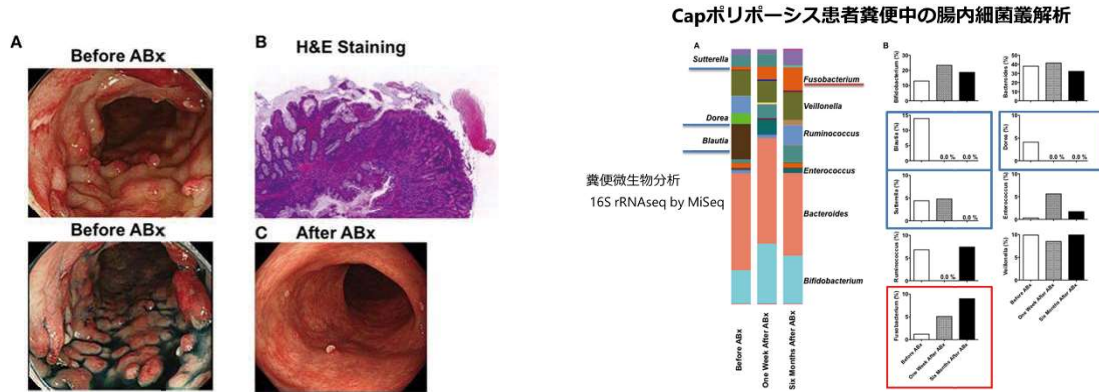


A01 班 計画研究・研究代表者 西尾和人（近畿大医・教授）

「ヒト-細菌叢間 化学コミュニケーションの理解と炎症性腸疾患・がん・がん免疫」

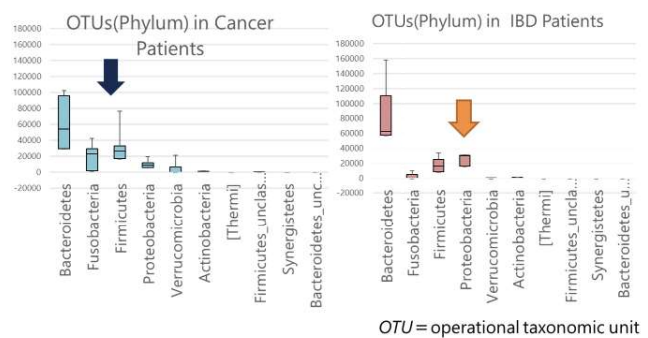
クローン病や過敏性大腸炎等の炎症性腸疾患および固形がん患者のヒト-細菌叢間の化学コミュニケーションを解析し、ヒト・細菌叢間化学的なインターアクションを制御する新規生物活性リガンドを同定する目的で計画研究を進めている。具体的には、1) 糞便あるいは腸内に存在する腸内細菌のメタゲノム、メタトランスクリプトームの解析技術の向上、2) 腸内細菌と腸上皮細胞のインターアクションが潰瘍性大腸炎、過敏性大腸炎等の難治性炎症性腸疾患の発がんリスクに及ぼす影響の解明、3) 免疫チェックポイント阻害薬による有害事象に及ぼす腸内細菌叢の影響を検討している。

桜井（近大消化器内科）らは、稀な腸炎症性疾患であるCAP ポリポシス患者のメタゲノム解析を行い、従来推測されていたピロリ菌以外に、フソバクテリウム属が CAP ポリポシスにおける dysbiosis に関与していることを見出した¹⁾。



現在、糞便中あるいは腸管洗浄液沈渣中の腸内細菌のメタゲノムシーケンス及び腸内のがん組織、正常大腸上皮細胞のトランスクリプトーム解析データを取得しインターアクションの関係性を検討している。大腸癌/炎症性腸疾患患者から得た 105 例の 16S rDNA 遺伝子データの PICRUST 解析から、プロテオバクテリアが炎症性腸疾患患者で多く、フソバクテリア、フィルミクテスががん患者に多いことが示された。これらの腸内細菌に特異的なリガンドを同定することで、本研究グループにおける新しい創薬に繋げる。

がん患者および炎症性腸疾患患者における異なる腸内細菌叢構成



本庶先生のノーベル賞受賞により、免疫チェックポイント阻害薬が注目されている。腸内細菌叢が免疫チェックポイント阻害薬の効果にどのような影響を与えるか、慢性炎症ががん化と免疫チェックポイント阻害薬にどのような影響をもたらすか、その責任リガンド、シグナル経路は何かについてノックアウトマウスを用いた腸炎モデル等を用いた解析を実施中である。

1. Okamoto, K., Sakurai, T., et al. Dysbiosis-Associated Polyposis of the Colon-Cap Polyposis. *Front Immunol.* 9, 918-1002, 2018.

A02 班 計画研究・研究代表者 入江一浩 (京都大学・農学研究科・教授)

「骨格多様性を有する Aplysiatoxin 単純化アナログの開発と AI 化合物探索への利用」

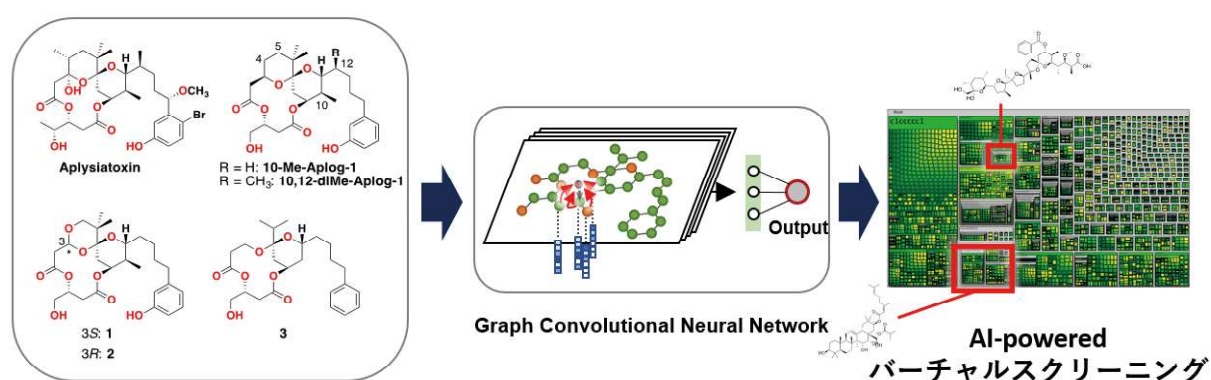
プロテインキナーゼ C (PKC) はセリン/スレオニン特異的リン酸化酵素ファミリーであり、ヒトでは少なくとも 10 種類のアイソザイムが存在する。PKC は様々な細胞内情報伝達に関与しているが、近年は PKC の阻害ではなく正常な活性化が、がん、アルツハイマー病、HIV に対する治療戦略として注目されている。

天然の PKC 活性化剤の多くは強力な発がん促進活性を示す。本研究グループでは、アメフラシ由来の aplysiatoxin の構造を適切に単純化することにより、PKC 活性化能を保持したまま、発がん促進活性ならびに炎症活性を除去した aplog 類の開発に成功した。特に 10-Me-Aplog-1 および 10,12-diMe-Aplog-1 は天然 PKC リガンドと同等、もしくはそれ以上のがん細胞増殖抑制活性を示すため、新規抗がん剤シーズとして期待される。

しかしながら、10-Me-Aplog-1 の化学合成には最長直線工程数 23 段階を要するため、より合成が容易な Aplog 類の開発が求められている。また、機械学習を利用した新規 PKC リガンドの探索・創製を目指した研究も必要と思われる。これまでの天然 PKC リガンドとは異なる炭素基本骨格を有するアナログが合成できれば、機械学習に用いる教師データに対して構造多様性を付与できる。

まず、Aplog 類のスピロケタールの 4 位炭素原子を酸素原子で置換したアセタール型アナログ **1** および **2** と、スピロケタールの 4 位および 5 位メチレン基を除去し、スピケタールの一方の環を取り除いた **3** を設計した。アナログ **1** および **2** は最長直線工程数 18 段階、**3** は 11 段階でそれぞれ市販の出発物質から合成することができ、合成工程数の短縮化が達成できた。化合物 **1** ~ **3** は 10-Me-Aplog-1 よりも PKC 結合能が 5 ~ 10 倍低下していたものの、解離定数で nM オーダーの活性を保持していた。アナログ **3** は一部のアイソザイムに対して Aplog-1 に匹敵する結合能を示したことから、新たなリード化合物になりうる。今後は **1** ~ **3** の更なる活性向上を目指した構造最適化を行う予定である。

さらに、これらの新規化合物を取り入れた教師データを使い、まず graph convolutional neural network (GCNN) による活性化化合物構造の機械学習を行なった。続いてこの学習済み AI を使って、公開データベース中の化合物約 2000 万種類のスクリーニングを実行した [共同研究者：榊原康文 (慶大理工, A03 班)・齋藤 裕 (産総研, A03 班)]。今後、スクリーニング結果の解析と、実験による検証、AI へのフィードバックを行う予定である。



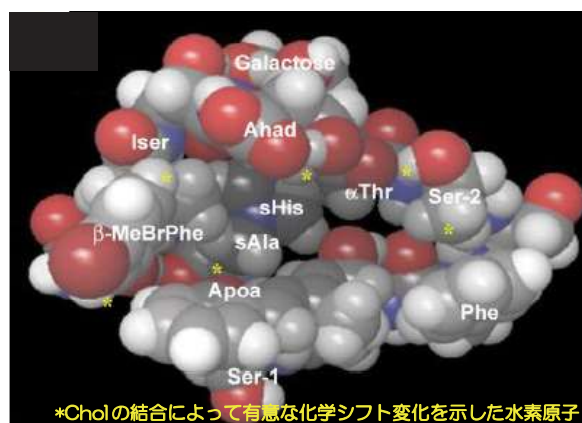
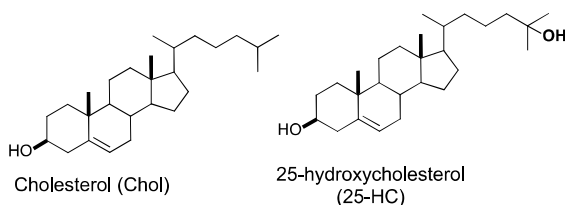
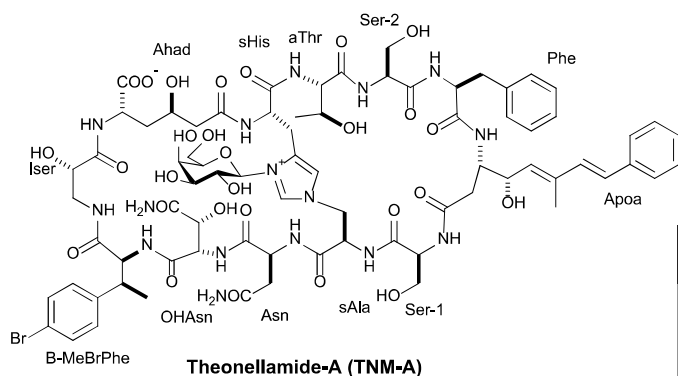
- Hayakawa, K., Hanaki, Y., Tokuda, H., Yanagita, R. C., Nakagawa, Y., Okamura, M., Dan, S., Irie, K. Synthesis and biological activities of acetal analogs at position 3 of 10-methyl-aplog-1, a potential anti-cancer lead derived from debromoaplysiatoxin. *Heterocycles* 97, 478–492, 2018.
- Ashida, Y., Yanagita, R. C., Kawanami, Y., Okamura, M., Dan, S., Irie, K. Synthesis, conformation, and biological activities of a des-A-ring analog of 18-deoxy-aplog-1, a simplified analog of debromoaplysiatoxin. *Heterocycles*, in press. DOI: 10.3987/COM-18-S(F)60, 2019.

A02 班 計画研究・研究代表者 村田道雄 (大阪大学・理学研究科・教授)

「海綿由来ペプチド・セオネラミド A とコレステロールの化学コミュニケーション：ヒドロキシ化ステロールを用いたペプチド-ステロール相互作用の溶液 NMR 解析」

海洋天然物は、その強い生物活性によって作用メカニズム研究において注目されることが多い。今回は、膜中のステロールと相互作用することによって抗真菌活性を示すセオネラミド (TNM) に着目した。TNM は海綿 *Theonella* sp. から単離されたドデカペプチドであり、脂質二重膜のステロールと相互作用することによって膜親和性が増大することが知られている。我々は、同族体の一種である TNM-A は DMSO 溶媒系ではモノマー型であるのに対し、水中ではオリゴマーを形成することを明らかにしている [Bioorg. Med. Chem. 24, 5235 (2016)]。本研究では、TNM-A/ステロール相互作用を評価するために含水 DMSO 溶液中の ¹H NMR 化学シフト変化を利用した¹⁾。Chol は含水 DMSO 溶媒にほとんど溶けないため、代わりに 25-ヒドロキシコレステロール (25-HC, 下図) を用いた。25-HC は、Chol と同様に膜結合時の TNM-A と相互作用を示すことがわかった。NMR 滴定実験により DMSO 溶液中の解離定数 K_d を決定した後、25-HC 結合により誘発された TNM-A の化学シフト変化を測定したところ、分子の特定の領域内のいくつかのアミノ酸残基について有意な変化が観察された (下の分子モデル)。本溶液 NMR 実験と以前の知見は、共に TNM の疎水性空孔が Chol を取り込むことを示唆していた。TNM-Chol 複合体形成によって疎水性が増し、TNM-A がより多く膜に蓄積する。さらに、TNM-A の膜内部への浸透が進むことによって膜破壊を促進すると考えられる。

同時に、Chol よりも NMR 溶媒中に高い溶解性を有する 25-HC のようなヒドロキシ-ステロールがコレステロールの代替物として、¹H NMR によるステロール-ペプチド相互作用研究に有用であることを示した¹⁾。(共同研究者：掛谷秀昭 (京大院薬, A01 班)、松永茂樹 (東大院農, A01 班) ら)



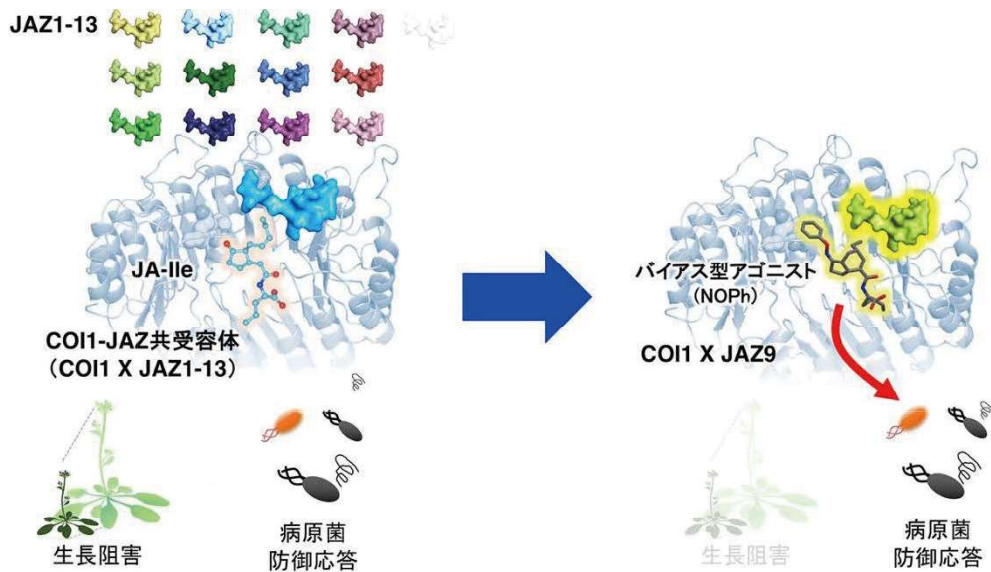
1. Cornelio, K., Espiritu, R. A., Hanashima, S., Todokoro, Y., Kinoshita, M., Matsumori, N., Murata, M., Nishimura, S., Kakeya, H., Yoshida, M., Matsunaga, S. Theonellamide A, a marine-sponge-derived bicyclic peptide, binds to sterol in aqueous DMSO: Solution NMR-based detection of peptide-sterol interactions using hydroxylated cholesterol. *Biochim. Biophys. Acta Biomembrane*. 186, 228-235, 2019.

A02 班 計画研究・研究代表者 上田 実 (東北大学・大学院理学研究科・教授)

「植物-微生物間相互作用をコントロールする植物ホルモン様天然物の生物活性チューニング」

植物の病原菌感染や虫害は、世界の農業生産に大きな被害をもたらしている。少々古いデータではあるが、2002年の調査では、世界の作物生産額 9,500 億ドルに対して、可能作物生産額は 1 兆 5,000 億ドルと見積もられている。すなわち、主として病虫害によって約 36%もの生産ロスが起こっている。今後の世界人口の推移を考えるに、植物の病害・虫害への抵抗性付与は、大きな社会的価値を持つ。我々は、植物が生産する病害・虫害抵抗性ホルモン（「免疫ホルモン」）の生体内標的選択性を化学的にチューニングすることに成功し、その有効性を高めることに成功したので以下に紹介する。

植物ホルモン ジャスモノイルイソロイシン (JA-Ile) は、植物が病原菌や食草性昆虫による攻撃を受けた際に生産される防御応答ホルモンである。しかし、JA-Ile は防御応答反応に必要なコストを作り出すために、植物の生長を阻害する作用を持つ。JA-Ile のもつ副作用＝生長阻害をカットオフし、防御応答反応のみを選択的に活性化できれば、植物を外敵から守る有用な化学ツールとなり得る。我々は、JA-Ile の構造ミミック天然物コロナチンをベースに、その生体内標的選択性を制御する方法を開発し、副作用を示さない防御応答活性化分子を開発することに成功した(下図)¹。また、JA-Ile 受容体とリガンドとの親和性を *in vitro* で評価できるハイスループットな分析法を開発し²、さらに強力な防御応答活性化分子や JA-Ile のもつ他の有益な活性を選択的に誘導する分子の開発を進めている。(共同研究者：齋藤大明(理化学研究所、A03 班)ら)



1. Takaoka, Y., Iwahashi, M., Chini, A., Saito, H., Ishimaru, Y., Egoshi, S., Kato, N., Tanaka, M., Bashir, K., Seki, M., Solano, R., Ueda, M. A rationally designed JAZ subtype-selective agonist of jasmonate perception, *Nature Commun.*, 9, 3654, 2018. DOI: 10.1038/s41467-018-06135-y.
2. Takaoka, Y., Nagumo, K., Azizah, I. N., Oura, S., Iwahashi, M., Kato, N., Ueda, M. A comprehensive *in vitro* fluorescence anisotropy assay system for screening ligands of the jasmonate COI1-JAZ co-receptor in plants, *J. Biol. Chem.*, in press, 2019.

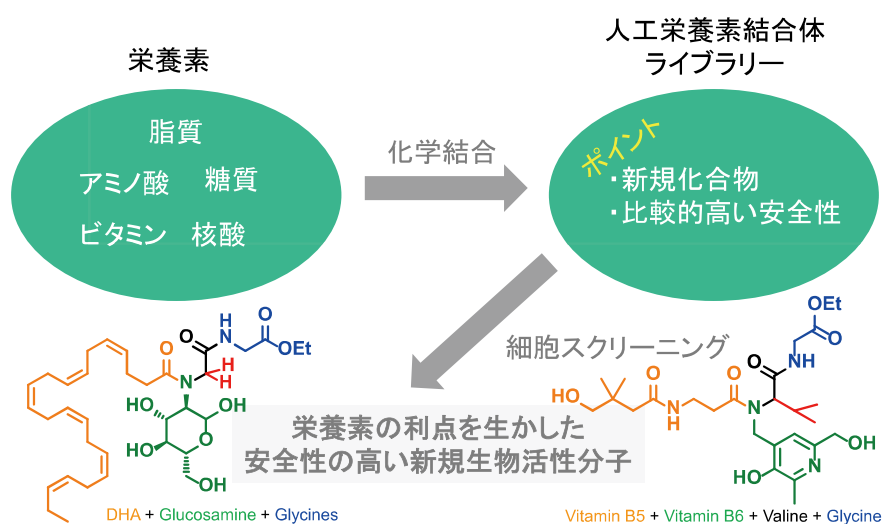
A02 班 計画研究・研究代表者 上杉志成 (京都大学・化学研究所・教授)

「人工栄養素結合体ライブラリーによるエネルギー代謝調節化合物の発見」

天然物の利点は、生物活性に富むことである。しかし、天然物の数には限りがある。一方、合成化合物の利点は、ほぼ無限に合成できることである。しかし、それらの多くは生物活性を示さない。我々の研究グループでは、天然物と合成化合物の中間にあたる「人工栄養素結合体」という新しい分野を開拓している。栄養素という天然物の人工的な結合体は、生物活性に富む合成化合物になるだろう。また、栄養素は細胞に取り込まれやすく安全であるので、それらの人工結合体も細胞透過性に優れた安全な化合物である可能性が高い。

ヒトの体内には様々な栄養素(Nutrients)が存在している。例えば、脂質、アミノ酸、糖質、核酸、ビタミン、そして、それらの代謝物である。栄養素は細胞に取り込まれやすく、補酵素や生体分子の構成物、時にはシグナル分子として、生体内で利用される。このため、栄養素は疾病を予防するサプリメントとして利用されたり、安全な医薬品の源流となってきた。これらの栄養素や代謝物の複数を化学結合させた栄養素結合体を網羅的に 600 種化学合成した。ほとんどの化合物が分子内に 4 つの栄養素構造をもっている。全て新規物質である。

現在、このライブラリーを様々な細胞ベースのスクリーニングに供している。何らかの生理活性をもつヒット率が極めて高いことが示された。例えば、脂質生合成の司令塔である SREBP 転写因子の活性を阻害する化合物をレポーター遺伝子を指標に探索した。その結果、DHG と名づけた化合物を発見したり。作用メカニズム解析を行ったところ、この化合物はグルコーストランスポーターを阻害している。それにより細胞内の ATP 濃度が下がり、AMPK が活性化され、SREBP 転写因子が阻害される。人工栄養素結合体ライブラリーは、さまざまな活性をもつ化合物の源になるかもしれない。



1. Furuta, T., Mizukami, Y., Asano, L., Kotake, K., Ziegler, S., Yoshida, H., Sato, S., Waldmann, H., Nishikawa, M., Uesugi, M. Nutrient-Oriented Chemical Library as a Source of Energy Metabolism Modulators. *Submitted.*

A03 班 計画研究・研究代表者 菊地和也 (大阪大学・工学研究科・教授)

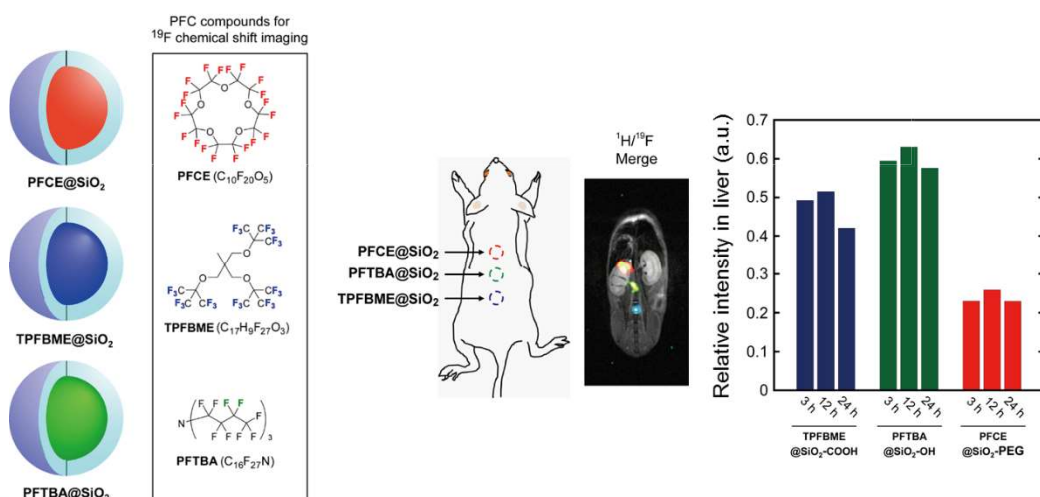
「in vivo マルチカラーイメージングを可能にする ^{19}F MRI ナノプローブ」

マルチカラーイメージングは複数の生体分子、細胞由来のシグナルを同時に検出できる有用なツールである。蛍光イメージングでは様々な蛍光波長を有する色素を用いてマルチカラーイメージングを行うことができるが、生体組織深部での観察には適用できない。一方で核磁気共鳴 (NMR) 現象を基にした MRI は、組織深部への透過性に優れ、高い空間解像度でのイメージングが可能である。特に、フッ素 (^{19}F) を核種とした ^{19}F MRI では生体内にほとんど存在しない元素をイメージングするため、 ^{19}F を含むプローブ由来のシグナルを高いコントラストで得ることができる。加えて、フッ素化合物の化学シフトは広範囲にわたっており、特有のピークを選択、励起することでマルチカラーイメージングが達成可能である。しかしながら、in vivo で使うプローブとしては感度の低さが問題となっていた。

この問題を解決するため、我々はこれまでにコアシェル型ナノ粒子からなる ^{19}F MRI プローブ、FLAME を開発している。FLAME は多数のパーフルオロカーボン (PFC) 分子からなる液体がシリカで被覆されており、生体内で高感度なイメージングが可能である。そこで、本研究では FLAME を用いたマルチカラーイメージングに取り組んだ¹⁾。

FLAME のコアに内包する PFC として、下記の PFCE、TPFBME、PFTBA を選択した。これらの化合物は常温で液体であり、それぞれの ^{19}F NMR スペクトルから、選択的に励起可能なピークを有していることが確認された。これらの PFC を用いて 3 種の FLAME の作製を行い、コアシェル型のナノ粒子が生成していることを確認した。また、検出において重要なパラメータである横緩和時間 (T_2) も十分有していることがわかった。これらのナノ粒子をマウスに皮下注射し、各 PFC 特有のピークを選択的に励起・撮像することで 3 色のマルチカラー画像を得ることに成功した。

さらに、本手法の応用として、FLAME ナノ粒子表面の化学修飾が肝臓への取り込みに与える影響を 1 匹のマウスに 3 色の異なるナノプローブを投与して評価した。それぞれ表面にヒドロキシ基、カルボキシ基、ポリエチレングリコール (PEG) 基を有するナノプローブを作製し、マウスに静脈注射で投与後、MRI 画像を取得した。プローブ由来のシグナル強度を補正、定量した結果から、PEG で表面修飾されたナノ粒子において肝臓への取り込みが最も抑えられていることが示された。本手法による ^{19}F MRI マルチカラーイメージングは生体内における細胞間、分子間コミュニケーションを探るためのツールとして期待される。



1. Akazawa, K., Sugihara, F., Nakamura, T., Matsushita, H., Mukai, H., Akimoto, R., Minoshima, M., Mizukami, S., Kikuchi, K. Perfluorocarbon-Based ^{19}F MRI Nanoprobes for In Vivo Multicolor Imaging. *Angew. Chem. Int. Ed.* 57, 16742-16747, 2018.

A03 班 計画研究・研究代表者 榎原康文 (慶應義塾大学・生命情報学科・教授)

「畳み込みニューラルネットワークによる表現学習を用いた化合物フィンガープリント法開発」

近年、分子標的治療薬への期待の高まりと合わせ、新薬候補化合物の探索をコンピュータ上で行うバーチャルスクリーニングや、これまでの実験データから重要化合物について新たな知見を得る情報解析が活発に行われている。これまでの研究で、既存の知識にとらわれずデータから特徴を抽出する表現学習を行うことができる深層学習に高い実力があることが示されてきた。化合物の分類問題を解くための表現手法として、化合物の特徴をバイナリベクトルで表現する方法、三次元座標情報を用いる方法、化合物のグラフ構造を畳み込む方法などいくつかの手法が提案されている。しかしこれらはどれも、(1)全ての化合物に対応できるか (2) 重要構造をヒトが解釈可能な形として表現できるか (3) 構造情報を網羅できるか、などの点において一長一短であった。そこで本研究では、化合物の線形表記法である SMILES と畳み込みニューラルネットワークを用いてタンパク質化合物結合予測を行い、学習された特徴表現を解釈可能な形に還元できる新たなモデルを構築した。

SMILES を用いた化合物特徴行列と、畳み込みニューラルネットワーク (以下 CNN) を用いたモデルを組み、実験データに TOX21 を利用し、約 8000 種の化合物が 12 個のタンパク質に対し結合するかどうかの予測問題を解いた。まず、化合物から特徴行列を作成した。化合物の構造を SMILES 表記法を用いて線形表記し、各文字を不飽和度や形式電荷など各原子の性質 20 次元と構造を表記する文字の one-hot vector の 21 次元と合わせて 41 次元で表した。これを SMILES 表記順に結合し、二次元配列で表現した。次に CNN では、SMILES の文字列方向にのみ畳み込む演算を二層で行った。それぞれ 128 枚と 64 枚のフィルタを設定した。畳み込み演算の後には、一定範囲の平均をとる local average pooling 演算で文字の位置ずれを吸収した。最終的に、二層目の出力の最大値をフィルタ毎に取り出す global max pooling で 64 次元のベクトルに圧縮した (以後、この圧縮されたベクトルを SMILES Convolution Fingerprint, SCFP と表記する)。これを全結合層に流し、ノード数 1 の出力層にて結合の有無を予測した。モデルの精度検証として、データセットのすべてを用いた 5-fold 交差検証を行ったほか、汎化性能の実証のため、2014 年の世界的コンペティションのために用意されたバリデーションを用いて、モデルのチューニングとスコアリングを行った。SMILES Convolution Fingerprint が化合物の性質をどのように表現しているかを確認するため、多変量解析を行った。学習されたフィルタを化合物に適用し、高いスコアを出力する特徴的な部分構造のみをハイライト表示し、特徴構造を可視化した。

すべてのデータを用いた交差検証では、本手法がこれまで提案された代表的な手法をすべて上回った。SMILES Convolution Fingerprint を用いた多変量解析では、本手法が先行手法のバイナリベクトル表記 (ECFP) に比べ、少ない次元でありながら、個々の化合物を性質の違いによってより分離する方向に表記していることが示された。学習済みフィルタを化合物に適用して重要な特徴構造を可視化したところ、既知の重要骨格 (例: アンドロゲン受容体に置けるステロイド骨格) が取り出されたほか、類似骨格や多種の官能基などが取り出された (図 1) 。

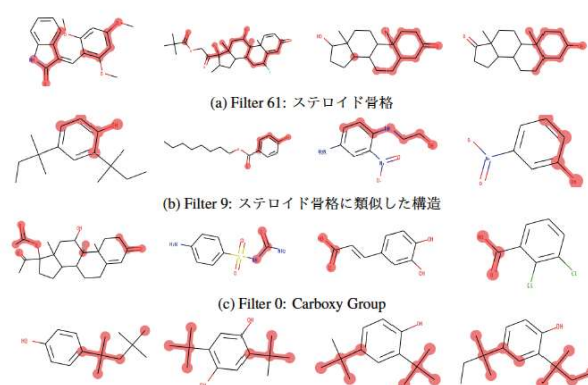


図 1: 取り出された重要構造の例

1. Hirohara M, Saito Y, Koda Y, Sato K, Sakakibara Y. Convolutional neural network based on SMILES representation of compounds for detecting chemical motif. *BMC Bioinformatics*, 19 (Suppl 19): 526, 2018.

A03 班 計画研究・研究代表者 Charles Boone (Team Leader, Molecular Ligand Target Research Team, RIKEN CSRS)

「Computational toolsets for the quantitative analysis of chemical-genetic interactions」

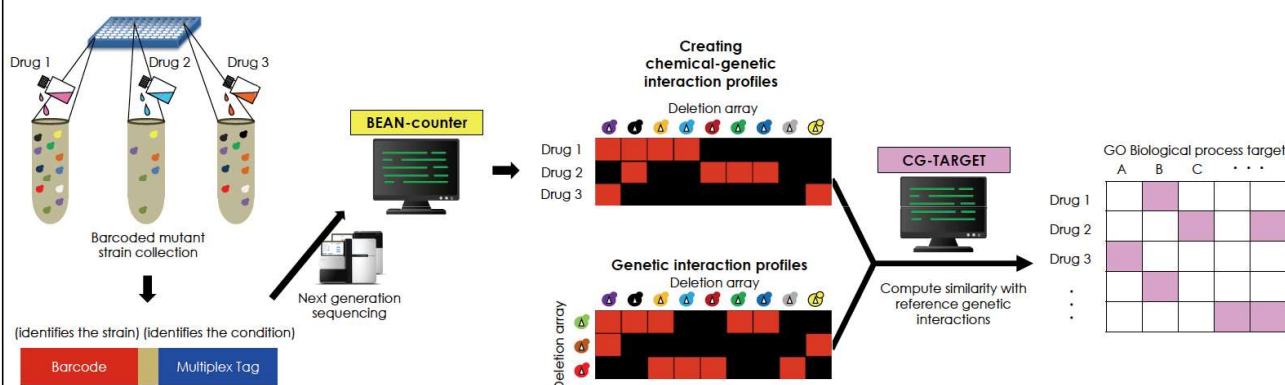
Target identification of bioactive compounds is important not only for drug development but also for understanding chemical communication, but is an exceedingly difficult task. We developed a high-throughput pipeline using several barcoded, drug-hypersensitive, yeast mutant collections, where we successfully produced and interpreted chemical genetic profiles for >18,000 compounds. To efficiently generate thousands of chemical-genetic interaction signatures, we developed two scalable computational tools (BEAN-counter and CG-TARGET) to assist in both generating and interpreting chemical-genetic interaction profiles in collaboration with Myers Lab at University of Minnesota.

BEAN-counter (<https://github.com/csbio/BEAN-counter>) provides a complete toolset for processing multiplexed sequencing data from barcoded mutant pools into chemical-genetic interaction profiles.

CG-TARGET (<https://github.com/csbio/CG-TARGET>) is a pipeline for predicting the molecular targets of compounds from chemical-genetic interaction profiles. It leverages the phenomenon that a compound's chemical-genetic interaction profile will be similar to the genetic interaction profile of its target(s); as such, CG-TARGET uses a reference genetic interaction network to interpret the provided chemical-genetic interaction profiles. Target predictions are first made at the level of individual genes, followed by aggregation of these individual gene scores into process or pathway prediction scores in order to improve statistical confidence.

To facilitate future analysis of the valuable chemical-genetic interaction profiles, we also developed a public database and web interface named MOSAIC (<http://mosaic.cs.umn.edu>), which provides convenient access to chemical-genetic interaction data, mode-of-action predictions, and chemical structures.

(Collaborators: Scott Simpkins, Justin Nelson, Chad Myers (University of Minnesota))



1. Simpkins, S.W., Deshpande, R., Nelson, J., Li, S.C., Piotrowski, J.S., Ward, H.N., Yashiroda, Y., Osada, H., Yoshida, M., Boone, C., Myers, C.L. Using BEAN-counter to quantify genetic interactions from multiplexed barcode sequencing experiments. *Nat. Protoc.* 14, 415-440, 2019.
2. Simpkins, S.W., Nelson, J., Deshpande, R., Li, S.C., Piotrowski, J.S., Wilson, E.H., Gebre, A.A., Safizadeh, H., Okamoto, R., Yoshimura, M., Costanzo, M., Yashiroda, Y., Ohya, Y., Osada, H., Yoshida, M., Boone, C., Myers, C.L. Predicting bioprocess targets of chemical compounds through integration of chemical-genetic and genetic interactions. *PLoS Comput. Biol.* 14, e1006532, 2018.
3. Nelson, J., Simpkins, S.W., Safizadeh, H., Li, S.C., Piotrowski, J.S., Hirano, H., Yashiroda, Y., Osada, H., Yoshida, M., Boone, C., Myers, C. L. MOSAIC: a chemical-genetic interaction data repository and web resource for exploring chemical modes of action. *Bioinformatics* 34, 1251-1252, 2018.

A03 班 計画研究・研究代表者 長田裕之 (理化学研究所 環境資源科学研究センター)

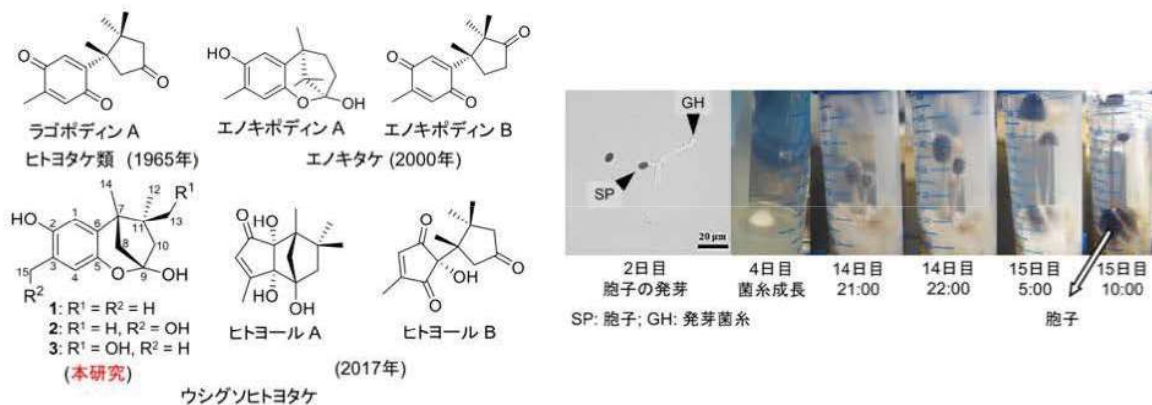
「ユニークな化学構造をもつキノコの新規生理活性物質」

ヒトヨタケ(一夜茸) 属キノコは名前の通り、子実体形成までの期間が短いことから分子生物学的研究に多く使用されているが、化学的には未開拓な環境資源である。

天然物の大きなグループの一つであるセスキテルペノイドのうちクパレン型は、コケ、海藻、キノコ、ウミウシなど幅広い生物から見いだされており、クパレンは酸化修飾を受けることで、構造多様性や新しい生理活性を獲得する。そのなかでも、エノキタケ (*Flammulina velutipes*) とヒトヨタケ属 (*Coprinopsis* sp.) は形状、生態学的にも大きく離れているが、構造的に関連したクパレン型セスキテルペノイドのエノキポディン B とラゴポディン A をそれぞれ産生することが知られていた。

以前、我々はウシグソヒトヨタケ (*C. cinerea*) の培養液抽出物からノルセスキテルペノイドのヒトヨール A とヒトヨール B (どちらも世界で初めて見いだされた骨格を持つ) を発見し、両化合物はラゴポディン A を経由して生合成されると予想した (*Org Lett.*, 2017)。一方、エノキタケについては、エノキポディン B の予想前駆体であるエノキポディン A (ベンゾキサビシクロ[3.2.1]オクタン骨格を持つ) が抗菌物質として見出され、多くの有機合成が試みられてきた。今回、ヒトヨタケ類がラゴポディン A の親化合物であるベンゾキサビシクロ[3.2.1]オクタン骨格化合物を産生すると予測し探索を行った。その結果、目的化合物の取得に成功しその絶対立体配置を有機合成と単結晶 X 線結晶構造解析により完全に決定し、「ヒトヨポディン A」(1)と命名した(*Org Lett.*, 2018)。さらに、生理活性試験の結果、ヒトヨポディン A は白血病細胞 HL-60 とマラリア原虫に対し、生育阻害活性を示すことが明らかになった。

本研究成果は、天然物骨格の多様化のメカニズムについての理解を深め、異なる生理活性を持つ化合物デザインの一助となる。このような活性物質による化学シグナルをプロテオミクスをベースとした解析基盤を用いて明らかにしていくことを目的として研究を進めている。



ヒトヨポディンA (1) の構造と関連する化合物の構造 (左図) ; ウシグソヒトヨタケが一夜で子実体成熟するまで (右図)

- Otaka J., Hashizume D., Masumoto Y., Muranaka A., Uchiyama M., Koshino H., Futamura Y., Osada H. Hitoyol A and B, Two Norsesquiterpenoids from the Basidiomycete *Coprinopsis cinerea*. *Org. Lett.* 19: 4030–4033, 2017.
- Otaka, J., Shimizu, T., Futamura, Y., Hashizume, D., Osada, H. Structures and Synthesis of Hitoyopodins: Bioactive Aromatic Sesquiterpenoids Produced by the Mushroom *Coprinopsis cinerea*. *Org. Lett.* 20: 6294–6297, 2018.



領域シンポジウム・班会議等

第5回公開シンポジウム

2019年6月25日(火)～26日(水)

会場:大阪大学会館 アセンブリーホール、講堂
実行委員長:菊地和也(阪大院工・教授)
(第6回総括班班会議及び第4回領域全体会議を開催)

第3回若手シンポジウム

2019年6月26日(水)・午後

会場:大阪大学会館 講堂
実行委員長:堀 雄一郎(阪大院工・准教授)

第6回公開シンポジウム

2019年12月9日(月)～10日(火)

会場:慶応義塾大学 日吉キャンパス
実行委員長:榊原康文(慶応大理工・教授)
(第7回総括班班会議及び第5回領域全体会議を開催)

第4回若手シンポジウム

2019年12月10日(火)

会場:慶応義塾大学 日吉キャンパス
実行委員長:佐藤健吾(慶応大理工・専任講師)

【開催済】

第1回総括班班会議

2017年7月20日(木)

会場:京都大学 東京オフィス

キックオフシンポジウム(第1回公開シンポジウム)

2017年9月16日(土)

会場:京都大学 医薬系総合研究棟
実行委員長:掛谷秀昭(京大院薬・教授)
(第2回総括班班会議を開催)

第2回公開シンポジウム

2018年2月2日(金)

会場:京都大学 北部総合教育研究棟
実行委員長:入江一浩(京大院農・教授)
(第3回総括班班会議を開催)

第3回公開シンポジウム

2018年6月27日(水)～28日(木)

会場:東京大学 弥生講堂
実行委員長:松永茂樹(東大院農・教授)
(第4回総括班班会議及び第1回領域会議を開催)

第1回若手シンポジウム

2018年6月28日(木)・午後

会場:東京大学 弥生講堂
実行委員長:八代田陽子(理研CSRS・副チームリーダー)

第1回領域リトリート

2018年8月16日(木)～17日(金)

会場:関西セミナーハウス<修学院きらら山荘>
実行委員長:掛谷秀昭(京大院薬・教授)
(第2回領域全体会議を開催)

第4回公開シンポジウム(第1回国際シンポジウム)

2019年1月9日(水)～10日(木)

会場:一橋講堂(学術総合センター)
実行委員長:長田裕之(理研CSRS・副センター長)
(第5回総括班班会議及び第3回領域全体会議を開催)

第2回若手シンポジウム

2019年1月10日(木)・午後

会場:学術総合センター
実行委員長:川谷 誠(理研CSRS・専任研究員)

関連学会等

日本化学会第99春季年会

2019年3月16日(土)～19日(火)

神戸(甲南大学 岡本キャンパス)

日本薬学会139年会

2019年3月20日(水)～23日(土)

千葉(幕張メッセ)

日本農芸化学会2019年度大会

2019年3月24日(日)～27日(水)

東京(京王プラザホテル、東京農業大学 世田谷キャンパス)

日本ケミカルバイオロジー学会第14回年会

2019年6月10日(月)～12日(水)

名古屋(ウインクあいち)

第23回がん分子標的治療学会学術集会

2019年6月12日(水)～14日(金)

大阪(大阪国際交流センター)

第19回日本蛋白質科学会年会 第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会

2019年6月24日(月)～26日(水)

神戸(神戸国際会議場、神戸国際展示場)

第92回日本生化学会大会

2019年9月18日(水)～20日(金)

横浜(パシフィコ横浜)

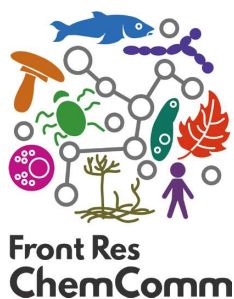
第42回日本分子生物学会年会

2019年12月3日(火)～6日(金)

福岡(福岡国際展示場・マリノメッセ福岡)



MEMO



編集後記

ニュースレター(vol.3)をお届けします。ご多忙中にもかかわらず、快く原稿をお引き受けいただいた先生方に深く感謝申し上げます。引き続き、新企画、アイデアをお待ちしております。(黒田)

文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究(研究領域提案型)」2017~2021年度
化学コミュニケーションのフロンティア Newsletter Vol.3



発行人 : 新学術領域研究「化学コミュニケーションのフロンティア」総括班事務局
発行日 : 2019年3月
領域ホームページ : http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/fr_chemcomm
領域事務局 : 〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町46-29
京都大学大学院薬学研究科 医薬創成情報科学専攻
システムケモセラピー(制御分子学)分野内
連絡先 : fr_chemcomm@pharm.kyoto-u.ac.jp