

Porcupine と Axin を標的とした新たな Wnt アンタゴニスト

川谷 誠

Wnt は生物種に広く分布する分泌性糖タンパク質であり、発生初期における体節・体軸形成や器官形成、出生後の細胞の増殖、分化を制御する。その制御破綻はさまざまなヒト疾患に関与しており、特に癌では Wnt シグナル経路にかかわる因子の多くに遺伝子変異が観察される。例えば、大腸癌のおよそ 90%に Wnt シグナルを負に調節する APC の機能欠損変異が見出されている。このような変異は、主として β -カテニンの蓄積と TCF の転写活性亢進を引き起こし発癌へと導く。しかし現在までのところ、Wnt シグナル経路をターゲットとした薬剤の研究はあまり進んでおらず、これまで β -カテニンと TCF の結合阻害剤がいくつか報告されている程度である。今回、セルベーススクリーニングにより Wnt の細胞外分泌に不可欠な Porcupine と、Wnt シグナル伝達にかかわる Axin をそれぞれ標的とした小分子化合物が同定された論文が発表されたので紹介する。

紹介論文

Small molecule-mediated disruption of Wnt-dependent signaling in tissue regeneration and cancer.

Chen, B. et al., and Lum, L. (University of Texas Southwestern Medical Center, USA)

Nature Chemical Biology, **5**, 100-107 (2009)

要旨

器官形成や癌化に深くかかわる Wnt シグナルを標的とした小分子化合物の探索が精力的に行われている。我々は合成化合物ライブラリーを用いたスクリーニングにより、Wnt シグナルに対して作用機構が異なる 2 種類の小分子化合物群を同定した。一つは Wnt タンパク質の分泌に不可欠な膜結合型アシルトランスフェラーゼである Porcupine の活性を阻害し、もう一方は Wnt/ β -カテニンシグナル経路の抑制因子である Axin の安定化を誘導した。これらの小分子を用いて、我々は生体組織における Wnt シグナルや幹細胞機能を解析するための化学遺伝学的アプローチを確立し、*in vivo*において Wnt/ β -カテニンシグナル経路の一過的かつ可逆的な抑制を可能にした。また、癌細胞の増殖を標的とした作用機序に基づくアプローチを確立した。今回の成果は、今後の Wnt シグナルに対する化学遺伝学研究や創薬に大きく貢献するものである。

参考論文

Clevers, H. Wnt/ β -catenin signaling in development and disease. *Cell*, **127**, 469-480 (2006)

Barker, N., & Clevers, H. Mining the Wnt pathway for cancer therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **5**, 997-1014 (2006)