

NOTCH 転写因子複合体の直接的な阻害

宮崎功

創薬分野では、一定のサイズを超える分子は細胞内に入り込めないと考えられてきた。しかし、ある工夫を施した合成ペプチドはこの考えを打ち破って見せただけでなく、[従来の方法では標的とならない] 生体分子も阻害できることが分かった。

紹介論文

Direct inhibition of the NOTCH transcription factor complex.

Moellering, R. E. *et al*, and Bradner J. E. (Chemical Biology Program, Broad Institute of Harvard and MIT) *Nature*, **462** 182-187 (2009).

要旨

NOTCH シグナルは受容体の細胞内領域が切り出されて転写制御因子の一部として機能することから、他のシグナル伝達システムよりもシンプルな形で、シグナルの活性化が核まで伝わる。この NOTCH シグナル系は細胞の分化、増殖を制御しているため、その異常は癌の形成に関わっていることが分かってきた。そのため、NOTCH シグナル系をターゲットとした阻害剤の探索が望まれてきたが、現在まで NOTCH シグナル系に特異的な阻害剤の報告はされていない。NOTCH シグナル系は核内で、細胞内領域が切り出された形の NOTCH^{ICN1}, MAML1, そして CSL の 3 タンパク質複合体が DNA に結合してそのターゲット遺伝子の発現を制御していることが知られている。彼らは、MAML1 が NOTCH^{ICN1} と CSL に結合する部分から、”stapled peptide (ホッチキスで留めた様なペプチド)” をデザインした。デザインされた SHAM1 と名付けられたペプチドは、細胞内で NOTCH シグナル系を抑制し遺伝子の発現を抑制すること、さらに白血病様マウスで抗腫瘍効果を示したことから *in vivo* で効果を示すことが明らかになった。本研究結果は、ペプチドの創薬シードとしての可能性を広げただけではなく、従来の方法では一部の成功例を除けば、創薬のターゲットとして難しいとされてきた核内転写因子のタンパク質-タンパク質相互作用を狙うことが出来るということを示した興味深い結果である。