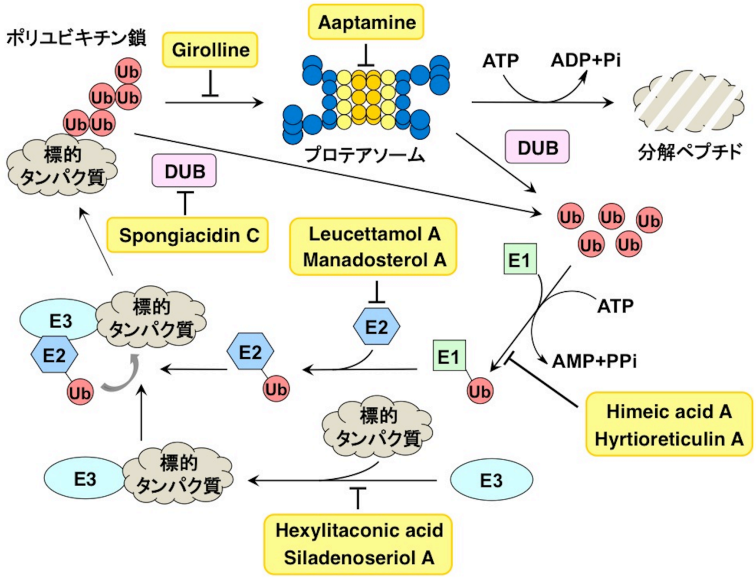
海洋生物資源から新規ガン治療薬シーズを探索

天然薬物学分野　塚本佐知子

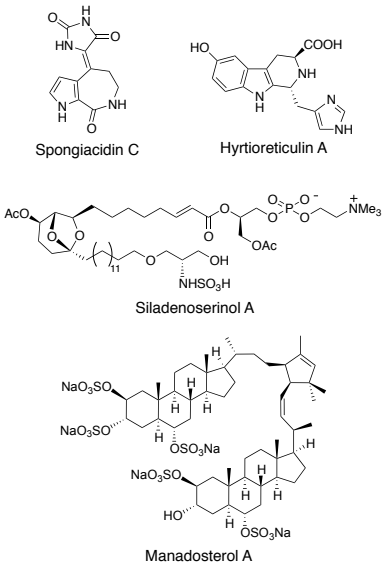
・我々は、ユビキチン-プロテアソームシステムが創薬の標的になりうると考え、次世代型ガン治療薬の開発を目指して海洋生物資源からの探索を行なっている。
・ユビキチン-プロテアソームシステムにおいて、タンパク質分解装置プロテアソームに加えて、標的タンパク質のポリユビキチン化を司る酵素（E1、 E2、 E3）およびポリユビキチン化されたタンパク質からユビキチン（Ub）を除去する脱ユビキチン化酵素（DUB）に着目し、それらの中でも特にガン抑制遺伝子産物 p53 の作用を増強する低分子化合物の探索を行っている。

ガン抑制遺伝子産物 p53 は、細胞のガン化を抑える働きをしている重要なタンパク質である。そこで我々は、生体内において p53 の作用を増強することのできる低分子化合物を天然資源から探索し、その作用機序を解明することによりガン治療に活用することを目指している。そのような化合物は、副作用の少ないガン治療薬になり得ると考えられる。そして、探索の資源として、強い生物活性を示す化合物の宝庫として知られている海洋生物を用いている。ユビキチン-プロテアソームシステムにおいて、主要なヒト E1 は 1 種類のみであるが、ヒト E2 とヒト E3 はそれぞれおよそ 40 種類および 600 種類存在する。そこで、E1 に加えて、特定の E2 と E3 を阻害することで p53 の作用を増強できると考えられる E2 (Ubc13) と E3 (Hdm2) に着目し、アッセイ系を確立した。また、およそ 100 種類存在する DUB の中でも Hdm2 から Ub を除去する働きをする USP7 に着目している。DUB に対する阻害物質に関する研究は世界的にも始まったばかりであるが、我々は最近、天然物としては初めての DUB 特異的阻害物質として、USP7 を阻害する spongiacidin C を海綿から単離した [1)]。また、E1 阻害物質として海綿から単離した hyrtioreticulin A は天然資源から発見された E1 阻害物質の中で最も強い阻害物質である [2)]。我々は、2008 年に世界初の E2 阻害物質として leucettamol A を海綿から単離したが、最近、より阻害作用の強い manadosterol A を海綿から単離した [3)]。一方、p53 の分解に関与している Hdm2 に対する阻害物質として、群体ボヤから siladenoserino A を単離した [4)]。ガン治療薬としての効果を考えると、p53 の作用を増強する薬剤の中で異なる標的に作用する薬剤を複数併用することにより相乗効果が現れ、治療効果の飛躍的な向上が期待できると考えられる。天然資源には全く新しい構造を有する阻害物質が未発見の状態で埋もれていると考えられるので、今後もさらに新たなアッセイ系を構築しつつ、天然資源からの阻害物質の探索を継続していくことが必要であると考えている。

1) Yamagushi M et al. Bioorg Med Chem Lett. accepted.　2) Yamanokuchi R et al. Bioorg Med Chem. 20:4437-4442, 2012.　3) Ushiyama S et al. J Nat Prod. 75:1495-1499, 2012.　4) Nakamura Y et al. Org Lett. 15:322-325, 2013.



ユビキチン-プロテアソームシステムと我々が発見した各種阻害物質



最近、我々が海洋生物から発見した各種阻害物質の構造