTM)、tadalafil (CialisTM)が上市されている。国内では、sildenafilが1999年から、vardenafilが2004年から販売されている。Sildenafilと比較すると、

表2 PDE5阻害薬の酵素選択性 (IC₅₀ [μ M])

	PDE1	PDE2	PDE3-PDE4	PDE5	PDE6 (cone)	PDE7-PDE8	PDE9	PDE10	PDE11
sildenafil	0.281 (80)	>30 (>8570)	7.68-16.2 (2190-4630)	0.00350 (1)	0.034 (10)	21.3-29.8 (6090-8510)	2.61 (750)	9.80 (2800)	2.73 (780)
vardenafil	0.070 (500)	6.20 (44290)	>1.0 (>7140)	0.00014 (1)	0.0006 (4)	>30 (>214000)	0.581 (4150)	3.0 (21200)	0.162 (1160)
tadalafil	>30 (>4450)	>100 (>14800)	>100 (>14800)	0.00674 (1)	1.30 (193)	>100 (>14800)	>100 (>14800)	>100 (>14800)	0.037 (5)

括弧は PDE5 阻害活性に対する選択性 (倍率) を示す表改変 (11)

ildenafil は強力な PDE5 阻害活性による投与量低減, tadalafil は長い作用持続時間が特徴になっている (9). 副作用として, ほてりや頭痛はいずれの薬剤も認められるのに対し, それぞれ特有の副作用として sildenafil の PDE6 阻害 (表 2) による色覚異常, vardenafil では QT 延長, tadalafil では背痛が報告されている (9, 10). さらに tadalafil は比較的強い PDE11 阻害活性を示し (10, 11) (表 2), イヌを用いた実験では精子の減少も報告されている (後述, 12). このように sildenafil, vardenafil, tadalafil はいずれの化合物も PDE に対する選択性が十分ではなく, メカニズムベースの副作用も報告されている. これに対し, 我々は高い酵素選択性を示す avanafil を発見し, 現在その臨床試験が進められている.

PDE5 阻害薬は肺高血圧症治療薬としての治験も行われており, 有効な結果が得られている (13). 最近, 米国において sildenafil が RavatioTM という商品名で承認された. また, Kass らは, 大動脈結紮を施したマウスに sildenafil を 100 mg/kg/day で投与すると, 非投与群で認められる心肥大, リモデリングや繊維化が, 非処置群に近い状態まで抑制されることを報告している (14). 臨床において PDE5 阻害薬が心肥大抑制効果を示すのかどうかは興味深い.

3. 前臨床段階で注目される PDE の生理機能について

PDE1 は cAMP および cGMP を分解する PDE として古くから知られている. 3つのアイソザイムのうち, PDE1B は脳においては線条体や嗅結節などに発現しておりドパミン受容体の発現部位とほぼ同じである. このためドパミンシグナルへの関与が考えられている. 実際, PDE1B ノックアウトマウスでは, メタンフェタミンによる運動量亢進の増強が認められており, これらの作用は cAMP の上昇による PKA の活性化を介した種々のタンパク質のリン酸化により引き起こされていることが示唆されている (15).

PDE2A は cAMP および cGMP を分解する PDE であり, 脳や副腎に多く発現している (1). 特に, げっ歯類の脳では大脳皮質と海馬に多くの mRNA が発現していることが報告されている (16). N 末端部位には cGMP 結合部位を有し, cGMP が結合すると酵素活性が上昇する. PDE2 阻害薬である Bay 60-7550 は神経細胞の長期増強の増大を引き起こし, またラットへの投与では記憶機能の改善が認められている (17).

PDE7A は, 1993 年市村らによって T 細胞系細胞株由来の新規 cAMP-PDE 活性として発見され, 同年別

のグループから cDNA クローニングが報告された (1, 18). 1999 年に, T 細胞を CD3/CD28 抗体で刺激すると PDE7A 発現が増加し, cAMP 減少に伴う IL-2 発現の上昇とそれに続く T 細胞の増殖促進が報告された (19). さらに PDE7A のアンチセンスオリゴがこの T 細胞の増殖を抑制したことから, PDE7 阻害薬の T 細胞活性化抑制作用に対する期待が高まり, 多くの製薬会社が PDE7 阻害薬の探索に着手するようになった. 一方, 2003 年に報告された PDE7A ノックアウトマウスでは, CD3/CD28 抗体刺激による IL-2, IFN- γ および TNF- α の産生は野生型マウスと変化がなく, T 細胞活性化における PDE7A の強い関与は観察されなかった (20). PDE7 阻害薬を用いた in vitro の成績では, PDE7 阻害薬 (BRL50481) は中程度の TNF- α 産生抑制作用を示すが, PDE4 阻害薬や PDE3 阻害薬の効果を補強する程度であった (21). 一方, PDE7A は B 細胞にも発現が認められており (22), B 細胞からの抗体産生や IgG へのクラススイッチにおいて PDE7A が関与している可能性も考えられている.

PDE7B も高親和性 cAMP 特異的 PDE であり, EST データベースの相同検索によって発見された. PDE7B mRNA は脳線条体に最も多く, 腎臓や心臓にも認められる (23). ラット線条体初代培養神経細胞をフォルスコリンやドパミン D1 受容体アゴニストで刺激すると, cAMP 上昇による cAMP-response element binding protein (CREB) の活性化を介した PDE7B 転写産物の増加が認められた (24). ドパミン作動性神経細胞のネガティブフィードバック機構として PDE7B が何らかの役割を担っているとも考えられ, 病態との関わりという点で興味深い. 特異的阻害薬による薬理学的研究は報告されていない.

PDE8A および PDE8B は 1998 年に遺伝子工学的手法を用いて発見された (1). いずれも高親和性 cAMP 特異的 PDE であり, ヒトにおいて PDE8A mRNA は精巣, 肝臓, 免疫細胞など比較的広範囲の組織に存在するのに対し, PDE8B mRNA は主に甲状腺に局限している. 現在のところ, 阻害薬やノックアウトマウスなどの創薬研究に関する報文はない.

PDE9A は cGMP 特異的 PDE であり, ヒトでは脳, 脾臓および小腸などに発現が認められる (1). 特にげっ歯類における脳の局在については詳しく解析されており, PDE9A mRNA は脳のほとんどの領域に発現していることがわかっている (16). ノックアウトマウスの報告はない.

PDE10A cDNA のクローニングは, 1998 年に我々の報告を皮切りに ICOS 社, ワシントン大学, ファイ

ザー社から発表された(1,25). 本酵素は cAMP および cGMP の両方を基質とするが, cAMP に対する親和性のほうが cGMP より 10 倍程度高い. PDE10A は, 脳線条体 (被殻, 尾状核), 嗅結節など脳の限局した部位に多く存在しており, その他, 精巣, 甲状腺, 脳前頭前野, 小脳などにも発現が認められる. 興味深いことに, PDE10A ノックアウトマウスに自発運動を上昇させる薬剤であるフェンサイクリジン (PCP) またはメタンフェタミンを投与すると, PCP の自発運動の上昇作用が消失するが, メタンフェタミンの作用は野生型マウスと変化がなかった(26). PCP は NMDA 受容体拮抗作用を示し, メタンフェタミンはドパミン受容体のアゴニストであることから, PDE10A は NMDA 受容体のシグナルを制御していると説明されている. 現在, PDE10A に関しては, いくつかの特許情報も公開されており, 今後の展開が期待される.

PDE11A mRNA は精巣, 下垂体, 骨格筋, 前立腺, 甲状腺, 肝臓および唾液腺などで発現が認められている(27). 本 PDE は, 4つのスプライスバリエントを持ち, それぞれ特異的な組織発現パターンを示す. この組織発現パターンには種差が認められている. PDE11A についての報告は少ないが, ごく最近興味深い報告がなされた(28). PDE11A ノックアウトマウスでは, 射精後の精子濃度や生存精子数および運動能の低下が認められ, 一方, 射精前の受精能獲得精子数の割合は増加していることから, PDE11A が精子機能の発現に関係していることが示された. また, 抗 PDE11A 抗体を用いたウエスタンブロット解析(29)では, スプライスバリエントのうち PDE11A4 タンパク質のみが前立腺に検出され, 免疫組織化学解析では前立腺の腺上皮に PDE11A が存在することが明らかにされた. しかしながら, 本抗体では PDE11A mRNA が存在している精巣に PDE11A タンパク質が検出されておらず, mRNA とタンパク質発現との乖離についても議論が必要であり, 精子形成や運動機能における PDE11A の役割についても基本情報が不足している.

4. 最近のPDEに関する研究とその創薬への方向性

前述のように PDE は, 11 ファミリー21 遺伝子 (アイソザイム) から構成されている. この PDE スーパーファミリーの構成要素であるアイソザイムや多くのスプライスバリエントはそれぞれユニークな組織分布を示す. 一方, 1つの細胞には1種類の PDE のみが発現しているのではなく, いくつかの PDE が共存すると考えられる. 従って, 各 PDE の生理的役割ある

いは阻害薬による薬効発現には, その PDE が細胞内の特定のシグナル伝達経路において, 環状ヌクレオチドの分解に対しどのように関与しているかということが大きく関係する. 例えば, PDE5 阻害薬は陰茎海綿体平滑筋の弛緩を引き起こすが, 一般的に血管平滑筋の弛緩に対する作用は強くない. これは, 海綿体平滑筋に cGMP 分解 PDE として存在する PDE2 と PDE5 のうち, PDE5 が主たる cGMP 分解経路として機能しているからである(30). 一方, 大動脈の血管平滑筋では全 cGMP 分解 PDE 活性の約半分以上が PDE1 であり, PDE5 の役割は海綿体平滑筋に比べて小さい(31, 32). 実際, PDE5 特異的阻害薬に比べ, PDE1 と PDE5 を強く阻害する SCH51866 の場合は血管平滑筋が強く弛緩し, 血圧を低下させることが知られている(33). 大腸癌細胞 SW480 では細胞内 cGMP の上昇によりアポトーシスが引き起こされることが報告されているが, 同細胞には PDE2 と PDE5 が存在し, PDE2 と PDE5 の両方を阻害する CP-461 (OSI-461) がアポトーシスの誘導に効果的である(34). このように, 目的とする薬効が最大となりかつ副作用が発現しないように PDE 選択性を考慮した PDE 阻害薬を開発することが1つのトレンドとなっている.

ところで, cAMP や cGMP はそれぞれ主に細胞膜に存在するアデニル酸シクラーゼや細胞膜または細胞質に存在するグアニル酸シクラーゼの作用により産生される. cAMP および cGMP の標的タンパク質である PKA や PKG の細胞内局在については, 不活性化 PKA は種々の細胞内膜画分に, PKG は細胞膜および細胞質の両方に存在することが知られている. PDE についてもさまざまな細胞内局在を示すことが報告され, 細胞内オルガネラに局在にする PDE が環状ヌクレオチドシグナルを compartmentalization することで特定の細胞内シグナルを制御するというモデルが提唱されるようになった. 例えば, 摘出心を用いた実験では PDE3 阻害薬は心収縮作用を示すが, これは心臓では膜貫通型 PDE として知られる PDE3A が細胞膜上に存在することにより, 心筋の収縮を制御するシグナル経路により強くカップルしているためと考えられる. この PDE の細胞内局在に関して, 最近我々は興味深い事象を見出した. それは, PDE10A スプライスバリエントの1つである PDE10A2 は通常細胞内ゴルジ装置に結合しており, PDE10A2 に特異的な PKA リン酸化部位のリン酸化によって PDE10A2 の細胞内局在がゴルジ装置から細胞質に変化するという現象である(35). 脳線条体細胞では PDE10A は膜画分に高発現しており, 通常条件では細胞質 cAMP の分解は

表3 PDEの相互作用タンパク質

PDE isozyme	Binding protein	Function
PDE1	calmodulin	activation of the PDE activity
PDE3B	14-3-3 beta protein	insulin signaling
PDE4A	AKAP149, AKAP95, MTG	anchoring to organella
PDE4A5	immunophilin XAP2	inhibition of the PDE activity
PDE4D	myomegalin	anchoring to the Golgi/centrosomal region
PDE4D3	muscle-selective A-kinase anchoring protein (mAKAP)	perinuclear localization
PDE4D5	WD-repeat protein receptor for activated C-kinase (RACK1)	scaffold
PDE4D3/4D5	beta arrestin	beta2-adrenoreceptor signaling
PDE6	PDE gamma subunit	inhibition of the PDE activity
PDE6	PDE delta	anchoring to prenylated proteins
PDE7A	myeloid translocation gene (MTG)	Golgi localization
PDE8A1	I κ B family proteins	activation of the PDE activity

PDE4の寄与が比較的大きいと考えられる(35)。しかしcAMPシグナルによってPKAが活性化しPDE10A2のリン酸化が進むと、その多くが細胞質に存在するようになり、細胞質のcAMP分解が主にPDE10Aによって行われるようになると考えられる。現在のところ、PDEの細胞内局在の変化とその生理的役割についての報告は少ないが、病態との関わりなどが明らかになれば非常に意義深い。

PDEのなかには、タンパク質との相互作用を通じて特定のシグナル伝達に関与することが示唆されているものもある(表3)。例えば、PDE4には4種類のアイソザイムと多数のスプライスバリエントが存在するが、そのいくつかはRACK1, mAKAP, β -arrestin, myomegalinあるいはimmunophilin XAP2と特異的に相互作用することが報告されている(36-40)。特に β -arrestinは β アドレナリン受容体とも結合し、PDE4Dの細胞内局在を制御することでアドレナリンによるcAMPシグナルを調節している。また、インスリンシグナルによってリン酸化されたPDE3Bは14-3-3 β タンパク質と結合する(41)。結合タンパク質によるPDE活性の調節については、PDE1がカルモジュリンにより活性化されることは古くから知られ、最近では、PDE8Aが分子内のPASドメインを通じてI κ Bファミリータンパク質と結合し、2倍程度活性化されることが報告されている(42)。このように、PDEファミリーの場合も、様々なタンパク質との相互作用が特定の細胞内シグナル伝達の調節において、重要な役割を演じていることが明らかになってきた。

おわりに

11種類のPDEファミリーは基質特異性、組織特異的な発現、特定タンパク質との相互作用、および細胞内局在の多様性や特異的な制御により、それぞれが固有

の生理的役割を果たしていると考えられる。近年、PDE3, PDE4, PDE5, PDE9の結晶構造が明らかにされた。これまで相同性の高いアイソザイムに対し十分な選択性を有する化合物の発見は非常に困難とされていたが、PDE4BとPDE4Dの構造解析も進み、アイソザイム選択的な阻害薬も合成されるようになった。創薬ターゲットとして病態とのかかわりの深いPDEが見出され、結晶構造情報を活用していくことで新規なPDE阻害薬が創製され、そして臨床応用されていくことを待ち望む。

文 献

- Francis SH, et al. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol. 2001;65:1-52.
- Beavo JA, et al. Nat Rev Mol Cell Biol. 2002;3:710-718.
- Hopkins AL, et al. Nat Rev Drug Discov. 2002;1:727-730.
- Kambayashi J, et al. Curr Pharm Des. 2003;9:2289-2302.
- Lipworth BJ. Lancet. 2005;365:167-175.
- Jin SL, et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99:7628-7633.
- Mehats C, et al. FASEB J. 2003;17:1831-1841.
- Robichaud A, et al. J Clin Invest. 2002;110:1045-1052.
- Kloner RA. Circulation. 2004;110:3149-3155.
- Reffellmann T, et al. Circulation. 2003;108:239-244.
- Gbekor E, et al. Eur Urol Suppl. 2002;1:63.
- Eli Lilly: Eli Lilly and Company Material Safety Data Sheet, Tadalafil Tablets Available from UTL: http://www.ehs.lilly.com/msds/msds_tadalafil_tablets.html (Effective Date: 07-Mar-2003).
- Ghofrani HA, et al. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12 Suppl S): 68S-72S.
- Takimoto E, et al. Nat Med. 2005;11:214-222.
- Reed TM, et al. J Neurosci. 2002;22:5188-5197.
- Van Staveren WC, et al. J Comp Neurol. 2003;467:566-580.
- Boess FG, et al. Neuropharmacology. 2004;47:1081-1092.
- Ichimura M, et al. Biochem Biophys Res Commun. 1993;193: 985-990.
- Li L, et al. Science. 1999;283:848-851.
- Yang G, et al. J Immunol. 2003;171:6414-6420.
- Smith SJ, et al. Mol Pharmacol. 2004;66:1679-1689.
- Lee R, et al. Cell Signal. 2002;14:277-284.
- Sasaki T, et al. Biochem Biophys Res Commun. 2000;271: 575-583.
- Sasaki T, et al. J Neurochem. 2004;89:474-483.
- Fujishige K, et al. J Biol Chem. 1999;274:18438-18445.
- McCarthy SA, et al. 2004 Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience, 2004;Pro-

- gram No. 796.1. Online.
- 27) Yuasa K, et al. J Biol Chem. 2000;275:31469-31479.
 - 28) Wayman C, et al. Int J Impot Res. 2005;17:216-223.
 - 29) Loughney K, Int J Impot Res. 2005, online publication.
 - 30) Wallis RM, et al. Am J Cardiol. 1999;83:3C-12C.
 - 31) Miyahara M, et al. Eur J Pharmacol. 1995;284:25-33.
 - 32) Saeki T, et al. Biochem Pharmacol. 1993;46:833-839.
 - 33) Vemulapalli S, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 1996;28:862-869.
 - 34) Thompson WJ, et al. Cancer Res. 2000;60:3338-3342.
 - 35) Kotera J, et al. J Biol Chem. 2004;279:4366-4375.
 - 36) Yarwood SJ, et al. J Biol Chem. 1999;274:14909-14917.
 - 37) Dodge KL, et al. EMBO J. 2001;20:1921-1930.
 - 38) Perry SJ, et al. Science. 2002;298:834-836.
 - 39) Verde I, et al. J Biol Chem. 2001;276:11189-11198.
 - 40) Bolger GB, et al. J Biol Chem. 2003;278:33351-33363.
 - 41) Onuma H, et al. Diabetes. 2002;51:3362-3367.
 - 42) Wu P, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101:17634-17639.

著者プロフィール

小寺 淳 (こてら じゅん)

田辺製薬株式会社 探索研究所, 農学博士。

◇ 1991 年京都大学農学部食品工学科卒業, '93 年京都大学大学院農学研究科食品工学専攻修士課程修了後, 田辺製薬入社, '01-'02 年米国バンダービルト大学医学部分子生理学科 (Jackie Corbin 教授) 博士研究員を経て, 現職。◇研究テーマ: 環状ヌクレオチドの生理機能と創薬研究。
◇著書: In Handbook of Cell Signaling (Academic Press)

佐々木隆史 (ささき たかし)

田辺製薬株式会社 探索研究所。

◇ 1997 年東邦大学理学部生物学科卒業, '99 年東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻修士課程修了後, 田辺製薬入社。◇研究テーマ: ホスホジエステラーゼの生理機能と創薬研究。

◇主な論文: Sasaki T, Kotera J. and Omori K. Transcriptional activation of phosphodiesterase 7B1 by dopamine D1 receptor stimulation through the cyclic AMP/cyclic AMP-dependent protein kinase/cyclic AMP-response element binding protein pathway in primary striatal neurons. J Neurochem. 2004;89:474-483.

大森 謙司 (おおもり けんじ)

田辺製薬株式会社 探索研究所, 農学博士。

◇ 1979 年京都大学農学部食品工学科卒業, '81 年京都大学大学院農学研究科食品工学専攻修士課程修了後, 田辺製薬入社, '93-'94 年仏国パスツール研究所 (Mario Zakin 教授) 博士研究員を経て, 現職。

◇研究テーマ: 環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼの生理機能と微生物タンパク質菌体外分泌機構。

◇主な論文: Omori K, et al. Serratia ATP-binding cassette protein exporter, Lip, recognizes a protein region upstream of C-terminus for specific secretion. J Biol Chem. 2001;276:27111-27119.

◇趣味: 最近, ガーデニングにはまっています。コンピューターの自作とフランス旅行も楽しみです。