

22O-pm18S

Streptomyces sp. IFM11958 などからの BMI1 プロモーター阻害剤の探索
○横山 夕将¹, 荒井 緑¹, 原 康雅¹, 石橋 正己¹ (¹千葉大院薬)

【目的】 Polycomb repressive complex 1 (PRC1) はヒストンのモノユビキチン化を行い、標的遺伝子の発現抑制を行っている。その中心的構成因子の一つが B cell Moloney murine leukemia virus insertion region 1 (BMI1) である。BMI1 は、がん幹細胞において過剰発現しており、がん抑制遺伝子の発現抑制を行うことでがんの維持に寄与していることが知られている。本研究では、放線菌の二次代謝産物から、BMI1 プロモーターの阻害活性をもつ天然物の探索を行った。

【方法】 BMI1 遺伝子のプロモーター配列の下流部分にルシフェラーゼ遺伝子を組み込んだプラスミドを安定導入したヒト胎児腎上皮細胞 (HEK293T) を用いた。BMI1 プロモーター活性はルシフェラーゼによる発光反応を用いて評価した。

【結果】 当研究室保有の放線菌培養エキストラライブラリーに対してスクリーニングを行い、92 株のうち 4 株に阻害活性を見出した。中でも強い阻害活性を示した、*Streptomyces* sp. IFM11958 株を培養した。

本菌株の EtOAc 抽出物について分画を行い、活性化合物 **1**、**2** (IC₅₀ **1**: 30.0 nM、**2**: 447.2 nM) を含む 6 種の化合物を単離・構造決定した。Western blotting の結果、化合物 **1** は c-Myc を減少させることで、BMI1 の転写を抑制していることが分かった。また、がん幹細胞が形成するスフェア (細胞塊) は、**1** の濃度依存的に減少した。

