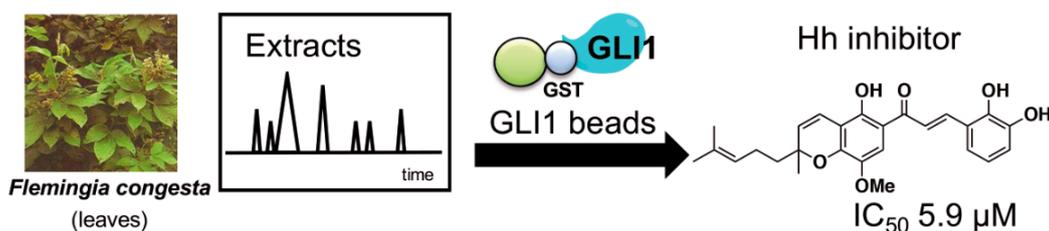


【目的】 生体の健常状態か疾病状態かは、生命の鍵となるシグナル伝達が正常か異常かに作用される場合が多々ある。たとえば発生・分化で重要なシグナルがコンポーネントの変異等によりひとたび異常亢進するとがんにつながる。本研究では生死のバランスを保っている重要シグナル（ヘッジホッグ (Hh) シグナル、Notch-Hes シグナル、ウィント (Wnt) シグナル等、以下、生死の天秤シグナルと呼ぶ）を標的とし、その効果的モジュレーターを研究室独自の植物、放線菌エキストラライブラリーおよび千葉化合物ライブラリーから見いだすことを目的とする。手法としては、我々が近年構築し提唱してきた「タンパク質ビーズ」を用いる「標的タンパク質指向型単離法」および独自に構築した細胞レポーターアッセイを用いる。得られた化合物の細胞に及ぼす影響を精査し、新規な医薬リード候補を創出することを目的とする。

【方法】 「標的タンパク質指向型単離法」は、「タンパク質ビーズ」を用いて天然素材のエキス（天然物の混合物）から標的タンパク質に結合する化合物を迅速に見いだす方法である。今回、我々は、生死の天秤シグナルの一つであるヘッジホッグ (Hh) シグナルの阻害剤を見いだすことを目的とし、その転写因子である glioma-associated oncogene (GLI1) を担持した GLI1 ビーズを用いて、GLI1 を直接的に阻害する天然物を探索した。

【結果】 GLI1 ビーズを用いる「標的タンパク質指向型単離法」を構築し、天然物エキスをスクリーニングしたところ、バングラデシュ植物 *Flemingia congesta* のエキスがヒットした。本エキスより、GLI1 に結合し、Hh シグナルを阻害するカルコン型天然物 5 種の単離に成功した。そのうち化合物 **2** は、Hh シグナルが異常亢進している種々がん細胞に対し、細胞毒性を示した。また化合物 **2** は GLI1 と DNA の複合体形成を阻害した。さらに化合物 **2** は、Hh シグナル関連タンパク質である B cell-specific Moloney murine leukemia virus insertion region 1 (BMI1) のタンパク質量を減少させ、肝がん細胞 (Huh 7) の「がん幹細胞性」を著しく減少させた。このように今回、GLI1 ビーズを用いる「標的タンパク質指向型単離法」により、「がん幹細胞性」を減少させる Hh 阻害剤を見いだすことに成功した。

標的タンパク質指向型天然物単離によるヘッジホッグシグナル阻害剤の探索

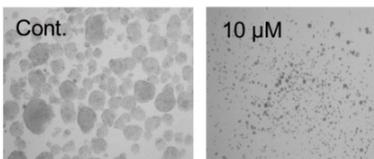


がん幹細胞

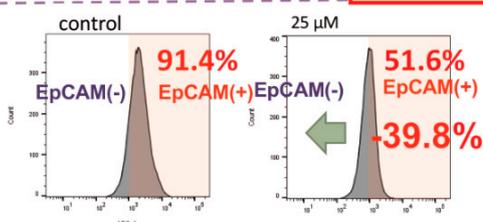


Huh7

sphere



がん幹細胞性の減少



がん幹細胞マーカーの減少

