

## Tcf/ $\beta$ -catenin 複合体形成の阻害物質の探索

照屋貴之

結腸直腸における癌治療は、外科的切除による治療が行われているがそれは稀なケースであり、進行した病変においては、副作用の限界まで古典的な（細胞毒性の）抗癌剤に頼るのが現状である。他の癌でも報告されているが、特に結腸直腸癌や大腸癌では Wnt ligands, APC-axin complex,  $\beta$ -catenin を介した Wnt signal と呼ばれる経路の崩壊が数多く報告されており、この経路に関わるタンパク質が適切に機能していないことが細胞の異常増殖に関与していることが示唆されている。本雑誌会は、Wnt signal の下流で直接転写の活性化に関わっている Tcf/ $\beta$ -catenin 複合体を阻害する低分子化合物を探索し、抗癌剤としての応用を試みる論文を紹介する。

### 紹介論文

#### Small-molecule antagonists of the oncogenic Tcf/ $\beta$ -catenin protein complex

Maina Lepourcelet<sup>1,2</sup>, Ying-Nan P. Chen<sup>3</sup>, Dennis S. France<sup>3</sup>, Huisheng Wang<sup>3</sup>, Phillip Crews<sup>4</sup>, Frank Petersen<sup>3</sup>, Charles Bruseo<sup>3</sup>, Alexander W. Wood<sup>3</sup> and Ramesh A. Shivdasani<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departments of Medical Oncology and Cancer Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA 02115, USA

<sup>2</sup> Departments of Medicine, Brigham & Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA 02115, USA

<sup>3</sup> Department of Oncology, Novartis Institutes for BioMedical Research, Cambridge, MA 02139, USA

<sup>4</sup> Department of Chemistry and Biochemistry & Institute of Marine Sciences, University of California, Santa Cruz, Santa Cruz, CA 95064, USA

*Cancer Cell* (2004) 5 91-102

### 要旨

様々な種類の癌細胞において（特に結腸直腸の癌細胞において）、 $\beta$ -catenin による T cell factor (Tcf) 依存的な転写制御の異常活性化が多く見出されている。従って、このシグナル経路の崩壊は、癌治療における分子標的となり得る。筆者らは天然有機化合物ライブラリーから Tcf4 と  $\beta$ -catenin の結合を阻害する化合物を探索することを目的に、免疫酵素学的にタンパク質間相互作用を検出するハイスループットアッセイ系を構築した。そこから見出された幾つかの化合物は、in vitro assay で Tcf/ $\beta$ -catenin 複合体形成の阻害を示し、細胞内のレポーター遺伝子の活性化、c-myc あるいは cyclin D1 といった  $\beta$ -catenin 依存的な発現を抑制した。さらに細胞増殖や、*Xenopus* 胎芽の背側体軸形成の阻害も観察された。以上のデータは、これらの化合物が Tcf/ $\beta$ -catenin 複合体形成の阻害する低分子化合物であることを示している。