次世代創薬に向けた感染症とがんの横断的基礎研究の進展
～ヒトがん関連病原体に対する最先端研究を先導する薬学研究者～

野口 耕 司,^{*,a} 藤 室 雅 弘^b

Progress of Comprehensive Research on Infectious Diseases and
Cancer for Next-generation Drug Discovery

～Latest Researches on Human Cancer-related Pathogens Powered by Pharmaceutical Scientists～

Kohji Noguchi^{*,a} and Masahiro Fujimuro^b

^aDivision of Chemotherapy, Faculty of Pharmacy, Keio University; 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512, Japan; and ^bDepartment of Cell Biology, Kyoto Pharmaceutical University; 1 Misasagi-Shichono-cho, Yamashina-ku, Kyoto 607-8412, Japan.

世界中のヒトがんの約 15% (約 220 万人) では感染症が関係しており、現在 11 種類の病原体の関与が示されている。薬物治療においては、ヒトがんの治癒というのは大変難しいテーマだが、感染症関連がんは原因が病原体であるため現実的に制圧可能な疾患と考えられる。実際、抗菌剤によるヘリコバクター・ピロリの除菌は胃がん予防に有効とされ、また C 型肝炎ウイルスに対する抗ウイルス療法の進化は肝臓がんの発生率低下に寄与すると期待されている。

日本薬学会第 138 年会シンポジウム S53 では、野口耕司 (慶應義塾大学薬学部)、渡部匡史氏 (京都薬科大学・細胞生物学分野)、柊元 巖氏 (国立感染症研究所・病原体ゲノム解析研究センター)、紙谷尚子氏 (東京大学大学院医学系研究科・微生物学講座)、渡士幸一氏 (国立感染症研究所・ウイルス第二部)、深澤征義氏 (国立感染症研究所・細胞化学部) の 6 人からヒトがん関連病原体についての最新の研究成果を発表して頂いた。

野口耕司からは、ヒトのがんウイルスである Epstein-Barr virus (EBV) のウイルスゲノム複製機構に着目した、新薬探索に関する最新の研究成果が紹介された。EBV のウイルスゲノムを安定維持する特別の分子機構としてウイルス由来分子 Epstein-

Barr nuclear antigen 1 (EBNA1) の機能を解析し、その阻害化合物の探索研究を行い、実際に EBV ウイルスゲノムの複製阻害作用を見い出してきた。

渡部匡史氏からは、カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus; KSHV) の複製に着目した創薬探索研究が紹介された。遺伝子改変 KSHV を用いたウイルス性遺伝子の機能解析の研究などを通じて、“ウイルス性転写開始前複合体” が自身のウイルス粒子構成タンパク質の後期遺伝子発現に寄与することを明らかにした。KSHV 複製機構の分子基盤解明とともに、その特性に着目した治療薬開発がますます期待される。

柊元 巖氏からは、ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus; HPV) 発がん機構が紹介された。HPV が原因である子宮頸がんのゲノムには細胞のシチジン脱アミノ化酵素である apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like (APOBEC) タンパク質ファミリーに特徴的な遺伝子変異が蓄積していることが示唆されているが、実際に次世代シーケンサーを用いた HPV のゲノム解析から、臨床検体で、HPV ゲノム内に APOBEC の作用と考えられる遺伝子変異が起こっていることが見い出された。APOBEC による抗ウイルス応答及び子宮頸部発がんについての詳細なメカニズム解明による新規分子標的治療薬の開発が期待される。

紙谷尚子氏からは、ヘリコバクター・ピロリの発がん活性と宿主細胞機構が紹介された。日本では胃がん患者の 98% 以上が cytotoxin-associated gene A

^a慶應義塾大学薬学部化学療法学講座 (〒105-8512 東京都港区芝公園 1-5-30), ^b京都薬科大学細胞生物学分野 (〒607-8412 京都市山科区御陵四丁野町 1)

*e-mail: noguchi-kj@pha.keio.ac.jp

日本薬学会第 138 年会シンポジウム S53 序文

(*cagA*) 陽性ピロリ菌感染者であるが、感染宿主細胞内での CagA タンパク質のチロシンリン酸化依存的な Src homology-2 domain-containing protein-tyrosine phosphatase (SHP) 2, 並びに SHP1 による制御が、発がんにおいて重要な役割を担うことが示された。CagA タンパク質の発がん活性制御分子である SHP1・SHP2 は胃癌予防法・治療法の開発における分子標的になり得ることが示唆される。

渡士幸一氏からは、B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus; HBV) 培養系の構築から創薬開発研究の最先端が紹介された。HBV 受容体である Na⁺-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) を過剰発現する細胞の樹立に成功し、ハイスループットスクリーニング系を活用して、HBV 侵入を阻害する化合物など様々な HBV 感染阻害化合物が同定された。このような新たな培養系を基軸として創薬研究が多面的に加速し、日本からの新薬開発が今後

大いに進むことが期待される。

深澤征義氏からは、C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus; HCV) の感染メカニズムの解析から治療薬開発への応用研究が紹介された。HCV のライフサイクル、特に侵入過程に係わる宿主因子に関する基礎研究から、HCV 侵入に係わる宿主受容体を標的とした抗 HCV 戦略が進行している。様々なアプローチに基づき、新たな HCV 感染阻害・予防薬開発の可能性が期待される。

この誌上シンポジウムでは、がんと感染症の制圧に挑む薬学人の奮闘ぶりを紹介するべく、5 人のシンポジストから総説をご執筆頂いた。次世代の薬剤師や薬学研究者の若者には、このようながん関連感染症における創薬研究最先端、「薬」を通じて世の中に貢献しようとする薬学研究者の情報を共有してもらいたい。