

嚢胞性線維症治療の新たな道筋

二村友史

嚢胞性線維症 (cystic fibrosis) は米国で最もよく知られる遺伝性疾患の1つで、水分代謝の異常により主に呼吸器や消化器が障害され、最終的には死に至る。白人に高頻度で見られ (欧米白人では 2500 人に 1 人)、患者数は世界で 6 万人と言われている。既存の治療は気道粘液分解や抗生物質などの対症療法しか存在せず、根本的な治療法の確立が強く求められている。この疾患の実態は、塩素イオンチャネル CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) の遺伝子変異に起因する CFTR の細胞内輸送の異常である。筆者らは変異型 CFTR の細胞内輸送を正常化する物質を天然より探索し、latonduine を発見した。本研究は latonduine を治療薬リードとして、また PARP-3 を嚢胞性線維症の新たなドラッグターゲットとして提示したことに大きな意義があり、難病根治への新たな道標となることが期待できる。

紹介論文

Correction of F508del-CFTR Trafficking by the Sponge Alkaloid Latonduine Is Modulated by Interaction with PARP.

G. W. Carlile * et al (McGill Univ, Canada)

Chemistry & Biology, **19**: 1288-99 (2012)

要旨

嚢胞性線維症は塩素イオンチャネル CFTR の遺伝子変異によって発症する。最も頻度の高い変異は 508 番目のフェニルアラニンの欠損で、CFTR の折りたたみ異常や小胞体への残留を引き起こす。その結果、CFTR は細胞表面に輸送されず塩素イオンチャネルの機能が損なわれるため、消化器や呼吸器における水分代謝に異常をきたす。嚢胞性線維症の治療ストラテジーの一つとして考えられるのが CFTR の細胞内輸送を正常化する化合物の創製である。我々は海洋天然物からスクリーニングを行い、海綿由来アルカロイド latonduine 類が細胞レベル、*in vivo* レベルで目的の活性を有することを見出した。またビオチン化誘導体を作製して latonduine の結合タンパク質を探索し、PARP-3 が特異的な細胞内標的分子であることを明らかにした。以上より、latonduine は PARP-3 の機能を阻害することにより、F508del-CFTR の細胞内輸送を正常化することが示唆された。

参考論文

Correctors of protein trafficking defects identified by novel high-throughput screening assay

Q. W. Carlile et al. & D.Y. Thomas*

ChemBioChem, **8**: 1012-20 (2007)