

Skp2SCF ユビキチンリガーゼ阻害剤によるがん幹細胞の抑制

渡辺信元

SCF タイプのユビキチン E3 リガーゼは、酵素活性を有する Rbx1 とその足場及び基質認識部位となるサブユニット、Skp1(S), Cul1(C), F-box タンパク質(F)からなる複合体である。複合体では、基質認識サブユニットである F-box タンパク質によってユビキチン化の基質が決定されており、ユビキチン化制御は主に基質のリン酸化などの修飾によることが知られている。F-box タンパク質のひとつである Skp2 は、細胞周期を負に制御する p21, p27, p130 などにリン酸化に依存して認識・結合し、その結果 Skp2SCF がこれらのタンパク質をユビキチン化し、プロテアソーム依存の分解へと導く。がん細胞では Skp2 の過剰発現が起こっている例が多く知られ、これらの細胞では、細胞周期の負の制御が破綻して異常な増殖を起こしていると考えられている。従って、Skp2 はがん細胞増殖を抑制する有力な分子標的でありわれわれも Skp2 のリン酸化依存性結合を阻害する物質からのがん治療薬開発を進めている。今回、Skp2 と複合体の足場タンパク質である Cul1 を結合させるアダプタータンパク質 Skp1 の間の結合を阻害する分子が単離され、この物質を用いることで Skp2 が、がん細胞増殖のみならずがん幹細胞の維持にも関与しているという興味深い結果が報告された。新しい Skp2 阻害物質を開発していく上で非常に重要な報告として紹介する。

紹介論文

Pharmacological Inactivation of Skp2 SCF Ubiquitin Ligase Restricts Cancer Stem Cell Traits and Cancer Progression.

Chan, C.-H. et al and Lin, H.-K. (The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX 77030, USA)

Cell, 154, 556-568 (2013)

要旨

Skp2 E3 リガーゼは多くのヒトがんで過剰発現し、その細胞周期進行、細胞老化、代謝、がん進行、転移に重要な役割をもつ。本研究で、われわれは多数多様な化合物ライブラリーをハイスループット *in silico* スクリーニングすることで Skp2 特異的阻害剤を見出した。この Skp2 阻害剤は、他の SCF 複合体の活性は抑制せず、選択的に Skp2 E3 リガーゼ活性を抑制した。この阻害剤は、細胞生存抑制、AKT 依存解糖系、p53 非依存性の細胞老化誘導などに対して Skp2 の遺伝的抑制と同様な影響を示した。驚くべきことに、この遺伝的解析および化合物による解析によって、がん幹細胞の割合や自己複製能の正の制御に関して Skp2 の重要な作用が見出された。注目すべきことに、さまざまな動物モデル系で、Skp2 阻害剤は強い抗腫瘍性を示し、他の抗がん剤と協調してがん細胞の生存を抑制した。われわれの研究は、Skp2 ががん幹細胞とがん増殖を抑えるための有望な標的となることの薬学的証拠を提供したと言える。