

講演番号：2H07-16

質疑応答日時、会場：3月19日 13:30～ ミーティングルーム H

サリドマイド催奇性を担う CRL4^{CRBN} のネオ基質の同定

Identification of CRL4^{CRBN} neosubstrates involved in thalidomide teratogenicity

○朝妻 知子¹、伊藤 拓水¹、山口 雄輝²、半田 宏¹ (¹東医大医、²東工大生命)

○Tomoko ASATSUMA-OKUMURA¹, Takumi ITO¹, Yuki YAMAGUCHI², Hiroshi HANDA¹
(¹Tokyo Med. Univ., ²Tokyo Tech.)

サリドマイド(Thalidomide)は1950年代に鎮静剤として発売され、世界中で使用されたが、四肢形成や耳の異常といった深刻な催奇形性を有したため1960年代前半には市場から一度撤退された。他方で多発性骨髄腫などに対する優れた治療効果が判明したことから、近年になり厳格な統制の下、再認可されている。サリドマイドやその誘導体の標的因子は長年に渡り不明だったが、我々は2010年、サリドマイドの中核標的因子としてセレブロン(Cereblon, CRBN)を同定し、ゼブラフィッシュ胚などを用いてCRBNがサリドマイドによる催奇形性を司ることを明らかにした。この際にCRBNはCUL4-DDB1と複合体を構成し、E3ユビキチンリガーゼ複合体CRL4^{CRBN}の基質受容体として機能することも示した。その後、サリドマイドやその誘導体依存的なCRL4^{CRBN}の様々な基質(Ikarosなど)が複数の研究グループによって同定され、CRL4^{CRBN}は結合した化合物に依存して新たな基質(ネオ基質)を分解することが明らかとなってきた。これらネオ基質は抗多発性骨髄腫作用などサリドマイドおよび誘導体の主作用に関わることが示された一方で、副作用である催奇形成に関わる基質は未解明であった。

今回我々は、CRL4^{CRBN}のサリドマイド依存的な新規ネオ基質としてTP63(p63)遺伝子産物ΔNp63αおよびTAp63αを同定した。p63タンパク質はp53ファミリーに属し、複数の発生過程にて重要な役割を有する。ΔNp63αは四肢発生に必須であり、変異が生じるとヒトでは四肢の形態異常を生じる。またTAp63αは蝸牛管の発生や聴覚に重要な転写因子Atoh1の発現を制御する。本研究ではモデル動物としてゼブラフィッシュを用い、サリドマイド処理によりCRBNがΔNp63αとTAp63αのそれぞれを分解することで、胸ビレと耳胞の発生異常を引き起こすことを示した。本研究はネオ基質の実態を含めたサリドマイド催奇形性の分子基盤を生化学および発生学の2つのアプローチにより明らかにしており、その成果は催奇形性を軽減させた新たな薬剤開発に貢献できるものと期待している。

Thalidomide, now recognized as an effective anti-myeloma drug, is known for its serious teratogenicity. A direct target protein of thalidomide, CRBN is a substrate receptor of a CRL4 E3 ligase whose substrate specificity is altered by thalidomide and its analogs. Here we show p63 isoforms as thalidomide-dependent neosubstrates involved in its teratogenic activities. ΔNp63α and TAp63α are important for limb and cochlea development respectively. We demonstrate that thalidomide exerts its teratogenic effects by inducing the breakdown of ΔNp63α and TAp63α by using zebrafish model. Our results may contribute to development of new thalidomide analogs without teratogenic activity.

ubiquitin, thalidomide, PROTACs