

## 28TM-am02Q

真菌由来 lucilactaene 類による 骨形成因子シグナル阻害作用

○井上 裕葉<sup>1</sup>, 山崎 寛之<sup>1</sup>, 大手 聡<sup>2</sup>, 山室 大介<sup>1</sup>, 片桐 岳信<sup>2</sup>, 供田 洋<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>北里大院薬, <sup>2</sup>埼玉医大ゲノム研)

【背景・目的】進行性骨化性繊維異形成症 (FOP) は、骨格筋における異所性骨化を特徴とする難病指定疾患であり、治療薬の開発が求められている。近年、骨形成因子 (BMP) シグナルの過剰伝達が FOP の発症を誘引することが明らかになったことから<sup>1)</sup>、本研究では BMP シグナル阻害物質の探索を微生物資源より行った。その過程において、真菌 B88 株の代謝産物中より目的の活性を有する 2 成分の既知物質を単離した。本大会では、その培養、活性成分の単離精製、構造および BMP シグナル阻害活性について報告する。

【方法】マウス筋芽細胞 (C2C12) は BMP シグナルで骨芽細胞へ分化する。そこで、骨芽細胞分化マーカーであるアルカリフォスファターゼ活性と、ID1-ルシフェラーゼのレポーターアッセイを指標に BMP シグナルを評価した。

【結果・考察】培養物 (0.5kg) より溶媒抽出、ODS カラムクロマトグラフィーおよび HPLC により活性成分 A(3.4mg) および B(8.0mg) を単離し、各種機器分析の結果、細胞周期阻害剤として報告されている lucilactaene<sup>2)</sup> および hydroxy lucilactaene<sup>3)</sup> と同定した。両成分は C2C12 細胞の骨芽細胞への分化を濃度依存的 (0~30  $\mu$ M) に阻害し、その濃度範囲で細胞毒性は示さなかった。また、レポーターアッセイにおいても同様の濃度範囲で阻害活性が確認されたことから、本化合物類は BMP シグナル経路を阻害することで骨分化への阻害を示すことが示唆された。Lucilactaene 類が本活性を示すことは初めての知見であり、FOP 治療薬開発への進展が期待される。

1) Shore EM. *et al.*, *Nat. Genet.*, **38**, 525-8 (2006)

2) Kakeya H. *et al.*, *J. Antibiot.*, **54**, 850-3 (2001)

3) Bashyal BP. *et al.*, *Nat. Prod. Commun.*, **2**, 547-50 (2007)