

---

# mRNA スプライシング阻害を通して抗ガン活性を示す 食品化合物の構造活性相関と探索

京都大学大学院生命科学研究科・准教授 増田 誠司

---

## ■ 目的

超高齢社会を迎えた現在、日本人の3人に1人はガンによって死亡している。ガンは初期に発見できれば治療できるが、進行した場合には効果的な治療法のない場合も少なくない。したがってガンの治療に関して新たな視点として予防の観点からの研究が必要となっている。

近年、抗ガン剤の創薬ターゲットとして mRNA のスプライシング過程が注目されている。実際に、スプライシング阻害剤の H3B-8800 はガン細胞の増殖を強く抑制することがわかり、骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病、慢性骨髄単球性白血病患者に対して臨床試験も進められている。そこで申請者は、mRNA の成熟過程を標的とした探索系を構築し、食品成分より mRNA のスプライシング過程を調節する化合物の探索を開始した。食品成分より活性成分を探索したところ、大豆中に mRNA スプライシング阻害活性を見出した。その後、活性がフラボノイドにあることを見出した。そこで構造活性相関を用いて強い活性をもつ化合物を迅速に同定することが可能と考えた。本研究は、スプライシングを阻害する食品由来化合物の構造活性相関の解析を実施する。

## ■ 方法

mRNA スプライシング阻害活性を持つ食品成分としてフラボン類を対象に解析することとした。そこで、様々な構造をもつフラボン類を用いて活性の評価を行うこととし、化合物の mRNA スプライシング阻害活性を RNA-FISH により測定した。具体的には U2OS 細胞に化合物を添加して 24 時間後の mRNA 局在について、オリゴ dT プローブを用いた蛍光イメージング解析により mRNA スプライシングが阻害されると mRNA は細胞核に局在することを利用して評価した。これにより強い活性を示す基盤構造を推定した。

## ■ 結果および考察

26 種類のフラボンについて解析を行ったところ、それぞれの化合物の持つ mRNA スプライシング阻害活性は異なっていた。そのうちアピゲニンとルテオリンは強い活性をもっていた。加えてクリシンもこれら 2 つに次ぐ活性を持っていた。一方、その他の化合物の活性は弱いか、活性はほとんどなかった。またアピゲニン・ルテオリン・クリシンは構造的によく似ていた。

## ■ 結語

上記の結果から、mRNA スプライシング阻害活性を発揮するためにフラボノイドの特定の構造が重要であると考えられた。また強い活性を持つ化合物を多く含む食品を積極的に摂取することで mRNA スプライシング阻害を介して細胞増殖を抑制できるかについて解析が重要と考えられる。