

生物系

サリドマイド催奇性の原因因子の発見



東京工業大学 ソリューション研究機構 研究員
伊藤 拓水

【研究の背景】

サリドマイドは1950年代に旧西ドイツの製薬会社より催眠鎮静剤として開発された薬剤です。四肢や耳などに障害を持つ奇形児を生み出す副作用をもっており世界的に知られていますが、近年になりサリドマイドには難病である多発性骨髄腫などの血液がんに対して治療効果があることが判明し、再評価が進んでいます。我が国においても平成20年に上記のがんに対し、厳格な統制のもと、処方認可されるに至っています。副作用を大幅に軽減、もしくは無くしたサリドマイド類似薬・改良薬の開発は万人の望むところです。しかし主作用および副作用のメカニズムは全くわかっていませんでした。

東京工業大学半田宏教授がリーダーを務める私たちの研究グループは、サリドマイドが実際に結合し作用する標的タンパク質を明らかにすることで、その作用メカニズムを解明しようと考えました。

【研究の成果】

私たちは最近、薬剤結合因子をワンステップ精製できるアフィニティ磁性ビーズ(図1)を独自に開発し、そのビーズを用いることでサリドマイド

催奇性の原因因子であるセレプロ

ン(cereblon)を単離・同定することに世界で初めて成功しました。体中に多くのタンパク質が存在する中で、この特殊なビーズはサリドマイド原因因子のみに吸着するしくみです。

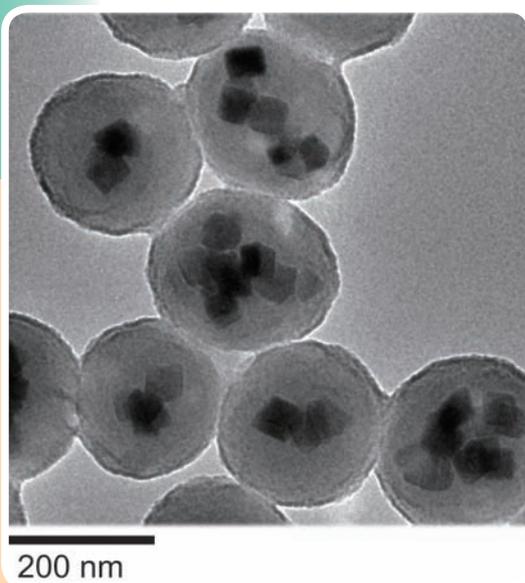
そしてセレブロンが四肢や耳の発生に必要な、タンパク質の分解に関わるユビキリンリガーゼとして機能し、サリドマイドがこの機能を抑えて催奇性を引き起こすことをゼブラフィッシュやニワトリを用いた動物実験で立証しました。更に、サリドマイド非結合型の変異セレブロンを導入した動物は催奇性が抑制されることも示しました(図2)。

【今後の展望】

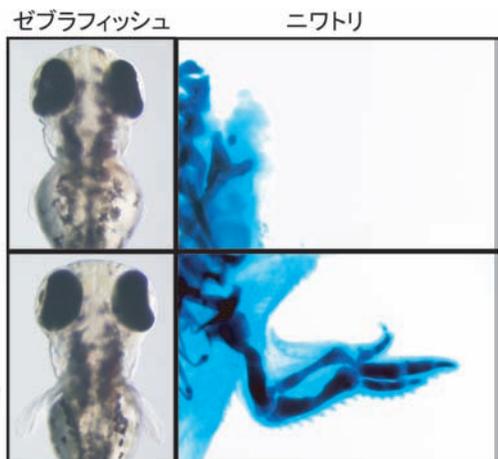
セレブロンがサリドマイド催奇性の原因因子であることが判明しましたが、主作用であるハンセン病や多発性骨髄腫の治療効果や催眠鎮静作用との関連は未解明です。今後、セレブロンがこれら作用にどう関わるのかを解明することで、セレブロンを標的にせず骨髄腫の治療効果も維持されるサリドマイド類似薬の開発に少しでも貢献できればと考えています。

【関連する科研費】

平成18-20年度 特別研究員奨励費「免疫制御剤サリドマイドに結合する因子群の細胞内における機能解析」



▲図1 アフィニティ磁性ビーズの電子顕微鏡写真



▲図2 サリドマイド非結合型の変異セレブロンの導入

(記事制作協力：科学コミュニケーター 水野 社)