

序

1975年にKöhlerとMilsteinによって開発されたモノクローナル抗体技術は、がん、移植、自己免疫疾患などの治療において、特定の標的阻害による高い臨床効果が注目を浴びている。遺伝子組換え技術を応用した受容体融合タンパク質も同様である。これらの生物学的製剤は細胞間相互作用を制御するが、低分子化合物は細胞内に入り込んで特定のシグナル伝達分子を標的として、鍵と鍵穴の関係のようにピタッとはまって阻害する。スパコンを使えば、特定の分子標的の不活性化を一定時間維持できるような立体構造を構成する低分子化合物をデザインすることも可能である。

これらの薬剤により特定の分子標的を「ノックアウト」することにより、革命的な治療効果をもたらした。例えば、関節リウマチに対するTNF阻害薬の効果は、治療目標や診断基準まで変え、TNFが免疫系を超えて骨、脂質、血管などの代謝系でも重要な役割を有することを想定させた。一方、IL-1の標的治療は芳しい結果が得られず、分子標的の基礎的、病態的意義の再考を強いられた。こうして、ベッドサイドからベンチへの逆方向のトランスレーションを再考する契機にもなった。

また、特定の分子標的を「ノックアウト」するために、ときに重篤な副作用を生じる。日和見感染症やウイルス再活性化などの課題も提起した。IL-6阻害薬の使用ではCRPや発熱が抑制され、感染症の早期発見は症状や所見に頼らざるをえず、臨床医の力量がますます問われることになった。また、関節リウマチに対するTNF阻害薬といえども寛解導入率は約3割にすぎず、自己免疫疾患の治癒とともに依然として長い道程が残されたままである。

しかし、分子標的治療技術が革新的に進歩してきた現代においては、病態形成の本質にかかわる分子標的を明らかにすれば、必ずや新たな治療展開につながるものと期待できる。Jak阻害薬の成功はその一例でもある。免疫・アレルギー疾患の分野では、基礎研究が急速に進歩し、新たな分子標的が続々と報告されつつある。斯様な分子標的をまとめ、知識を整理し、次のステップへ踏み出すことが求められている。本書においては、免疫・アレルギー疾患領域のオールスターともいえる先生方にご執筆いただき、注目される分子標的について概説していただいた。10年先の医療の進歩を見据えて、治癒をめざした本格的な治療開発の実践に結びつけば本望である。

2013年2月

田中良哉