

## 特集 生体の低酸素応答と疾患治療への応用

### 【巻頭言】

玉置俊晃 (徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部病態情報医学講座薬理学分野)

山野利尚 (徳島県医師会生涯教育委員会)

地球上に酸素分子が発生したのは、二十数億年前に発生したシアノバクテリアの光合成反応にまでさかのぼる。それに端を発して酸素分子をエネルギー産生の要の物質として利用するさまざまな生物が出現して現在に至る。したがって、酸素は生物の進化そのものに密接に関与しており、生物は酸素を利用するとともに酸素に対するさまざまな応答システムを備えるように進化してきた。多細胞生物として構成される生体内では、その局所環境の酸素分圧は常に変動しており、その分圧変化に対して、細胞はさまざまな機構により適応する。近年、低酸素に対する生体適応の異常や破綻が多く、疾患や病態の成立とその進展に密接に関わることが明らかになってきており、生理学的のみならず臨床医学的にも生体低酸素応答制御機構の本質的理解が要求されている。疾患に伴う低酸素環境は、虚血性疾患や腫瘍のみならず代謝性疾患や炎症性疾患を含め各種疾患に観られており、疾患の発動因子のみならず修飾因子として病態に関与していると考えられる。低酸素応答性転写因子 (Hypoxia Inducible Factor) は、そのような生体内の酸素分圧の低下に伴い活性化される生体の低酸素ストレスに対する適応性を規定する分子として発見された。

これまで、さまざまな病態において、現象論的に低酸素応答の関与とその重要性は示唆されてきたが、最近その実態が少しずつ分子レベルで明らかになってきた。今後は、これらの知見をもとにして、さまざまな疾患に対する臨床応用を目指してこの分野の研究が展開するものと考えられる。本特集は、基礎研究および臨床の医療現場に携わる諸先生方に執筆頂くことにより、この分野の基礎研究の臨床応用への方法論を模索・議論する場とし

て企画された。

本特集は、4部から構成されている。徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部薬理学分野の冨田修平先生から、生体の低酸素応答の破綻の伴う病態の分子機構について、動脈硬化や血管新生に観られる血管リモデリングを例に動物実験より得られた知見を紹介して頂いた。次に、徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部ライフシステム部門の堀均先生から、低酸素標的薬剤である低酸素細胞放射線増感剤およびハイポキシック・サイトトキシンについて、現在教室で開発中の疾患選択性を高めたものの次世代医薬品としての可能性を解説頂いた。更に、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部消化器・移植外科学分野の宇都宮徹先生から、消化器癌における HIF の臨床的意義について、特に、最近注目されている癌幹細胞制御における HIF の役割に関する教室で得られた知見を含めて紹介して頂いた。最後に、東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科の南学正臣先生から、腎臓病における酸素代謝制御の重要性と、現在教室で取り組んでいる最先端の技術を用いた新規低酸素治療ターゲットの探索研究についてわかりやすく解説して頂いた。

われわれ生体にとって、酸素分子は、「両刃の剣」であり、エネルギー産生、殺菌作用や各種酵素の活性化作用を介して生体維持に必須であると同時に、反応性の高い物質である活性酸素に代表されるように細胞障害性を備えている。本特集を通して、病態形成における酸素代謝を制御することの重要性を理解して次世代の治療方針を考える素材の一つに加えて頂ければ幸いです。