

## Casein kinase 1 $\alpha$ を活性化させる小分子化合物による Wnt シグナルの阻害

河村達郎

Wnt シグナルは組織の再生や幹細胞の自己複製などの生理機能を制御する様々な生物種で保存されたシグナル伝達経路である。Wnt シグナルの異常はがんなど種々の疾患の原因となっており、Wnt シグナルを調節する化合物の開発は生命現象の理解(バイオプローブ)、創薬の 2 つの観点から重要である。本論文で、著者らは独自のスクリーニング系を用いることにより Wnt シグナルの強い阻害剤(駆虫薬 pyrvinium)を見出し、さらにこの化合物が casein kinase 1 $\alpha$ の活性化という新しい作用機序により Wnt シグナルを阻害することを示した。この生理活性物質の探索から作用機序の解明までの一連の研究が興味深かったため、本日紹介する。

### 紹介論文

“Small-molecule inhibition of Wnt signaling through activation of casein kinase 1 $\alpha$ .”,

Curtis A Thorne, et al, & Ethan Lee (Vanderbilt University)

*Nat. Chem. Biol.* **6**, 829-836 (2010)

### 要旨

Wnt/ $\beta$ -catenin シグナルは後生動物の発生、幹細胞の維持、ヒトの疾患において重要である。著者らは Axin を安定化し、かつ  $\beta$ -catenin のターンオーバーを促進する(すなわち Wnt シグナルを阻害する)化合物を *Xenopus laevis* の卵抽出液を用いてスクリーニングした結果、FDA 承認薬である pyrvinium に強力な活性を見出した ( $EC_{50} < 10$  nM)。著者らは、pyrvinium が *in vitro* で全ての casein kinase 1 (CK1) ファミリーメンバーに nM オーダーの濃度で結合し、その中の casein kinase 1 $\alpha$  (CK1 $\alpha$ ) のキナーゼ活性のみを選択的に高めることを見出した。Pyrvinium による Wnt シグナルの阻害効果は、CK1 $\alpha$  のノックダウンにより抑制された。さらに、Axin や  $\beta$ -catenin の安定性を制御するだけでなく、pyrvinium は Wnt シグナル下流の転写制御複合体の構成因子である Pygopus の分解も促進した。Adenomatous polyposis coli (APC) 遺伝子または  $\beta$ -catenin 遺伝子に変異を有する大腸がん細胞に pyrvinium を処理すると、Wnt シグナルおよび細胞増殖が阻害された。本研究により著者らは、CK1 $\alpha$  のアロステリックな活性化が Wnt シグナルを阻害する機構を示し、さらに CK1 $\alpha$  の活性化が Wnt シグナルを標的とした新たな疾患治療の戦略となることを示した。

### 参考論文

Klaus, A. & Birchmeier, W. Wnt signalling and its impact on development and cancer.

*Nat. Rev. Cancer* **8**, 387–398 (2008)