

## ヒストン修飾調節活性を示すミクロネシア産海綿由来化合物の探索

(早大先進理工<sup>1</sup>・早大院先進理工<sup>2</sup>・早大理工総研<sup>3</sup>) ○一藁 拓真<sup>1</sup>・喜納 惟斗<sup>2</sup>・中村 文彬<sup>2</sup>・中尾 洋一<sup>1,2,3</sup>

Search for marine natural products regulating histone modifications from the Micronesian marine sponge (<sup>1</sup>*School of Advanced Science and Engineering, Waseda University*, <sup>2</sup>*Graduate School of Advanced Science and Engineering, Waseda University*, <sup>3</sup>*Research Institution for Science and Engineering, Waseda University*) ○Takuma Ichiwara,<sup>1</sup> Yuto Kina,<sup>2</sup> Fumiaki Nakamura,<sup>2</sup> Yoichi Nakao<sup>1,2,3</sup>

Histones are responsible for complex regulation of gene expression through chemical modifications such as phosphorylation, methylation, and acetylation. It has been suggested that the accumulation of abnormal modifications caused by stress may related to diseases such as cancer, diabetes, depression,<sup>1)</sup> and so on. In this study, we focused on marine organisms that contain a variety of bioactive compounds in order to search for compounds that modulate histone modifications as potential therapeutic agents against various diseases.

In the screening using the cell-based histone modification assay system,<sup>2)</sup> the extract of the Micronesian sponge (designated to S09420) upregulated histone acetylation levels. This sponge was extracted, and the concentrated extract was separated by solvent partitioning, and ODS flash column chromatography. The fraction that showed the activity to upregulate histone acetylation levels was further separated by HPLC to yield active fractions.

**Keywords :** *Marine Natural Products; Histone Modifications*

ヒストンはメチル化やアセチル化などの化学修飾によって複雑な遺伝子発現制御を担っており、加齢やストレスなどにより生じる異常な修飾が蓄積することでがん・糖尿病・うつ病などの疾病に関与している可能性が示唆されている<sup>1)</sup>。そこで様々な疾病に対する治療薬となりうるヒストン修飾調節活性化合物を探索することを目的とし、多様な生物活性化合物を含む海洋生物に着目した。

海洋生物サンプルに対し、HeLa 細胞を用いたセルベースヒストン修飾調節活性試験<sup>2)</sup>によるスクリーニングを行った結果、ミクロネシア産海綿にヒストンアセチル化修飾レベルを著しく上昇させる活性が認められた。本海綿の抽出物を濃縮後、溶媒分配および ODS flash カラムクロマトグラフィーを行い、得られた 6 画分についてヒストン修飾調節活性試験を実施した。ヒストンアセチル化を亢進する活性が見られた画分について HPLC に付し、活性本体の精製を試みたので報告する。

1) Sun, H.; Kennedy, P. J.; Nestler, E. J. Epigenetics of the depressed brain: role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology* **2013**, *38*, 124-137.

2) Hayashi-Takanaka, Y.; Kina, Y.; Nakamura, F.; Becking, L. E.; Nakao, Y.; Nagase, T.; Nozaki, N.; Kimura, H. Histone modification dynamics as revealed by multicolor immunofluorescence- based single-cell analysis. *J. Cell Sci.* **2020**, *133*, jcs243444.