

28R-am01S

ヒストン修飾に関わるポリコム構成分子 BMI1 を標的とした天然物の探索
○金田 結¹, 石川 直樹¹, 當銘 一文¹, 荒井 緑¹, 小谷野 喬²,
Thaworn KOWITHAYAKORN³, 石橋 正己¹ (¹千葉大院薬, ²テムコ, ³コンケン大)

【目的】BMI1 (B cell-specific Moloney leukemia virus integration site 1) は、ヒストン修飾を行うポリコム複合体 PRC1 (polycomb repressive complex 1) の構成因子である。BMI1 はがん幹細胞に過剰発現することでその維持に寄与しているとされ、BMI1 の発現を抑制することのできる化合物は新たながん治療薬として期待される¹⁾。我々は天然物から BMI1 の阻害剤を探索すべく、本研究に着手した。

【方法・結果】BMI1 の発現レベルをハイスループットに評価するレポーターアッセイ系を構築した。すなわち BMI1 プロモーター配列を有するレポータープラスミドを作製して HEK293T 細胞に安定導入し、アッセイに用いる細胞を得た。細胞の有用性を確認した後、細胞数やサンプル作用時間などの各種条件を検討し、アッセイプロトコルを決定した。

本アッセイ系を用いたスクリーニングを行い、天然由来化合物 7 種と植物エキス 10 種に BMI1 プロモーター阻害活性を見出した。そのうちキョウチクトウ科植物 *Beaumontia murtonii* のエキスを分画し、カルデノリド類化合物 **1** (IC₅₀ = 93.3 nM) など数種の活性化合物を得た。

1 はヒト結腸腺がん細胞 HCT116 に対して毒性を示し、この細胞内で BMI1 タンパク質を減少させた。

1) Siddique, H. R. *et al.*
Cancer Stem Cell, 2012

