

サリドマイド (thalidomide) : 1957年に旧西ドイツのグリュネンター社により鎮静剤として販売された薬剤である。1961年に妊婦が服用すると四肢や耳に催奇形性が生じることが判明し、市場からの撤退を余儀なくされたが、近年になりハンセン病や多発性骨髄腫といった難病に対してすぐれた治療効果があることが判明し、再評価が進んでいる。特に多発性骨髄腫においては、2008年に我が国において処方認可されている。サリドマイドの分子機構は長い間不明であったが、2010年になりサリドマイドが、四肢や耳の形成に必要なタンパク質であるセレブロンに結合し、その機能を阻害することにより催奇性を引き起こすことが判明した。鎮静作用、ハンセン病や多発性骨髄腫への治療効果といった主作用の機序は依然として未解明であり、今後の解析が待たれるところである。

(伊藤拓水 東工大・ソリューション研究機構)  
(半田 宏 東工大・生命理工学研究科)

モルフォリノアンチセンス法 (morpholino antisense) : モルフォリン環を持つ人工核酸モルフォリノアンチセンスオリゴ (MO) を用いて、特定の因子の発現をノックダウンする方法である。MOは標的 mRNA の 5'UTR から開始コドン周辺に結合することでタンパク質翻訳を抑制したり、エキソン・イントロンの境界領域に結合することでそのスプライシングを阻害したりする。MOは mRNA のみに結合されるようにデザインされており、従来のアンチセンス RNA の導入の際に起こるようなオフターゲット効果が大幅に軽減されている。MO 導入により得られる形質が本当に特異的かどうかは、MO 非結合性の標的 mRNA の共導入によりレスキュー効果がみられるかどうかなどにより検証される。ゼブラフィッシュやカエルなどを用いた発生学研究においてよく利用されるツールである。

(伊藤拓水 東工大・ソリューション研究機構)  
(半田 宏 東工大・生命理工学研究科)



抗炎症剤 E3330 (Anti-inflammatory drug E3330) : エーザイ株式会社が開発した抗炎症性作用を示す薬剤である。ベンゾキノロン骨格を有し、ヒト慢性肝炎のモデル動物に対して効果を示す。また、ヒト末梢血単球において LPS 刺激によって誘導される TNF- $\alpha$  遺伝子の発現を転写レベルで阻害する。そのため、E3330 の標的因子は NK- $\kappa$ B であると考えられたが、E3330 が NK- $\kappa$ B の選択的な阻害剤である一方、NK- $\kappa$ B に直接作用しないことが生化学的解析から明らかになったため、NK- $\kappa$ B 以外の標的因子の存在が示唆された。そこで、E3330 固定化ビーズを用いてヒト T 細胞由来の Jurkat 細胞の核抽出液からアフィニティ精製を試みたところ、レドックスタンパク質である Ref-1 が E3330 標的タンパク質として単離・同定された。

(伊藤拓水 東工大・ソリューション研究機構)  
(半田 宏 東工大・生命理工学研究科)

磁性微粒子 FG ビーズ (magnetic nanoparticle FG beads) : FG は Ferrite および Glycidyl methacrylate (GMA) の頭文字に由来する。磁性酸化鉄であるフェライトのナノ粒子をポリ GMA で被覆した、高性能アフィニティ精製用担体である。FG ビーズは水中のみならず有機溶媒中でも非常によく分散し、その最表面はポリ GMA のみで覆われているため、GMA に存在するエポキシドを足がかりに、多種多様な低分子薬剤をビーズ上に化学的に固定化できる。さらに、DNA などの核酸や抗体などのタンパク質といった生体高分子もビーズ上に固定化できる。これまでに、低分子薬剤が固定化された FG ビーズを用いたワンステップアフィニティ精製により、様々な細胞抽出液から薬剤標的タンパク質を選択的に単離・同定することに成功している。

(伊藤拓水 東工大・ソリューション研究機構)  
(半田 宏 東工大・生命理工学研究科)