

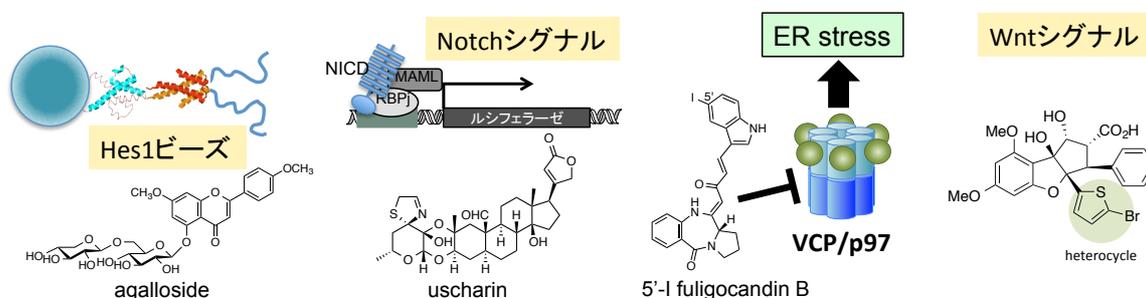
天然物を基盤とした生物活性分子の探索と創製

千葉大学大学院薬学研究院 荒井 緑

当研究室では、種々の生体内シグナル伝達に影響する天然物の単離や天然物様化合物の創製を行っている。亜熱帯植物エキスライブラリーや、土壌や海水から得た放線菌エキスライブラリー、さらに合成化合物群を研究室独自で保有している。近年、再生医療で期待される神経幹細胞について、我々は内在性の神経幹細胞および移植後の神経幹細胞の分化に着目し、分化活性化を助ける天然物や天然物基盤の化合物を探索・創製している。また、がんに関わる経路として、ヘッジホッグ(Hh)シグナル、ウィント(Wnt)シグナル、TRAILシグナル等を標的として細胞アッセイ系を構築し有用天然物や天然物基盤の化合物を探索している¹⁾。

神経幹細胞の分化を制御している basic helix-loop-helix(bHLH)型転写因子群は分化を促進する活性型と分化を抑制し未分化を維持させる抑制型因子に大別される。抑制型 bHLH 因子の一つ、hairy and enhancer of split 1 (Hes1)に着目し、Hes1 の阻害剤を得るべく Hes1 担持ビーズを用い、天然物エキスから Hes1 に結合する天然物の情報を得て単離をする、「標的タンパク質指向型天然物単離」により、神経幹細胞分化を促進する天然物 agalloside を得ている²⁾。また、Hes1 の発現を制御する Notch シグナル阻害剤に着目し、細胞アッセイにより uscharin を阻害剤として見だし神経幹細胞の分化活性化能を見いだした。

当研究室にて単離・構造決定された新規天然物 fuligocandin B は、tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)に耐性を有するヒト胃癌細胞(AGS細胞)に対し、TRAIL への感受性を上げ細胞死に導く作用を有しているが、そのメカニズムは不明であった。今回、強い活性を有する誘導体 5'-I fuligocandin B の AGS 細胞における標的タンパク質を同定し、そのメカニズム解明に取り組んだ。5'-I fuligocandin B のフォトアフィニティービオチンプローブを合成し、その標的が AAA (ATPases associated with diverse cellular activities) ATPase の一つである Valosin-containing protein (VCP/p97)であると明らかになった。VCP の主な役割にユビキチン化されたタンパク質をプロテアソームに運び分解を促進する役割がある。5'-I fuligocandin B による VCP の阻害により ER ストレスが発生し、TRAIL の受容体であるデスレセプター(DR5)が発現上昇し、TRAIL 耐性克服作用が発揮されたと推定している³⁾。その他、天然物ロカグラミド誘導体の合成と新規生物活性探索も行っており、ヘテロ環を有するロカグラミド誘導体を[3+2]光環化反応を用いて合成し、Wnt 阻害活性を見いだしている⁴⁾。



1) For reviews, see: Fuentes, R. G., Arai, M. A., Ishibashi, M., *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1622-1628; 荒井緑, "天然由来ヘッジホッグシグナル阻害剤の探索", *日本女性科学者の会学術誌*, **2015**, *15*, 20-27.

2) Arai, M. A.*; Ishikawa, N.; Tanaka, M.; Uemura, K.; Sugimitsu, N.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M.* *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1514-1520.

3) Arai, M. A.*; Taguchi, S.; Komatsuzaki, K.; Uchiyama, K.; Masuda, A.; Satoh, M.; Kado, S.; Ishibashi, M.* *ChemistryOPEN inpress*.

4) Arai, M. A.*; Kofuji, Y.; Tanaka, Y.; Yanase, N.; Yamaku, K.; Fuentes, R. G.; Karmakar, U. K.; Ishibashi, M.* *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 3061-3068.