

CBI 学会 2008 年大会の学術プログラムについて (8 月 25 日改定)

神沼二眞、CBI 学会事務局

はじめに

CBI 学会の 2008 年大会は、英語を基本使用言語とする国際集会 (Symposium) の形式で本年 10 月 22 日 (水) ~ 24 日 (金) に開催する準備が進められています (<http://cbi-society.org/cbi/taikai/Taikai081022-24/>)

このシンポジウムの主テーマは、“Pathway/Network to Disease and Drug Discovery: Specially Focused on Nuclear Receptors and Metabolic Syndrome”日本語では、「疾病の経路網と創薬 - とくに核内受容体とメタボリック症候群および関連疾患に焦点を当てて」となっています。

これは、CBI 学会としての関心領域 (<http://www.cbi.or.jp/cbi/info/ryoiki.html>) の第 6 分野に焦点を合わせた初めての研究集会です。(という特徴があります。トル) それゆえ、これまでの「情報計算」を基礎とした CBI 学会の大会とは異質な会合になるのではないか、あるいは、参加者が少なくなるのではないか、などを懸念する声があります。今回の大会のプログラムでとくに、考慮しているのは、まさに、これらの点であります。そこで、今大会の学術プログラムの意義を簡単に解説させていただきます。

なお、このプログラムは変更されることがあります。またこの解説文は、本大会の事務局がとくに CBI 学会の会員の方々に、本年度の大会の意義を正しく認識していただくために作成した案内情報であり、学術論文ではありません。また、限られた時間で作成したものですから、誤りも多いと思います。また記述も主観的なもので、実行委員の意見と見識を反映したものではありません。これらのことは、あらかじめご容赦ください。

テーマの解題

大会のテーマ、“Pathway/Network to Disease and Drug Discovery: Specially Focused on Nuclear Receptors and Metabolic Syndrome” はすでに 2006 年の年次大会の時に選択されたものです。日本語では最初、「経路網からの疾病の理解と創薬：とくに核内受容体と生活習慣病について」としておりましたが、大会の準備過程での委員らの意見を参考に、「疾病の経路網と創薬 - とくに核内受容体とメタボリック症候群および関連疾患に焦点を当てて」と変えています。

今回の大会の企画者の一人である、私 (神沼) は、CBI 学会に “Nuclear Receptors and Syndrome X (NR-SX)” 計画という考えを 2003 年に CBI 学会に提示しました (T. Kaminuma, CBI Journal, 3, 130-156, 2003 http://www.cbi.or.jp/cbi/CBIj/vol3/3_130-E.pdf)。Syndrome X とは、Stanford 大学の G. M. Reaven の提唱によって 1980 年代から使われ始めた Metabolic Syndrome X の略ですが、日本語では生活習慣病という用語が一番近いと思われました。今日英語では、最初の 2 つ Metabolic Syndrome (MS) の方がよく使われるようになったため、この計画自

体も後者を採用するようにしています。また我が国では Metabolic Syndrome をそのままカナ表記した「メタボリックシンドローム」と、直訳「メタボリック症候群」が宣伝され、流行語にまでなりました。MS の定義をめぐっては、さまざまな論議があり、社会的な関心にもなっていますが、この大会では分子レベルの現象に焦点が当てられていますのでこうした議論は他に譲っています。また、メタボリック症候群は、これまで一般に使われてきた、「生活習慣病」と訳しても誤りではないと考えています。

いずれにしても CBI 学会は、Nuclear Receptors and Metabolic Syndrome (核内受容体と生活習慣病)、で研究講演会を何度か開催してきています (<http://www.cbi.or.jp/cbi/seminar/announce.html>)。また、年次大会でも、2003 年の大会には、この課題に関する研究で我が国でもよく知られている方々を招聘しています (<http://www.cbi.or.jp/cbi/taikai/Taikai.2003.09.17-19/program.html>)。この意味で、この課題について、CBI 学会では、長い準備をしてきたと言えます。さらに、核内受容体は 1990 年の中ごろに突如大きな社会になった、Endocrine Disruptor (内分泌かく乱(化学)物質、環境ホルモン)問題と深く関係しています。ただ、核内受容体が多く薬物代謝酵素を誘導するという事実、とくに PXR (SXR) が CYP3A4 を誘導するという発見は、2000 年代に入って、医薬品関係者に知られるようになりました。この意味では、核内受容体は毒性と薬物代謝酵素の根幹に関わっており、単に生活習慣病治療薬だけに関係しているわけではありません。

生物医学における Nuclear Receptors and Metabolic Syndrome の重要性は理解できるとして、それではなぜ、情報計算技法を基盤とする CBI 学会がこの課題を取り上げるのか?これには 2 つの背景があります。

その第 1 は、医療の立場です。現在が Post Genome (Sequence)の時代として、ゲノム関連の知識と技術で、医療と医薬品開発が大きく変わることが期待されています。これを端的に表現すれば、Genome-Omics-Pathway/Network (GOP/N) の時代と表現できます。ゲノム解読に大金が投じられたからには、その成果の社会的な活用を国民に明示しなければならない、という考えが先進国では常識になっています。それをもっとも具体的に表明したのが、NIH の Roadmap ですが、その NIH は最近、caBIG(シーエービッグ) (<https://cabig.nci.nih.gov/>) という計画を立ち上げました。これは要するに、がんのような大きな医療問題に、情報計算の資源を集中的に投与する体制を作ることをめざしています。NIH (の所長) は同様の体制が重要疾患である、糖尿病とか他の疾患でも構築されるべきだと言っています。我々が提唱する NR-MS 計画はまさに、この問題に情報計算技法を集中することを、目標としています。こうした計画の重要性は、やがてどの国でも気がつき、実行に移されるでしょう。

背景の第 2 は、Chem-Bio Informatics の現状です。CBI 学会は 1981 年から活動していますが、1980 年代は、生体分子への情報計算技法の応用が主な課題でした。1990 年代では、ゲノム解読の大波が押し寄せ、それへの対処が大きな課題でした。しかし、現在こうした問題は、かなり落ち着いてきており、さまざまな技法はすでに研究現場で使われるパッケージ

になっています。次なる Frontier が、Genome-Omics-Pathway/Network からの医療や医薬品開発の各論であることは明かです。しかし、そこでの具体的な問題の発掘は、決して「網羅的にはできない」のではないか、それらはがん、代謝性疾患、脳神経系疾患、免疫系疾患など、疾患領域ごとに具体的な課題に取り組んでみないと、うまくいかないのではないか、というのが、今回の企画に関わっている者としての私の作業仮説です。そしてこの作業仮説は、第1の背景とうまく整合性がとれているように思えます。

したがって、同じような学術集会 Symposium は、がん、脳神経系疾患、免疫系疾患などをテーマにしても開催できるように思えます。もちろん、それうした集会在 CBI 学会の年次大会の形をとる必要はありません。

なお海外で、Nuclear Receptors and Metabolic Syndrome と題する研究集会としては、Keystone Symposia が最近、毎年開催されているようです。CBI 学会の場合、(Informatics and Computing Approach to) Nuclear Receptors and Metabolic Syndrome という視点を重視することが、差別化につながると考えます。

第1日(22日)午前 Nuclear Receptors (NR) & Metabolic Syndrome (MS) and Related Diseases

ここでは、基調講演 Key Note を含む大会全体に関係する NR と MS の歴史と最近の研究の現状を紹介してもらう予定です。

NR/MS は、物質とエネルギーの収支バランスに関わる分子機構であり、また個体全体に関連する恒常性、生理学的、病態学的な基本現象です。生命のエネルギー代謝に参与しているのはミトコンドリアです。(以下、無料でダウンロードできる論文には、* 印をつけてある)

香川靖雄、ミトコンドリアのエネルギー代謝と健康、体力科学、55: 175-180, 2006.

エネルギー代謝の問題は実は、アルツハイマー疾患、炎症など、他の疾患、症状と深く関係しています。また最近は、長寿 longevity、抗加齢 Anti-aging の Pathway (Metabolic pathway for longevity)、睡眠などとの関連も注目され始められています。

核内受容体 NR は、最初古典的なホルモンの受容体として発見されました。そこで、NR の理解の前提にはホルモン研究の歴史があります。次の論文は、これについての優れた解説です。(トル、以下、無料でダウンロードできる論文には、* 印をつけてある)

*J. R. Tata, One hundred years of hormones, EMBO Rep. 6(6): 490-496, June; 2005

同じ著者の書いた総説も入門論文です。

・ J. R. Tata, Signalling through nuclear receptors, Nature Reviews, Molecular Cell Biology, Vol. 3, Sept. 2002, pp.702-711

分子生物学的なNR研究を先導した2人の大御所が、フランスのChambone (RXRの発見者) とEvans (最初のNRのクローニングとして、1985年にGRをクローニングした) です。彼ら
が書いた以下の2つの論文は、NR研究の歴史を概観するものとして、最もお薦めの解説論文です。

*Pierre Chambon, The Nuclear Receptor Superfamily: A Personal Retrospect on the First Two Decades, Molecular Endocrinology 19(6):1418–1428, 2005

*Ronald M. Evans, The Nuclear Receptor Superfamily: A Rosetta Stone for Physiology, Molecular Endocrinology 19(6):1429–1438,, 2005.

NR 研究の現状は、

* Pierre Germain, Bart Staels, Catherine Dacquet, Michael Spedding, and Vincent Laudet, Overview of Nomenclature of Nuclear Receptors, Pharmacol Rev 2006 58: 685-704
(<http://pharmrev.aspetjournals.org/cgi/reprint/58/4/685>)

と、次の IUPHAR Compendium の review series を参照してください。

* Special Issue IUPHAR Compendium of the Pharmacology and Classification of the Nuclear Receptor Superfamily 2006
(<http://pharmrev.aspetjournals.org/content/vol58/issue4/>)

* Frédéric Flamant, John D. Baxter, Douglas Forrest, Samuel Refetoff, Herbert Samuels, Tom S. Scanlan, Bjorn Vennström, and Jacques Samarut , International Union of Pharmacology. LIX. The Pharmacology and Classification of the Nuclear Receptor Superfamily: Thyroid Hormone Receptors, Pharmacol Rev 2006 58: 705-711, (<http://pharmrev.aspetjournals.org/cgi/reprint/58/4/705>)

* Pierre Germain, Pierre Chambon, Gregor Eichele, Ronald M. Evans, Mitchell A. Lazar, Mark Leid, Angel R. De Lera, Reuben Lotan, David J. Mangelsdorf, and Hinrich Gronemeyer,

International Union of Pharmacology. LX. Retinoic Acid Receptors, *Pharmacol Rev* 2006 58: 712-725. (<http://pharmrev.aspetjournals.org/cgi/reprint/58/4/712>)

* Liliane Michalik, Johan Auwerx, Joel P. Berger, V. Krishna Chatterjee, Christopher K. Glass, Frank J. Gonzalez, Paul A. Grimaldi, Takashi Kadowaki, Mitchell A. Lazar, Stephen O'Rahilly, Colin N. A. Palmer, Jorge Plutzky, Janardan K. Reddy, Bruce M. Spiegelman, Bart Staels, and Walter Wahli, International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors, *Pharmacol Rev* 2006 58: 726-741.

(<http://pharmrev.aspetjournals.org/cgi/reprint/58/4/726>)

* Pierre Germain, Pierre Chambon, Gregor Eichele, Ronald M. Evans, Mitchell A. Lazar, Mark Leid, Angel R. De Lera, Reuben Lotan, David J. Mangelsdorf, and Hinrich Gronemeyer, International Union of Pharmacology. LXIII. Retinoid X Receptors *Pharmacol Rev* 2006 58: 760-772.

(<http://pharmrev.aspetjournals.org/cgi/reprint/58/4/760>)

* Karin Dahlman-Wright, Vincent Cavailles, Suzanne A. Fuqua, V. Craig Jordan, John A. Katzenellenbogen, Kenneth S. Korach, Adriana Maggi, Masami Muramatsu, Malcolm G. Parker, and Jan-Åke Gustafsson, International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen Receptors, *Pharmacol Rev* 2006 58: 773-781.

(<http://pharmrev.aspetjournals.org/cgi/reprint/58/4/773>)

* Nick Z. Lu, Suzanne E. Wardell, Kerry L. Burnstein, Donald Defranco, Peter J. Fuller, Vincent Giguere, Richard B. Hochberg, Lorraine McKay, Jack-Michel Renoir, Nancy L. Weigel, Elizabeth M. Wilson, Donald P. McDonnell and John A. Cidlowski, International Union of Pharmacology. LXV. The Pharmacology and Classification of the Nuclear Receptor Superfamily: Glucocorticoid, Mineralocorticoid, Progesterone, and Androgen Receptors, *Pharmacol Rev* 58:782-797, 2006

(<http://pharmrev.aspetjournals.org/cgi/content/full/58/4/782>)

* Gérard Benoit, Austin Cooney, Vincent Giguere, Holly Ingraham, Mitch Lazar, George Muscat, Thomas Perlmann, Jean-Paul Renaud, John Schwabe, Frances Sladek, Ming-Jer Tsai, and Vincent Laudet, International Union of Pharmacology. LXVI. Orphan Nuclear Receptors, *Pharmacol Rev* 2006 58: 798-836

(<http://pharmrev.aspetjournals.org/cgi/reprint/58/4/798>)

このシリーズでは、ヒトの 48 個の核内受容体研究の現状がサブグループごとに詳細に解説

されていますし、無料でウェブから入手できますから、もっともお薦めの Tutorial 文献といえます。今回の招待講演者の多くは、この総説の共同執筆者でもあります。

最近、ヒトでは 48 個しかない NR が多彩な生理現象に関わっているのは、転写因子としての働きを制御している共役因子にあることが知られるようになって、共役因子への関心が急激に高まっています。転写共役因子がいくつあるかは不明で、数百はくだらないと見られています。さらに、これらの共役因子(例えば PGC-1)が epigenetic な翻訳後修飾(リン酸化やアセチル化など)を受けることが、NR の組織特異性に関係していることがわかってきています。さらに、NR を含む転写機構の全体がダイナミックに生成分解されることもわかってきました。そこで、次の基本知識は、cofactor 共役因子です。これについても多数の論文があり、現在も増大していますが、まずは以下の 2 つをあげます。

Smith CL and O'Malley BW (2004) Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev* **25**: 45-71

*Perissi V and Rosenfeld MG (2005) Controlling nuclear receptors: the circular logic of cofactor cycles. *Nat Rev Mol Cell Biol* **6**: 542-554

一方、MS に関連する文献も急増しています。

• GM Reaven, Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease, *Diabetes*, Vol 37, Issue 12 1595-1607.

DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14: 173-194.

Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989; 149: 1514-1520.

*Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497

*Scott M. Grundy et al., Definition of Metabolic Syndrome (Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition), *Circulation*. 2004;109:433-438.

<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/109/3/433>

MS の定義は専門家の間でも、論議的になっていますが、要点は、肥満とインシュリン抵抗性の 2 点です。結局 MS の定義には違いがありますが、包括的かつ便宜的な概念と捉えるのが妥当でしょう。

メタボリックシンドローム診断基準検討委員会、メタボリックシンドロームの定義と診断基準、日本内科学会雑誌、94(4): 794-809, 2005.

NR と MS の関係を結ぶ基本的な知識は、古典的なホルモン受容体と考えられていた核内受容体の Superfamily のうち、最初は Orphan と見られていた受容体である PPAR, LXR, FXR などが、内因性の脂質などの生成分解、恒常性と関係し、代謝疾患と深い繋がりがあることが認識されたことにあります。これについての魅力的な総説が、

Ajay Chawla, Joyce J. Repa, Ronald M. Evans, David J. Mangelsdorf, Nuclear Receptors and Lipid Physiology: Opening the X-Files, *Science* 294: 1866-1870, 30 Nov. 2001.

です（ここでの X-File というのは、Syndrome X と TV の人気ミステリー番組 X-File とを掛けた洒落だと思います）。次も NR-MS の関係を示す論文です。

*Ronald M. Evans, PPARs and the complex journey to obesity, *The Keio Journal of Medicine*, Vol. 53 (2004) , No. 2 June pp.53-58.

http://www.jstage.jst.go.jp/article/kjm/53/2/53_53/_article

NR と代謝とのより最近の総説は、

* Béatrice Desvergne, Liliane Michalik and Walter Wahli, Transcriptional Regulation of Metabolism, *Physiol. Rev.* 86: 465-514, 2006; (<http://physrev.physiology.org/cgi/reprint/86/2/465>)

この 2 つの論文は、この大会の概念を理解する鍵となる論文と言えます。

第 1 日 (22 日) 午後 Selected Topics on NR & MS

このセッションは、CBI 学会の関心領域としては、第 6、第 7 分野に関係しています。午前の講演を引き継ぎ、NR/MS に関する最新と Topics をそれぞれの専門家に最新の状況を紹介してもらいます。とくに炎症、がんなどの各論をさらに掘り下げる予定です。

肥満

まず、MSに関連した最も重要な症候は、肥満 Obesity です。肥満とMSについては、Nature や Science を始めとする主要な雑誌に多くの特集が組まれています。

J. S. Flier, Obesity Wars: Molecular Progress Confronts an Expanding Epidemic, *Cell*, 116: 337-350, 2004.

M. M. Mello, D. M. Studdert, T. A. Brennan, Obesity – The New Frontier of Public Health, *The New England Journal of Medicine*, 354: 2601-2610, 2006.

特集号、Metabolic Syndrome, *Nature Medicine* 12: 26-80, 2006.

インシュリン抵抗性

肥満と並んで重要な症候は、インシュリン抵抗性 Insulin Resistance、疾患としては2型糖尿病です。これについても多数の総説があります。

*S. Kahn et al., Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes, *Nature*, 444, 840-846, 2006

Sudha B. Biddinger and C. Ronald Kahn, FROM MICE TO MEN: Insights into the Insulin Resistance Syndromes, *Annual Review of Physiology*, Vol. 68: 123-158 (Volume publication date January 2006)

T. Kadowaki et al., Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome, *J. Clin. Inv.*, 116: 1784-1792, 2006.

Obesity-Inflammation

肥満と炎症の関係は、内臓脂肪細胞の肥満化が炎症の引き金になることにあります。炎症との関係は、内臓脂肪細胞の生理学的な機能に関係し、ここからがんとの関係が疑われています。これについては、

*G. S. Hotamisligi, Inflammation and metabolic disorders, *Nature* 444: 860-867, 2006.

Inflammation-Macrophage

J. I. Odegarard et al., Macrophage-specific PPAR controls alternative activation and improves insulin resistance, *Nature*, 447: 1116-1120, 2007

Hotamisligi らは、この過程への介在による MS 治療薬を提唱していますが、ER(小胞体)が新たな治療標的として浮上していきっています。

神経変性疾患との関係

また、Alzheimer 疾患のような神経変性疾患 Neurodegenerative disease との関係も現在注目されています。これについては例えば、グラクソ GSK が糖尿病薬をアルツハイマー疾患の治療薬として治験を進めていると聞いています。

NAD-World: Sirt-PGC-1 など

さらに大きな研究の流れは、NAD 依存性の脱アセチル化酵素活性をもつタンパク質であるとしての Sirtuin (*Drosophila* の Sir や哺乳類の Sirt) に関する現象です。これはカロリー制限をした生物は、酵母、線虫、ショウジョウバエ、マウスまで、寿命が延びるという観察に端を発しており、ここから、ヒトの NAD 合成系と Sirt を介した制御系が、寿命だけでなく生活習慣病などにも大きな影響を与えているという、今井眞一郎の NAD world 仮説が提唱されています。いずれにしても、ここで NR-MS が aging に関する分子機構が明らかになりつつあります。以下はその例です。

* Javier R. Revollo, Andrew A. Grimm, and Shin-ichiro Imai, The NAD Biosynthesis Pathway Mediated by Nicotinamide Phosphoribosyltransferase Regulates Sir2 Activity in Mammalian Cells, THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY Vol. 279, No. 49, Issue of December 3, pp. 50754–50763, 2004

*Leonard Guarente, and Frédéric Picard, Calorie Restriction - the *SIR2* Connection, Cell, 120: 473–482, 2005,

* Alexander Bu' rkle, Poly (ADP-ribose), The most elaborate metabolite of NAD⁺, FEBS Journal 272; 4576–4589, 2005

*Hongying Yang et al., Nutrient-Sensitive Mitochondrial NAD⁺ Levels Dictate Cell Survival, Cell, Vol 130, 1095-1107, 2007

Joseph T. Rodgers, and Pere Puigserver, Fasting-dependent glucose and lipid metabolic response through hepatic sirtuin 1, PNAS, 104(31): 12861-12866,2007.

<http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/104/31/12861>

Zachary Gerhart-Hines, Joseph T Rodgers, Olivia Bare, Carles Lerin, Seung-Hee Kim¹ ,

Raul Mostoslavsky, Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1 α , *The EMBO Journal* (2007) 26, 1913–1923

<http://www.nature.com/emboj/journal/v26/n7/abs/7601633a.html;jsessionid=1BCDA1EA72624C2524F92CB34FDC927E>

Mitochondria の役割

MS がエネルギー関連物質の収支に関連していることから、ミトコンドリアとの関係が注目されています。ミトコンドリアの遺伝子と代謝性疾患の関連、とくに oxidative phosphorylation OXPHOS 関連遺伝子との関係が注目されています。

*Heidi M. McBride, Margaret Neuspiel and Sylwia Wasiak, Mitochondria: More Than Just a Powerhouse, *Current Biology*, Volume 16, Issue 14, Pages R551-R560, 2006

* Richard M. Reznick and Gerald I. Shulman, The role of AMP-activated protein kinase in mitochondrial biogenesis, *J Physiol* 574.1 (2006) pp 33–39

Aging との関係

また、aging の観点からは、ミトコンドリアで産生される活性酸素種 ROS との関係、その消去にかかわる Nrf2 (2日めの午前の山本雅之氏) などとの関係が指摘されています。Sirt の作用は PPAR の cofactor である PGC-1 につながる分子経路が知られており、ここから、Sirt や PGC-1 を MS 治療の新しい標的と考える探索研究も進んでいます。

• R. Curtis, B. J. Geesaman and P. S. DiStefano, AGEING AND METABOLISM: DRUG DISCOVERY OPPORTUNITIES, *Nature Reviews Drug Discovery* 4, 569-580 (2005)

*Masaya Yamamoto et al., Regulation of Oxidative Stress by the Anti-aging Hormone Klotho, *J. Biol. Chem.*, Vol. 280, Issue 45, 38029-38034, November 11, 2005.

• Toren Finkel Manuel Serrano & Maria A. Blasco, The common biology of cancer and ageing, *Nature* 448:767-774, 2007.

Circadian rhythm と睡眠

さらに、最近疫学的にも気づかれてきた睡眠の短縮と MS との関係も興味深い問題で、これには RXR が関係していることが線虫の研究でわかってきていますが、睡眠には、当然 circadian rhythm が関係していますから、睡眠に関わる遺伝子と NR-MS の関係が疑われます。実際、circadian rhythm に関わる網羅的な遺伝子探索 (上田ら) によれば、RXR がその一部

に含まれていることがわかっていますし、産総研の大石らは、フィブレート系の薬剤が、睡眠パターンを変化させるという現象を発見しています。

・ H. R. Ueda, et al., *Nature Genetics*, 37(2) : 187-192, 2005

・ C. Liu et al., Transcriptional coactivator PGC-1 integrates the mammalian clock and energy metabolism, *Nature*, 447: 477-481, 2007.

食物や運動との関係

NR-MS と栄養と食物とが関係していることは、自明と言えます。現在、NR-MS は栄養と食物の科学からも注目されています。

Janis S Fisler and Craig H Warden, Uncoupling proteins, dietary fat and the metabolic syndrome, *Nutrition & Metabolism* 3:38, 2006. <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/3/1/38>

*SE Feldeisen, KL Tucker, Nutritional strategies in the prevention and treatment of metabolic syndrome 1 , *Applied physiology, nutrition, and metabolism*, Volume 32, Number 1, pp. 46-60(15)2007.

* Katherine Esposito et al., Effect of a Mediterranean-Style Diet on Endothelial Dysfunction and Markers of Vascular Inflammation in the Metabolic Syndrome A Randomized Trial, *JAMA*. 2004;292:1440-1446.
<http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/292/12/1440>

* Jeff S Volek and Richard D Feinman Carbohydrate restriction improves the features of Metabolic Syndrome. Metabolic Syndrome may be defined by the response to carbohydrate restriction, *Nutrition & Metabolism* 2005, 2:31
<http://nutritionandmetabolism.com/content/2/1/31>

*Gualberto Ruaño et al., Physiogenomic analysis of weight loss induced by dietary carbohydrate restriction, *Nutrition & Metabolism* 2006, 3:20.
<http://nutritionandmetabolism.com/content/3/1/20>

*R Michael Raab, Incorporating genome-scale tools for studying energy homeostasis, *Nutrition & Metabolism* 2006, 3:40.
<http://nutritionandmetabolism.com/content/3/1/40>

D. Mutch et al., Nutrigenomics and nutrigenetics: the emerging faces of nutrition, *FASEB*. 19: 1602-1616, 2005

* Damien Freyssenet, Energy sensing and regulation of gene expression in skeletal muscle, *J Appl Physiol* 102: 529-540, 2007.

* Pieter de Lange et al., Fuel economy in food-deprived skeletal muscle: signaling pathways and regulatory mechanisms, *FASEB J.* 2007

この他に、腸内細菌叢と MS の関係を疑わせる研究もあり、NR-MS は、エネルギーと物質代謝に関わる基盤的な制御系として、まさに生命と疾患現象の根幹に位置していることが次第にあきらないなっています。

M. Bajzer and R. J. Seeley, Obesity and gut flora, *Nature*, 444: 1009-1010, 2006.

Peter J. Turnbaugh et al., An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest, *Nature*, 444: 1027-1031, 2006.

Min Li et al., Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes, *PNAS*, 105: 2117-2122, 2008.

このように NR-MS に関わる話題は多彩な広がりを見せています。この大会で招待講演者らを取り上げる話題はその一部に過ぎませんが、それらの話と、準備委員会が用意した背景知識を読んでいただければ、この分野への理解がえられるようにしたいと考えています。余談ですが、我が国のとくに製薬関係の研究者には、「核内受容体は薬にならない」、「PPAR を標的とする時代は終わった」などと言って、今回の C B I 学会のテーマを「特定の研究者の関心事に過ぎない」と受け取られるとしたら、大きな誤解であると言わざるをえません。NR-MS は、がんとともに、生命活動に関わる根源的な現象に関係した課題であり、このことを理解することは、いずれの製薬企業でも必要な時代がやってきたと言えるのではないかと考えています。

第2日(23日)午前 Nuclear Receptor (NR) & Drug Metabolizing Enzymes(DME)

現在、DME は、CYP で代表される Phase I, GST など抱合酵素と呼ばれる Phase II, Transporter と呼ばれる Phase III に分類されています(Phase I, II, III という呼び方は不適切という声もありますが)。これらの酵素群を標的遺伝子とするのが、AhR, NRs, Nrf2 などの転写因子であ

り、この相関を理解することは、薬の副作用や相互作用、健康食品の効用、環境中の化学物質の安全性（毒性）などを理解する基盤知識であります。しかし、このことは、まだ一般に広く理解されるに至っていないようです。この意味では、NR と DME をテーマとするこのセッションは、特定の疾患領域を目標とした医薬品の開発に関心をもっている創薬や薬学関係者だけでなく、薬物代謝酵素一般に関心のある薬学系の研究者、健康食品の効用と安全性や抗加齢食品や抗加齢化粧品の実験者にとっても、基盤となる分子知識を取得する得がたい機会を提供するものと考えます。

この他に、このセッションと関係したモデル生物や比較ゲノム学的な興味深い話題もある。それは、NRs が後生動物（多細胞動物）Metazoa に特有なものであり、その起源は生物学の基礎として興味深い話題ですが、同時に多細胞動物の物質とエネルギーバランス機構の起源と関係していることです。この分野は、さまざまな生物種のゲノム解読が進展するに伴い、急激に進歩しています。

応用面から言えば、例えばがんの治療薬で問題になる多剤耐性の問題解明に、酵母を使う可能性があります。酵母は、多細胞動物ではなく、NR は無いと考えられていますが、実はその痕跡タンパク質が存在すること、さらに、その共役因子も存在することが、最近実験的にも確かめられています。（これは、私がこの数年予想して Informatics から Approach しようと、医科歯科の博士課程の人の課題にしていたのですが、4 月末の Nature に実験グループから確認されたことが発表されています。ちょっと残念でしたが、まだ、問題は残っているのがなくさめです）。

J. K. Thakur et al., A nuclear receptor-like pathway regulating multidrug resistance in fungi, *Nature*, 452(3): 604-609, 2008.

このセッションは、CBI 学会の関心領域としては、第 5 分野に関係しています。

このセッションに関係したことから、NR および AhR と Nrf2 をセンサーとして、その標的遺伝子を網羅的に同定し、その下流の経路を同定して、全体として薬を含む、endogenous/exogenous な ligands の sensor とそれを処理する（DME のような）processor 系とのフィードバック経路を明らかにするという、実験と Informatics の双方に関係した大きな仕事があります。そこでえられた知識は、個々の医薬品の開発だけではなく、創薬と毒性研究の基盤となる知識になると考えられます。これは、CBI 学会の Grand Challenge になると思うのですが、まだ、理解者は多くありません。またそうした問題意識をもった研究者（とくに情報計算分野の）も見当たらないような気がします。

第2日(23日)午後 Genomics & Omics Methods for Pathway/Network to Disease

ここでは、“Pathway/Network to Disease”の展開の基盤となる Genomics や Omics 技術の進歩をいくつかの実際例で紹介することを目的とします。この日の午前のセッションとも深く関係しているが、NRs を含む転写因子の標的遺伝子を網羅的に探索することは、ゲノム研究一般においても、非常に重要な課題だと考えられます。ここでは実験技法の進歩もありますが、情報計算技法とも関係が深い話題です。

また、Pathway/Network to Disease のカギとなるのが、Omics データの解析法です。Omics データの解析は単純な統計技法から、Gene Ontology の知識を組み込んだ方法、さらには Pathway/Network の知識を組み込んだ解析手法などへと発展しています。

ゲノム解読成果とその関連プロジェクトである SNP (HapMap 計画)の最初の目標は、いわゆる common disease に関与する遺伝子の探索で、MS 関連疾患はその代表的なものです。これについては、上のような方法論の進歩は見られるものの、糖尿病や肥満遺伝子が見つかったというような、明確な成果は挙がっていないように思われます。方法論的には、最近の次の論文が注目されます。

V. Emilsson et al., Genetics of gene expression and its effects on disease, *Nature*, 452: 423-428, 2008.

Y. Chen et al., Variations in DNA elucidate molecular networks that cause disease, *Nature*, 452: 429-435, 2008.

とくに、後の論文は、pathway/network to disease という時代精神に沿ったもので、last author の Eric E. Schadt (最初の論文にも名がある)は、今回の大会にも招聘しなかったような人です。

さらに、昨年発表された、

D. F. Easton et al., Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci, *Nature online*, doi: 10.1038/nature05887, 2007.

論文にある SNPs の変異の 50%は NR に関係しているという報告もあります。

今回の招待者の T. Kitami 博士が属する MIT Broad Institute の V. K. Mootha 研では、ミトコンドリア疾患に関わる遺伝子の網羅的な探索手法を開発しています。

S. Calvo et al., Systematic identification of human mitochondrial disease genes through integrative

genomics, *Nature Genetics*, 38: 576-582, 2006.

ここではまた、Pathway/Network を基盤にした疾患のモデル(いわゆる Systems Biology などと呼ばれている)なども紹介される予定です。

これらの話題は、方法論ですから、NRs や MS を直接に対象とする方法論でなくとも、NR/MS の研究に参考になりますし、反対に、NRs や MS を直接に対象とする方法論にも一般性があります。したがって、情報計算の新しい技法に関心のある研究者にとっては、興味深いものとなると思われます。

このセッションは、CBI 学会の関心領域としては、第 3 - 4 分野に関係しています。

第 3 日 (2 4 日) 午前 Selective Nuclear Receptor Modulators

ヒトの NRs は 48 種類ありますが、その半数以上がすでに薬物開発の標的となっています。また、すでに市場にでている薬が副作用に悩まされています。そこで、望ましい作用を維持したまま、望ましくない副作用を起こさない化合物、Selective Nuclear Receptor Modulator (SNRM) あるいは Partial Agonists の開発研究が盛んになっています。ここでは、すでに計算機による NR(その Ligand Binding Domain、LBD)と各種のリガンドとの精密な Docking Study が展開されています。CBI 学会も支援してきた FMO (Fragment MO) 法もこの分野に適用され、成果をあげています。しかし、SNRM あるいは Partial Agonists の問題を考えますと、例えば Cofactor(Coactivator/Corepressor)との相互作用、複合体構造の形成と分解過程まで考えに入れる必要があります。

これまで NR を対象とした Structure-Based Drug Design (SBDD) 研究は、ER、PPAR 、LXR など個別の NR を対象としていました。しかし、多くのリガンドや薬物が複数の NR に結合する可能性がありますから、これからは NR Superfamily 全体を対象した SBDD の Workbench を開発する必要があります。このセッションでは、こうした CBI 学会の中核である、Drug Design に焦点を合わせています。

* Gronemeyer H, Gustafsson JA, and Laudet V (2004) Principles for modulation of the nuclear receptor superfamily. *Nat Rev Drug Discov* 3: 950-964.

(<http://www.nature.com/nrd/journal/v3/n11/full/nrd1551.html>)

このセッションは、CBI 学会の関心領域としては、第 1 - 2 分野に関係しています。

第 3 日 (2 4 日) 午後 Emerging Targets for Metabolic Syndrome

NRs は MS 治療薬の本命と考えられますが、その周辺にも多くの有望な標的が発見されて

います。例えば、SREBP, HDAC, 11β-HSD1, FABP/aP2, Sirtuin, PGC1,・・・, さらには mTOR などがありますが、このリストは急激に増大しています。ここでは、最近注目されている治療標的をできるだけ紹介します。次の総説は、同じような考えに沿った最新の総説です。

・ S. Mittra et al., From glucocentric to a lipocentric approach towards metabolic syndrome, Drug Discovery today, 13(5/6): 211-218, 2008.

このセッションは、CBI 学会の関心領域としては、第 1 - 2 分野に関係しています。

おわりに：大会のための NR-MS Portal の構築とこれからの研究集会

NR-MS をめぐる話題は、多岐にわたっているだけでなく、急速に膨張もしています。このところ“Nuclear Receptors and Metabolic Syndrome”をテーマとする Keystone Symposium が毎年開催されていますが、そこではもっと開催時間をとっていますが、それでも、それ以外の関連するシンポジウムが数多く並列的に開催されています。CBI 学会の大会の 3 日間という時間枠と CBI 学会の関心領域との関連を理解しやすくするという、前提条件で企画されている今回の大会の時間的な制約は非常に厳しいと言えます。このようなことを考慮して、CBI 学会では、この大会に盛り込めない話題の一部を、これまでも月例の研究講演会のテーマとするようにしてきましたが、そうした企画はこれからも継続したいと考えています。

また、これまで NR-MS に関心のなかった研究者の方にも、またこの分野の先端的な研究に従事されている研究者にも役立つような Internet の Portal site を構築する準備をしておき、すでに試験版の公開を始めています。

今回の大会は、Goal ではなく、CBI 学会が“ Pathway/Network to Disease and Drug Discovery ”に向けて具体的な活動を開始する Start であると考えています。そして、こうした作業の中で Chem-Bio Informatics としての新しい話題、新しい問題領域、新しい技法の必要性、などが具体的に見えてくるのではないかと期待しています。(Portal に関しましてできるだけ早期に試作版を関係者に公開させていただく予定です。) をトル。この国際シンポジウムを契機として、基礎および臨床医学の研究者と情報計算の専門家との交流がさらに活発になり、多くの有意義な共同研究が生まれることになれば、この大会は成功したと言えると考えています。

参考文献

さらに詳しい参考文献は Portal site にあります。こちらは随時内容を更新していく予定です。また今回の招待講演者の各講演に関連した論文については、大会のプログラムに各講演者のところの reference という Link 先に置いてあります。ぜひ、それらをご参照ください。