

ヘッジホッグに結合してそのシグナル伝達を阻害する小分子化合物

近藤恭光

ソニックヘッジホッグ(Shh)は、正常な胚発生に必須なタンパク質である。全長の Shh から活性型の 20 kDa の N 末端断片(ShhN)への自己切断が起こり、12 回膜貫通型受容体 Patched (Ptc1)に結合し、Ptc1 の Smoothened (Smo)に対する抑制効果を打ち消す。この脱抑制より、*Gli1* と *Ptch1* を含む標的遺伝子の転写を制御する Gli 転写因子を活性化する。これまでに GPCRs のファミリーに属する Smo の小分子モジュレーターは、細胞ベースの表現型スクリーニングにより見つかっている。Shh シグナル伝達の小分子モジュレーターの発見は、骨芽細胞腫(medulloblastoma)、基底細胞種(basal cell carcinoma)、膵臓癌(pancreatic cancer)、前立腺癌(prostate cancer)、発達障害(developmental disorders)に関係しているパスウェイの活性化を制御する手段を提供し、実際に Smo のアンタゴニスト GDC-0449、IPI-926 を用いた基底細胞種と前立腺癌に対するフェーズ 1 臨床試験が現在進行している。しかし、Shh タンパク質自身を標的にする Shh パスウェイの阻害剤は、これまでに報告されていない。そこで、Schreiber のグループは、10,000 の多様性志向合成による化合物を固定化させた小分子化合物マイクロアレイを用いて、大腸菌で発現させた ShhN に結合する化合物を探索し、Shh シグナル伝達をブロックする化合物を見つけ出した。Shh は、創薬の標的として非常に魅力的であり、また、化合物アレイでのスクリーニングに適している標的とも考えられるので、今回紹介する。

紹介論文

A small molecule that binds Hedgehog and blocks its signaling in human cells

B.Z. Stanton, L. F. Peng, N. Maloof, K. Nakai, X. Wang, J. L. Duffner, K. M. Taveras, J. M. Hyman, S. W. Lee, A. N. Koehler, J. K. Chen, J. L. Fox, A. Mandinova & S. L. Schreiber

(The Howard Hughes Medical Institute at the Broad Institute of Harvard and Massachusetts Institute of Technology)

Nature Chemical Biology, **5** (3), 154-156 (2009)

要旨

多様性志向合成と小分子マイクロアレイは、小分子化合物 robotnikinin の発見を可能にした。Robotnikinin は、細胞外ソニックヘッジホッグ(Shh)タンパク質に結合して、細胞株、ヒトのケラチン生成細胞、ヒトの皮膚の人工モデルにおいて Shh シグナル伝達をブロックした。また、Shh パスウェイの活性は、Shh 受容体 Ptc1 の下流に直接作用する Smo の小分子アゴニストにより回復する。

参考論文

A paracrine requirement for hedgehog signaling in cancer

R. L. Yauch, *et. al.*, *Nature*, **455**, 406-410 (2008)

Targeting the Hedgehog pathway in cancer.

L. L. Rubin & F. J. de Sauvage, *Nature Reviews Drug Discovery* **5**, 1026 – 1033 (2006).