

Title	天然物を基盤とするNotchシグナル阻害剤の創成：神経再生とがん抑制
Sub Title	Development of Notch signal inhibitors for regenerative medicines and anti-cancer drugs.
Author	荒井, 緑(Arai, Midori A.)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2021
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2020.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>Notchシグナルは発生・分化に重要なシグナルであるが、ひとたび異常亢進するとがんの発生と増悪に関わる。そのためNotchシグナル阻害剤は新規抗がん剤の種となり得る。当研究室保有天然物ライブラリー、理化学研究所及び産総研化合物ライブラリーについて、独自に構築したルシフェラーゼによる細胞アッセイによってNotchシグナル阻害活性のスクリーニングを行った。この結果、理化学研究所、産総研ライブラリーからはめぼしい阻害剤は得られなかったが、天然物ライブラリーから当研究室にて単離されたaciculatin等を高活性なNotchシグナル阻害剤として見いだした。前者のライブラリーは合成化合物であるため、この結果は天然物がいかに生物活性を有する確率が高いかを示している。Aciculatinは当研究室においてタイ産Themeda arguensの全草より単離された天然物であり、Notchシグナルに対し濃度依存的に阻害活性を示した (IC50 14.5 uM)。またNotchシグナルが異常亢進している白血病細胞HPB-ALLに対し顕著な細胞毒性 (IC50 5.2 uM) を示し、正常細胞であるヒト胎児腎細胞 (HEK293) への毒性 (IC50 18.9 uM) との差も得られた。Western blotでNotch関連のタンパク質の発現を確認したところ、Notchの標的である転写因子hairy and enhancer of split 1 (Hes1)を減少させた。また大変興味深いことにaciculatinは、申請者が開発したNotch intracellular domain (NICD)ビーズを用いたアッセイでNICDビーズに結合することが明らかとなった。このことより、aciculatinはNotchシグナルの最下流であるNICD/MAML/RBP-Jの複合体形成を阻害する可能性がある。この複合体阻害剤は現在のところ世界で3例しかなく、新たな複合体阻害剤として大いに期待される。現在、計算科学を用いてaciculatin誘導体とNICDのドッキングシミュレーションを行っている。さらに高活性な化合物をデザインし、合成化学にて合成する予定である。</p> <p>Although Notch signal is important for development and differentiation, aberrant activation of this signal leads development of cancers. Therefore, Notch signal inhibitors would be candidates for new cancer drugs. Synthetic compounds library and natural products library were screened by Notch signal inhibitory activity with our original cell-based luciferase assay system. Several compounds including aciculatin were found as inhibitors from natural products library. This result indicated that natural products tend to give bioactive compounds. Aciculatin is flavonoid isolated from Thailand plant Themeda arguens by our group. Aciculatin showed Notch inhibitory activity with IC50 14.5 uM. Also, aciculatin showed cytotoxicity against human T-ALL cell line HPB-ALL with IC50 5.2 uM, whereas it does not affect much on human embryonic kidney cells 293 (HEK293). Western blot analysis revealed that aciculatin reduced hairy and enhancer of split 1 (Hes1) which is one of the target protein of Notch signal. Interestingly, it was revealed that aciculatin can bind on Notch intracellular domain (NICD) by our original NICD beads assay. There is a possibility that aciculatin disrupts the complex of NICD, MAML and RPB-J. Because only three complex inhibitors have been reported, aciculatin has a great potential as a new type of Notch inhibitor. Docking simulation study of aciculatin derivatives and NICD is on going. We have a plan of synthesis of result compounds of the simulation.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2020000008-20200194

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	理工学部	職名	教授	補助額	1,000 (特A)千円
	氏名	荒井 緑	氏名 (英語)	Midori A. Arai		
研究課題 (日本語)						
天然物を基盤とする Notch シグナル阻害剤の創成～神経再生とがん抑制～						
研究課題 (英訳)						
Development of Notch signal inhibitors for regenerative medicines and anti-cancer drugs.						
1. 研究成果実績の概要						
<p>Notch シグナルは発生・分化に重要なシグナルであるが、ひとたび異常亢進するとがんの発生と増悪に関わる。そのため Notch シグナル阻害剤は新規抗がん剤の種となり得る。当研究室保有天然物ライブラリー、理化学研究所及び産総研化合物ライブラリーについて、独自に構築したルシフェラーゼによる細胞アッセイによって Notch シグナル阻害活性のスクリーニングを行った。この結果、理化学研究所、産総研ライブラリーからはめばしい阻害剤は得られなかったが、天然物ライブラリーから当研究室にて単離された aciculatin 等を高活性な Notch シグナル阻害剤として見いだした。前者のライブラリーは合成化合物であるため、この結果は天然物がいかに生物活性を有する確率が高いかを示している。Aciculatin は当研究室においてタイ産 <i>Themeda arguens</i> の全草より単離された天然物であり、Notch シグナルに対し濃度依存的に阻害活性を示した (IC50 14.5 μM)。また Notch シグナルが異常亢進している白血病細胞 HPB-ALL に対し顕著な細胞毒性 (IC50 5.2 μM) を示し、正常細胞であるヒト胎児腎細胞 (HEK293) への毒性 (IC50 18.9 μM) との差も得られた。Western blot で Notch 関連のタンパク質の発現を確認したところ、Notch の標的である転写因子 hairy and enhancer of split 1 (Hes1) を減少させた。また大変興味深いことに aciculatin は、申請者が開発した Notch intracellular domain (NICD) ビーズを用いたアッセイで NICD ビーズに結合することが明らかとなった。このことより、aciculatin は Notch シグナルの最下流である NICD/MAML/RBP-J の複合体形成を阻害する可能性がある。この複合体阻害剤は現在のところ世界で 3 例しかなく、新たな複合体阻害剤として大いに期待される。現在、計算科学を用いて aciculatin 誘導体と NICD のドッキングシミュレーションを行っている。さらに高活性な化合物をデザインし、合成化学にて合成する予定である。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Although Notch signal is important for development and differentiation, aberrant activation of this signal leads development of cancers. Therefore, Notch signal inhibitors would be candidates for new cancer drugs. Synthetic compounds library and natural products library were screened by Notch signal inhibitory activity with our original cell-based luciferase assay system. Several compounds including aciculatin were found as inhibitors from natural products library. This result indicated that natural products tend to give bioactive compounds. Aciculatin is flavonoid isolated from Thailand plant <i>Themeda arguens</i> by our group. Aciculatin showed Notch inhibitory activity with IC50 14.5 μM. Also, aciculatin showed cytotoxicity against human T-ALL cell line HPB-ALL with IC50 5.2 μM, whereas it does not affect much on human embryonic kidney cells 293 (HEK293). Western blot analysis revealed that aciculatin reduced hairy and enhancer of split 1 (Hes1) which is one of the target protein of Notch signal. Interestingly, it was revealed that aciculatin can bind on Notch intracellular domain (NICD) by our original NICD beads assay. There is a possibility that aciculatin disrupts the complex of NICD, MAML and RPB-J. Because only three complex inhibitors have been reported, aciculatin has a great potential as a new type of Notch inhibitor. Docking simulation study of aciculatin derivatives and NICD is on going. We have a plan of synthesis of result compounds of the simulation.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Arai, M. A.; Ebihara, I.; Makita, Y.; Hara, Y.; Yaguchi, T.; Ishibashi, M.	Isolation of Nocobactin NAs as Notch Signal Inhibitors from <i>Nocardia farcinica</i> , a possibility of invasive evolution	J. Antibiot.	2021, 74, 255-259.			
Tsuchiya, A.; Makita, Y.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Ishibashi, M.; Arai, M. A.	Isolation and evaluation of cardenolides from <i>Lansium domesticum</i> as Notch inhibitors	J. Nat. Med.	2020, 74, 758-766.			
Arai, M. A.	Target Protein-Oriented Isolations for Bioactive Natural Products	Chem. Pharm. Bull.	in press			
M. A. Arai and M. Ishibashi	Target protein-oriented natural products isolation methods	Comprehensive Natural Products Chemistry III, Chemistry & Biology, Liu, H.- W.; Begley T. P. (Editors-in-Chief); Saito, K. (Vol. Ed.); Elsevier: Oxford	2020, Vol. 7, Chapter 22, 457-474			