

「標的タンパク質指向型天然物単離法」を用いる天然物の発見

千葉大学 大学院薬学研究院 准教授

荒井 緑

(お問い合わせ先) E-MAIL: midori_arai@chiba-u.jp



研究の背景

天然物とは、植物、微生物などの自然が生み出した化合物のことで、免疫抑制剤タクロリムスや抗寄生虫薬イベルメクチンなど、多くの有用な新薬に結びついています。しかしながら、薬に結びつく生物活性のある天然物を発見・精製し、その構造を解明するのは時間と労力がかかります。そこで、例えば、細胞の再生過程やがん化に関わるシグナル伝達を制御する天然物を効率的に得る方法が構築できれば、再生医療やがん治療において大変有用です。

研究の成果

この研究では、遺伝子転写を制御する「転写因子」を固体のビーズに固定（担持）し、天然物エキス（天然物の混合物）と混ぜ合わせ、転写因子に結合する天然物を効率的に見いだす方法「標的タンパク質指向型天然物単離法」を構築しました（図1）。この方法を用いて、以下の天然物を見いだしました（図2）。

神経幹細胞分化活性化剤：神経幹細胞の分化には、塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス転写因子群が関わっており、それらの中のHes1はニューロンへの分化を阻害しています。このHes1の阻害剤を探すため、Hes1ビーズを作成しました。バングラデシュの植物 *Aquilaria agallocha* の葉のエキスをHes1ビーズと混合し、Hes1に結合する天然物agallosideを見つめました。

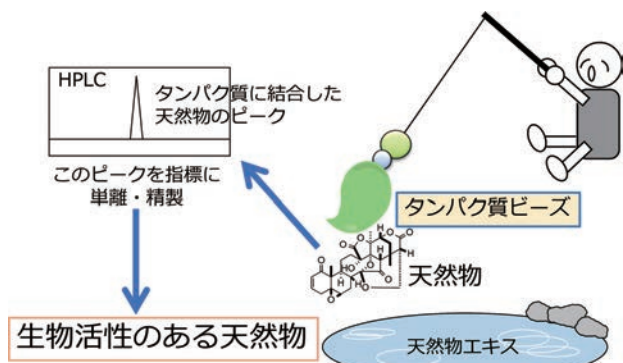


図1 標的タンパク質指向型天然物単離法。タンパク質ビーズと天然物エキスを混合する。タンパク質に結合する天然物を釣り上げて、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）で天然物の情報を得る。この情報を指標に生物活性のある天然物を、単離・精製する。

agallosideはHes1の働きを阻害し、神経幹細胞のニューロンへの分化を活性化しました。

がんを抑制する天然物：ヘッジホッグシグナル（ヘッジホッグタンパク質を中心としたシグナル伝達経路）は多くのがんで異常亢進しており、その阻害剤は、新規抗がん剤のシーズ（種）になります。そこで、このシグナルで働く転写因子GLI1の担持ビーズを作成し、GLI1に結合する天然物を探索し、バングラデシュの植物 *Flemingia congesta* の葉からGLI1に結合する天然物を5種単離しました。その中の一つ、5'-O-methyl-3-hydroxyflemingin Aはヘッジホッグシグナルを阻害することで、がん細胞毒性を示しました。さらに、この化合物は肝がん細胞株Huh7のがん幹細胞性を抑えることが判明しました。

今後の展望

タンパク質ビーズを用いることで、生物活性のある天然物を効率的に見いだすことが可能になりました。単離した天然物は標的としたタンパク質に結合するため、作用機序の解明も容易になります。今後、生物活性のある天然物を単離するためのひとつの手法になると期待しています。

関連する科研費

- 2011-2013年度 基盤研究 (B) 「天然物を基軸とする脳神経再生のためのケミカルバイオロジー研究」
- 2015-2017年度 基盤研究 (B) 「標的タンパク質指向型天然物単離による再生加速分子の創製研究」
- 2018-2020年度 基盤研究 (B) 「幹細胞制御を目指した天然物基盤生死の天秤シグナルモジュレーターの創成」

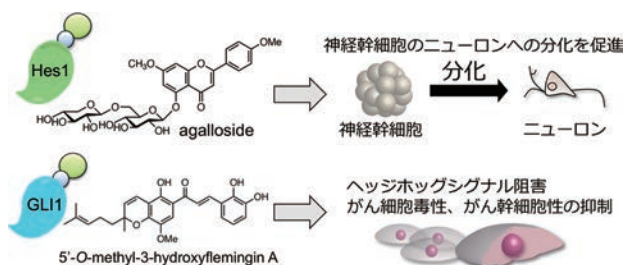


図2 標的タンパク質指向型天然物単離法で単離した天然物とその生物活性