

## V. 早期OAの治療の可能性とレギュラトリーサイエンス

4. OAに対する新規薬剤治療の可能性：  
SIK3をターゲットとした分子標的治療薬の開発

Drug discovery targeting SIK3 for the treatment of osteoarthritis

妻木 範行

Noriyuki Tsumaki(教授) / 京都大学iPS細胞研究所増殖分化機構研究部門

変形性関節症(OA)の病変は、関節軟骨の変性が主である。関節軟骨の変性の病態を理解してターゲットとなる分子を見つけ、その分子の活性を阻害する物質を探索することで治療薬が開発されようとしている。我々は、SIK3がヒトOA関節軟骨で活性化しており、SIK3がマウスOAモデルの病態の責任分子の一つであることを示した。そして、SIK3阻害剤はマウスOAモデルの変化を軽減したことからOA治療薬の候補になり得ると考える。

## はじめに

OAの主病変は関節軟骨の変性とされており、関節軟骨の変性をコントロールすることがOA治療の一つの目標となる。今のところ、関節軟骨の変性をコントロールし得る市販薬はなく、そのような薬の開発が求められている。癌の領域では、癌細胞の細胞分裂の速度が健常細胞のそれに比べて早いことに着目し、分裂細胞に毒性をもつ薬が広く使われてきた。そして研究の進歩とともに組織代謝や細胞シグナルの理解が進み、各々の癌で細胞分裂が自律的に早くなっている原因が明らかにされるようになった。ある特定の細胞内シグナルが活性化して癌細胞の増殖を促進していることが明らかにさ

れると、そのシグナル分子の阻害剤が開発され、有効で副作用が少ない薬として使われるようになった。関節リウマチでは、TNF $\alpha$ 分子が炎症を促進していることが明らかにされ、TNF $\alpha$ を阻害する抗体が治療薬となっている。骨粗鬆症ではまず、破骨細胞による骨吸収が原因であることが明らかにされ、破骨細胞を阻害するビスホスホネートが先に使われた。そして、RANKL分子が破骨細胞の分化成熟を促すことが明らかにされ、RANKLの作用を阻害する中和抗体がより有効な薬として開発された。このように、現代の薬の開発は、病変が起きる仕組みを分子レベルで解明し、責任分子を同定することに始まる。そして、その分子の活性を阻害する抗体や化合物を開発するこ

とで、有効で副作用が少ない治療薬が開発されている。OAの治療薬開発においても、同様の取り組みがなされている。

## 軟骨の構造と軟骨変性が起きる機序

軟骨は、豊富な軟骨細胞外マトリックスのなかに軟骨細胞が散在する構造である(図1)。軟骨細胞が軟骨細胞外マトリックスを産生・維持する。荷重に抗する、滑動を担うといった関節軟骨のメカニカルな機能は、軟骨細胞外マトリックスが果たしている。軟骨細胞外マトリックスは、軟骨コラーゲン細線維が3次元のネットワークを作り、プロテオグリカンがその間隙を充填することで、組織に抗圧縮力と抗張力を

## key words

関節軟骨  
SIK3  
細胞内シグナル  
コンディショナルノックアウト  
マウスモデル  
OAモデル