

# 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による迅速探索

近畿大学農学部・教授 増田 誠司

## ■ 目的

食品の機能性研究は、年々盛んになっている。その成果として特定保健用食品(トクホ)や機能性表示食品として定着している。このように超高齢社会を迎えた日本では食品成分に高い機能性が求められている。ただ従来の食品の機能性研究は、活性化化合物を個別の解析で単離精製して評価する時間のかかる手法が主流であり、迅速な解析手法の開発が望まれている。

超高齢社会を迎えた現在、日本人の2人に1人はガンを経験し、3人に1人はガンによって死亡している。ガンは初期に発見されれば比較的 safely に治療できるため、予防という観点からの研究は大変有益となる。ガン細胞の一部ではスプライシング因子に変異がみられ、スプライシング阻害剤に対して高い感受性を示す。これにより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。そこで、幅広い強度の活性に対する評価系を構築し、食品抽出物よりアピゲニンとルテオリンに mRNA スプライシング阻害活性があること、さらにガン細胞に選択性が高いことを見出した。他にも食品から複数の mRNA スプライシング阻害活性を持つ化合物を単離した。これにより臨床試験が進められている H3B-8800 のような強い活性は期待できない一方、中程度の活性を持つ成分を日常的に摂取する食品は豊富に含むことを示した。

本研究は、既知の食品成分由来活性化化合物をリード化合物とし、活性発現に必要な構造を *in silico* 解析により推定し、実際の活性評価とを繰り返す手法により、活性の強弱と構造に関する情報を幅広く収集する探索方法の開発を試みる。加えて、活性化化合物の構造活性相関から活性発現に必要な基本構造を抽出し、その類縁体を評価することで、迅速に活性化化合物を探索する系を開発することを目的とした。

## ■ 方法

活性の評価は、オリゴ dT をプローブとした RNA-FISH により細胞内 mRNA 局在を観察した。mRNA スプライシング阻害活性を持つ食品成分の例として環構造を持つ化合物を対象に解析することとした。そこで、様々な環構造をもつ化合物を用いて活性の評価を行うこととした。なお mRNA スプライシングが阻害されると核に mRNA が蓄積することを利用して、RNA-FISH により化合物の mRNA スプライシング阻害活性を測定した。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評価した。

## ■ 結果および考察

環構造を持つ化合物について活性を測定した。その結果、カテコール環構造を持つ化合物は程度の差はあるものの、活性が存在していた。また化合物の構造によって活性の強弱が観察された。

## ■ 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、特定の構造が活性の発現に重要な構造であると考えられた。また今後は化合物としてより強い活性を持つために必要な構造についてさらに解析を進める必要性がでた。