若手薬理学者が担う治療標的研究の新潮流

池谷 裕二,^{*,a} 檜井 栄一^{*,b}

Toward a New Era of Pharmacological Therapeutics

Yuji Ikegaya^{*,a} and Eiichi Hinoi^{*,b}^aLaboratory of Chemical Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
The University of Tokyo; 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan: and^bGraduate School of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa
University; Kakuma-machi, Kanazawa 920-1192, Japan.

薬理学 (Pharmacology) は、生体内外の物質と生体システムの相互作用を、個体、臓器、組織、細胞、分子のレベルを貫いて総合的に研究し、薬物治療や創薬の基盤の確立を目指す学問である。時代潮流の変化の中にあって、薬理学の持つ役割あるいは意義は大きく変化している。古典的な薬理学は、動物個体や摘出器官を用いて化合物の生理活性を測定解析する分野であった。近年は、生化学、分子生物学、遺伝学、生理学、解剖学、製剤学、薬物治療学、有機合成化学などの多彩な実験手法を併用しながら、柔軟なアプローチをとる。本シンポジウムでは、最前線で活躍する若手研究者を集会し、こうした最近の潮流を端的に示す薬理学研究を俯瞰することで、薬理学の未来像を占考すること、さらには様々な疾患に対する治療法・治療薬開発を指向する研究における薬理学の重要性を議論し、顕在化することを目的とした。

○ ビタミン K の生体内活性化とその意義 (神戸薬科大学・中川公恵先生)

われわれが日常、食事から摂取するビタミン K はフィロキノン (ビタミン K₁) である。しかし、ヒトを含めて哺乳類の組織内に存在するビタミン K の大部分はメナキノン-4 (MK-4 又はビタミン K₂) である。これは、体内で PK が MK-4 に変換され、蓄積するからである。興味深いことに、PK のみならず細菌由来のメナキノン類 (MK-n) も皆メバロン酸経路で生成するゲラニルゲラニル-2-リン酸を側鎖源として MK-4 へ変換される。筆者らは、最近、マウス脳内でのビタミン K 変換機構を科学的に証明し、この変換反応を担う酵素が UBIAD1 であることを明らかにした。本シンポジウムでは、ビタミン K の体内変換機構に関する筆者らの最近の研究成果を紹介して頂き、新規 MK-4 合成酵素 UBIAD1 の構造と機能に関する最近の研究動向についても概説して頂いた。

○ 緑内障における網膜循環障害機序の解明と新規緑内障治療薬の探索 (北里大学・森 麻美先生ら)

わが国における後天性失明原因の第一位は緑内障である。視覚障害は Quality of Life の著しい低下をもたらすため、緑内障の発症及び進行を抑制することは、医学・薬学研究者に与えられた重要な課題である。筆者らは、緑内障モデル動物において一部の網膜血管拡張反応が障害されること、また、ある種の血管拡張薬が選択的に網膜循環を改善し、網膜神経傷害を抑制することを明らかとした。本シンポジウムでは、網膜の機能に関連する筆者らの最新の研究成果の紹介と、網膜循環と神経機能との関連にも言及することにより、今後の緑内障治療戦略について論じて頂いた。

○ 肺高血圧症における Ca²⁺ 感受性受容体の機能亢進 (名古屋市立大学・山村寿男先生ら)

わが国で特定疾患治療研究事業対象疾患に指定されている肺高血圧症は、肺血管の攣縮や肺血管壁の肥厚による血管内腔の狭小化、血栓形成による肺血管抵抗の上昇によって、持続的に肺動脈圧が上昇す

^a東京大学大学院薬学系研究科 (〒113-0033 東京都文京区本郷 7 丁目 3-1), ^b金沢大学医薬保健研究域薬学系 (〒920-1192 金沢市角間町)

*e-mail: Yuji Ikegaya: ikegaya@mol.f.u-tokyo.ac.jp

Eiichi Hinoi: hinoi@p.kanazawa-u.ac.jp

日本薬学会第 133 年会シンポジウム S30-201 序文

る致死性疾患である。これまでに細胞内 Ca^{2+} シグナル機構の異常など複数の肺高血圧発症因子が同定されているが、それらが複雑に関連しているため、いまだに正確な発症機構は解明されていない。本シンポジウムでは、特発性肺動脈性高血圧症患者由

来、若しくはモノクロタリン誘発性肺高血圧症ラットの肺動脈平滑筋細胞を用いて、肺高血圧の発症や病態に Ca^{2+} 感受性受容体の発現増加が関与していることを紹介して頂いた。