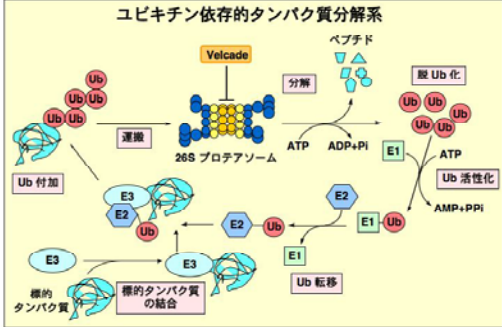
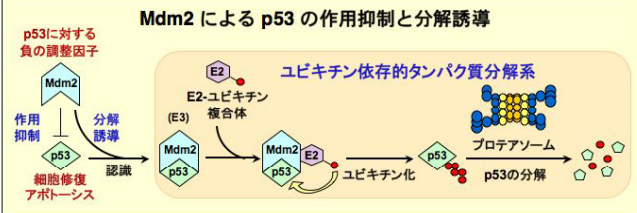
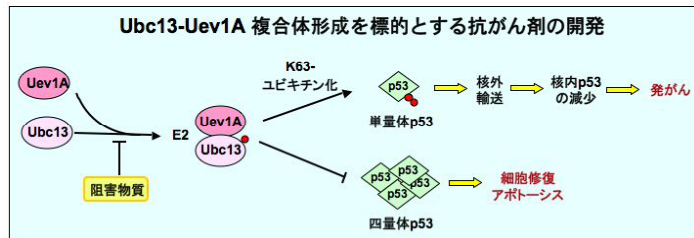


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-8. 医薬品探索と創薬研究
小項目	1-8-4. ユビキチンシステムを標的とする医薬品探索

<p><b>概要</b></p> <p>ユビキチン依存的タンパク質分解系では、細胞内で不要になったタンパク質が特異的に分解される。まず、標的タンパク質がユビキチン化され、その後、プロテアソームにより ATP 依存的に標的タンパク質が分解される。このシステムの中で、ユビキチン化が進行する過程はユビキチンシステムとよばれている。疾患に関連したタンパク質のユビキチン化を制御することにより、特異性の高い治療薬の開発が期待される。</p>	 <p style="text-align: center;">ユビキチン依存的タンパク質分解系</p>
<p><b>現状と最前線</b></p> <p>合成プロテアソーム阻害剤である Velcade が、2003 年に米国で難治性多発性骨髄腫の治療薬として承認された。そして、2006 年には、海洋微生物から得られたプロテアソーム阻害物質 salinosporamide A の臨床試験が米国で開始されている。このように、プロテアソーム阻害物質は、現在、新しいタイプの抗がん剤として期待されている。しかし、プロテアソームは、細胞内に普遍的に存在し機能しているので、当初、プロテアソーム阻害剤が抗がん剤として使用できるとは考えられなかったが、Velcade が認可されたことにより、プロテアソーム阻害剤が抗がん剤として有効であることが証明されたといえる。さらに、この事実は、プロテアソームだけではなく、ユビキチン依存的タンパク質分解系の全体が、がん治療の標的となることを強く示唆している。しかし、ユビキチン依存的タンパク質分解系を標的とする天然資源からの化合物の網羅的探索はほとんど行われていない状況であった。</p> <p>がん抑制遺伝子産物である p53 タンパク質は、細胞のがん化を抑える働きをしている重要なタンパク質である。そこで、p53 の負の調整因子である Mdm2 の作用を阻害することにより、がん抑制遺伝子産物 p53 の作用を増強させることのできる低分子化合物は、がんをアポトーシスに導くことができる。1996 年、Mdm2-p53 複合体の結晶構造解析により、Mdm2 の分子表面に疎水性ポケットが</p>	 <p style="text-align: center;">Mdm2 による p53 の作用抑制と分解誘導</p>

存在し、そこに p53 が結合することが明らかになった。その後、Mdm2-p53 複合体形成阻害物質に関する研究が活発に行われ、p53 の結合部位を最適化したペプチドの開発や、化合物ライブラリーのスクリーニングが行われている。それらの中でも、2004 年、Mdm2 拮抗剤として化合物ライブラリーから発見された Nutlin は、担がんマウスに対しても抗腫瘍活性を示し、現在、前臨床試験が行われている。一方、細胞内で p53 の分解を行うのは、ユビキチン依存的タンパク質分解系であり、生体内に存在する多くのタンパク質の中から分解すべきタンパク質を認識するのはユビキチンリガーゼ (E3) である。そして、1997 年、p53 の E3 は Mdm2 であることが明らかにされた。このような背景から、Mdm2 拮抗剤は、p53 に対する負の調整因子としての役割を妨害するだけでなく、p53 の分解を阻害することにより、生体内における p53 レベルを上昇させ、p53 のがん抑制タンパク質としての機能である「細胞修復」や「アポトーシス」を亢進させる新しいタイプのがん治療薬として期待されている。しかし、天然資源から発見された Mdm2 拮抗剤は、2001 年に報告された環状ペプチドと、2006 年に本執筆者によって発見された化合物が知られているのみで、天然資源からの Mdm2 拮抗剤の網羅的探索はほとんど行われていない。一方、p53 の作用を増強させる標的として、E2 である Ubc13-Uev1A 複合体が考えられる。この場合、複合体の形成を阻害することにより p53 によるアポトーシス効果を期待できる。そして、現在、ユビキチン依存的タンパク質分解系の中では、プロテアソーム阻害物質、および、Mdm2 拮抗剤が抗がん剤開発の標的として注目されているが、E2 を標的とした医薬品開発の例は全く報告されていない。しかし、最近、Ubc13 のノックダウンによって p53 の転写活性化が誘導されると報告されており、Ubc13-Uev1A 複合体形成阻害物質から有望な抗がん剤が誕生すると考えられる。そして、天然資源からは、新規骨格を有する化合物が得られる確率が高いので、合成化合物のライブラリーからではなく、天然物からシーズを発見し、さらに合成により生物活性をブラッシュアップすることが望ましい、と考えられる。



将来予測と方向性

- ・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題

天然資源から、特異性の高い、新規 Mdm2 拮抗物質、および、Ubc13-Uev1A 複合体形成阻害物質が発見される。

- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

新規 Mdm2 拮抗物質、および、Ubc13-Uev1A 複合体形成阻害物質の中から、経口投与可能な抗がん剤が開発される。

キーワード

p53、Mdm2、Ubc13-Uev1A ヘテロ複合体、抗がん剤、天然資源

(執筆者： 塚本 佐知子 )