

# 28L-am06

*Ricinus communis* などからの Wnt シグナルに作用する天然物の探索

○大石 健介<sup>1</sup>, 當銘 一文<sup>1</sup>, 荒井 緑<sup>1</sup>, 溝口 貴正<sup>1</sup>, 伊藤 素行<sup>1</sup>, Sadhu SAMIR K<sup>2</sup>, Ahmed FIROJ<sup>3</sup>, 小谷野 喬<sup>4</sup>, Kowithayakorn THAWORN<sup>5</sup>, 石橋 正己<sup>1</sup> (<sup>1</sup>千葉大院薬, <sup>2</sup>クルナ大薬, <sup>3</sup>ダッカ大薬, <sup>4</sup>テムコ, <sup>5</sup>コンケン大)

【目的】 Wnt シグナル伝達経路は体軸形成から種々の組織・器官の形成に至るまで多彩な役割を担っている。一方で Wnt シグナルの異常は骨粗鬆症, アルツハイマー病, 大腸がん, 糖尿病などの様々な疾患に関与している。したがって, Wnt シグナルは医薬品の標的として有用であると考えられる。そこで, 本研究ではこの経路に関与する TCF/ $\beta$ -catenin の転写を活性化, あるいは阻害する天然物の発見を目指して, 当研究室の植物エキストラライブラリーを対象としてスクリーニングを行った。

【方法・結果】スクリーニングは TCF/LEF 結合部位をもつルシフェラーゼレポータープラスミド (SuperTOPflash) を安定的に導入した細胞 (STF/293 細胞) を用いて, 試料添加時のルシフェラーゼ活性 (TOPFlash) を測定することにより TCF/ $\beta$ -catenin 転写活性の増減を評価した。このアッセイ系を用いて, 当研究室保有の植物エキストラライブラリーについてスクリーニングを行ったところ, TCF/ $\beta$ -catenin 転写活性の増加が認められたバングラデシュ産植物 *Ricinus communis* (トウダイグサ科) の成分探索を行い, 化合物 4 種を単離した。そのうち 2 種に TCF/ $\beta$ -catenin 転写活性の増加が認められた。また, 活性が認められた **1** について Wnt シグナル活性化作用の解析を行ったところ, 転写活性化因子である  $\beta$ -catenin の増加が認められた。さらに, **1** についてはゼブラフィッシュにおける Wnt シグナルへの影響を検討中である。また, TCF/ $\beta$ -catenin 転写活性の減少が認められたタイ産植物 *Eurycoma longifolia* (ニガキ科) より成分探索を行い, TOPFlash の減少を示す, 化合物 3 種を単離した。

