

平成 23 年 3 月 31 日

財団法人富山第一銀行奨学財団  
理事長 金岡 純二 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 富山大学	助成金額 : 700 千円	
研究代表者 : 櫻井宏明	所属 : 和漢医薬学総合研究所	職位 : 准教授
研究題目 : Kampo-Kinome 解析 : 和漢薬のケミカルバイオロジー研究		

【研究概要】

漢方・生薬（Kampo）には多種・多様な化学成分が含まれているため、活性を単一のターゲット分子に対する効果として捉えるのではなく、生体システムに対する多面的効果として把握していくことが重要であると考えられる。また、Kampo は化合物資源として利用価値が高く、ケミカルバイオロジーへの展開も期待される。

ヒトゲノムには 518 種類のプロテインキナーゼがコードされており、その全体を総称して Kinome と呼ばれている。Kampo-Kinome 解析においては、518 種類のプロテインキナーゼ活性だけでなく、Kampo によって変化する細胞内のタンパク質リン酸化全体を対象としている。本研究は、Kampo の Kinome に対する効果を調べ、Kampo の持つ生物活性を細胞応答の観点から統合的に理解することを目指すための萌芽的研究と位置づけられる。さらに、新たな生物活性を持つ生薬由来化合物の探索を進め、ケミカルバイオロジー研究へと発展させることを目指す。

【成果要約】

十全大補湯の構成生薬 10 種類について、ヒト Kinome から 50 種類のキナーゼを選んで活性試験を実施した。その結果、桂皮や芍薬エキスに強い阻害活性が認められ、ほぼ全てのキナーゼの活性を阻害した。一方、黄耆や人参エキスにはほとんど阻害活性が認められなかった。また、細胞レベルでの試験も実施した結果、黄耆や人参エキスにも阻害活性が認められたことから、Kampo-Kinome 解析の重要性が示唆された。

次に、転写因子 NF- $\kappa$ B 活性化を指標とした和漢薬ライブラリーのスクリーニングを実施した結果、gomisin N が阻害効果を示すことを見出した。作用機構の解析を進めた結果、TNF- $\alpha$  シグナル伝達系で重要な役割を果たしているプロテインキナーゼ TAK1 の下流に gomisin N の作用点があることがわかった。また、TAK1 の下流では、gomisin N は NF- $\kappa$ B 経路に加えて増殖因子受容体 EGFR 経路も阻害し、TNF- $\alpha$  処理した細胞のアポトーシスを増強することがわかった。したがって、gomisin N をリード化合物としたケミカルバイオロジー研究への展開が期待された。