

25Q-pm08S

Hippo シグナル伝達系に関する転写共役因子 TAZ 活性促進分子の構造活性相関

○アニ瓦尔 デリホマル¹, 伊藤 茂¹, 湯浅 磨里¹, 小高 愛未², 中川 健太郎², 畑 裕², 影近 弘之¹ (¹東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, ²東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科)

【目的】ショウジョウバエの癌抑制シグナルとして見つかった Hippo シグナル伝達系は、細胞の密度や細胞の接着状態に応じて活性化し、下流の転写共役因子 YAP と TAZ のリン酸化の調節を介して細胞の数を規定して、器官の大きさの制御や発癌の抑制を制御する。その後、人を含む哺乳類でも Hippo シグナル伝達系は保存されている。TAZ は活性が異常に亢進するとがんの悪性化を招くが、生理的には、間葉組織幹細胞の骨細胞や筋細胞の分

化を促進し、脂肪細胞の分化を抑制する。そのため、TAZ の機能を活性化する分子は、様々な疾患の治療薬になりえることが期待できる。新規 TAZ 活性化剤の探索を目的に本学医療機能分子開発室が所有する化合物ライブラリー中の 18458 種の化合物を用いて 3 段階のスクリーニングを行い、ヒット化合物として IBS008738 を得た。

本研究では、化合物 IBS008738 をリード化合物として構造展開を行い、より強い TAZ 活性化能を有する誘導体の創製を目指した。

【結果】活性向上を目指して IBS008738 の構造修飾を行い、構造活性相関を調べたところ、4 位の

アミノ基が活性発現に重要であることが示され、また、イミダゾール環の 1 位にビフェニル基を導入した化合物に高い TAZ 活性化能があることがわかった。

