

抗腫瘍性天然化合物 pladienolide の標的はスプライシング因子 SF3b である

風見 紗弥香

細胞を用いた表現型スクリーニングから得られた天然化合物の標的分子同定は、一般に困難なことが多い。しかしながら、その天然化合物が生物学的に特異な活性を有する場合、それらの標的分子同定が新薬の開発など非常に実りあるものとなる。注目すべき例が FK-506 結合タンパク質を阻害するタクロリムス（免疫抑制剤）、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害するトリコスタチンやトラポキシン、プロテアソームを阻害するラクタシスチンである。これらの研究では天然化合物の合成誘導体が結合タンパク質を見出すために用いられた。筆者らは pladienolide B および D をリード化合物として、抗腫瘍剤 E7107 を開発してきた。E7107 はヒト肺がん LC-6-JCK の異種移植モデルを用いた前臨床試験において長期間に渡る完全な腫瘍の寛解を起こしたことから、現在臨床試験に進んでいる。今回、pladienolide の標的タンパク質の同定を、数タイプのケミカルプローブを用いて行った報告があったので紹介する。

紹介論文 Splicing factor SF3b as a target of the antitumor natural product pladienolide. Kotake Y., Sagane K., Owa T., Mimori-Kiyosue Y., Shimizu H., Uesugi M., Ishihama Y., Iwata M. and Mizui Y. (Eisai Co., KAN research Institute, Keio University) *Nat. Chem. Biol.* (2007). **3**: 570-575

要旨 Pladienolide は天然由来の抗腫瘍性マクロライドであり、ヒト VEGF-プロモーターを用いたレポーター遺伝子発現解析により見出された。Pladienolide B および D は *in vitro*, *in vivo* の様々な解析において顕著な抗腫瘍活性やユニークな作用機構を示すにも関わらず、これらの標的タンパク質は不明であった。我々は ³H ラベル、蛍光標識、フォトアフィニティ/ビオチン (PB) 標識した pladienolide を用いて 140 kDa のタンパク質であるスプライシング因子 SF3b を結合タンパク質として同定した。GFP を融合した SF3b サブユニット 3 (SAP130) の免疫プロットにより PB 標識と SAP130 が直接相互作用していることを明らかにした。SF3b 複合体に対する pladienolide 誘導体の結合親和性はレポーター遺伝子発現および細胞増殖と強く相関していた。さらに、pladienolide B は *in vivo* において濃度依存的にスプライシングを阻害した。これらの結果は SF3b 複合体が pladienolide の標的タンパク質と薬理的に関連することを示し、このスプライシング因子が有望な抗腫瘍剤の標的であることを示唆している。

参考論文 Spliceostatin A targets SF3b and inhibits both splicing and nuclear retention of pre-mRNA. Kaida D., Motoyoshi H., Tashiro E., Nojima T., Hagiwara M., Ishigami K., Watanabe H., Kitahara T., Yoshida T., Nakajima H., Tani T., Horinouchi S. and Yoshida M. *Nat. Chem. Biol.* (2007). **3**: 576-583