

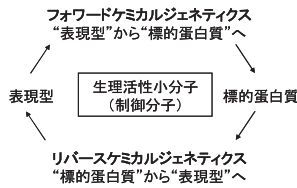
システムケモセラピー (制御分子学)

教授：掛谷 秀昭 准教授：服部 明 助教：倉永 健史



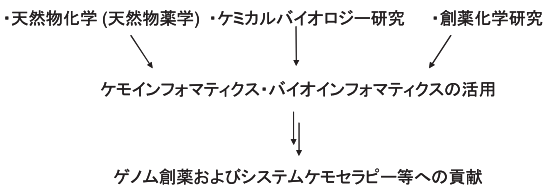
研究概要

真核細胞の一生は、1個の受精卵から始まり様々な増殖・分化・細胞死決定因子による厳密な制御のもとに「生・死・分化」が決定されています。この厳密な調節機構に異常が生じると、がん、心疾患、感染症、神経変性疾患、免疫疾患、糖尿病などをはじめとした様々な多因子疾患につながると考えられています。細胞の「生・死・分化」の調節機構の全貌を解明することは、生命科学にとって究極の課題とも考えられます。そのためのアプローチとして、生理活性小分子(制御分子)を利用したケミカルバイオロジックのアプローチは、分子遺伝学的アプローチと相補的に、非常に強力かつ有意義なアプローチです。ケミカルバイオロジックのアプローチの成功は、標的蛋白質に作用する生理活性小分子の開拓に大きく依存しています。このような背景のもと、システムケモセラピー(制御分子学)分野においては、天然物化学(天然物薬学)・メディシナルケミストリー(創薬化学)を機軸として、フォワードケミカルジェネティクスおよびリバースケミカルジェネティクスの双方向からの新規生理活性小分子の開拓研究を行い、それらを利用して細胞の「生・死・分化」の調節機構の解明研究に取組み、独創性の高い先端的ケミカルバイオロジック研究を展開しています。これまでに、我々の研究成果を基盤として、複数の新規生理活性小分子が生化学試薬として市販され、創薬基盤研究に貢献しています。



現在進行中の研究課題は下記の通りです。

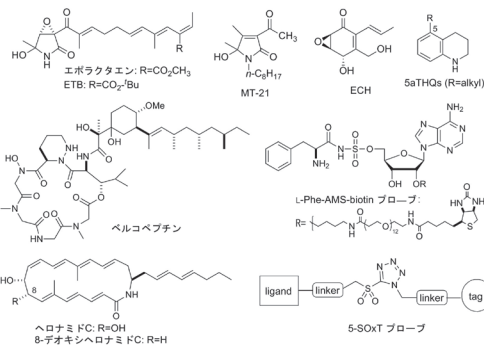
- 1) 多因子疾患(がん、心疾患、感染症、神経変性疾患、免疫疾患、糖尿病等)に対する次世代化学療法の開発を指向した先端的ケミカルバイオロジック研究
- 2) 創薬リード化合物の開拓を指向した新規生理活性物質の天然物化学(天然物薬学)・メディシナルケミストリー(創薬化学)研究
- 3) ケモインフォマティクス、バイオインフォマティクスを活用したシステムケモセラピー研究
- 4) 有用物質生産・創製のための遺伝子工学的研究(コンビナトリアル合成研究等)



これまでに、細胞死(アポトーシス)誘導剤として、ETB, MT-21等の開発に成功しています。ETBおよびMT-21は、糸状菌が生産する新規生理活性物質エポラクタエンをリード化合物として開発されました。現在、MT-21は細胞レベルでチトクロームCの遊離を誘導するANT(adenine nucleotide translocase)阻害剤として、ETBは分子シャペロン1つであるHsp60(heat shock protein 60)阻害剤として広く使用されています。一方、細胞死(アポトーシス)抑制剤として、糸状菌が生産するECHを見出し、結合タンパク質としてDISC(death-inducing signaling complex)複合体内のprocaspase-8を同定しました。

近年、生体内の低酸素環境や細胞膜シグナルを標的とした創薬ケミカルバイオロジック研究も展開中です。低酸素誘導因子(HIF; hypoxia-inducible factor)は、低酸素環境におけるがん細胞の生存において中心的な役割を果たしており、がん化学療法の標的として注目されています。我々は、放線菌が生産するverucopeptinをHIF機能抑制物質として再発見し、絶対立体化学の解析研究、構造活性相関研究、ならびに全合成研究を行っています。また、in-house合成化合物ライブラリー等を活用し、HIF機能抑制剤のメディシナルケミストリー研究を行っています。生体膜シグナル制御物質の探索・開発研究においては、放線菌が生産するヘロナミド類や5-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines(5aTHQs)を発見しました。ヘロナミド類は飽和炭化水素鎖を持つリン脂質に結合することで抗真菌作用を示すことを明らかにしました。5aTHQsは2種類の微生物の複合培養によってのみ生産される新規化合物群で、現在、生合成機構および活性発現機構などの詳細を解析中です。

上記以外にも、小分子リガンド-受容体の迅速同定システム(5-SOxTプローブ法、TALプローブ法、ファージディスプレイ法など)の開発研究、さらには、天然資源、機能性分子プローブ、有用生合成酵素、脱ユビキチン化酵素等をキーワードにして、最先端ケミカルバイオロジック研究を展開しています。



主要論文

- Lu, S. *et al.* Discovery of presaccharothriolide X, a retro-Michael reaction product of saccharothriolide B, from the rare actinomycete *Saccharothrix* sp. *Org. Lett.* **20**, 4406, 2018.
- Ozawa, H. *et al.* Curcumin beta-D-glucuronide plays an important role to keep high levels of free-form curcumin in the blood. *Biol. Pharm. Bull.* **40**, 1515, 2017.
- Sugiyama, R. *et al.* Discovery and total synthesis of streptoaminals, antimicrobial (5,5)-spirohemiaminals from the combined-culture of *Streptomyces nigrescens* and *Tsukamurella pulmonis*. *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**, 10278, 2016.
- Kakeya, H. Natural products-prompted chemical biology: Phenotypic screening and a new platform for target identification. *Nat. Prod. Rep.* **33**, 648, 2016.
- Goto, Y. *et al.* UCHL1 provides diagnostic and antimetastatic strategies due to its deubiquitinating effect on HIF-1α. *Nat Commun.* **6**, 6153, 2015.
- Moriyama, A. *et al.* In vivo linking of membrane lipids and the anion transporter band 3 with thiourea-modified amphiphilic lipid probe. *Sci. Rep.* **5**, 17427, 2015.
- Sugiyama, R. *et al.* Structure and biological activity of 8-deoxyheronamide C from a marine-derived *Streptomyces* sp.: heronamides target saturated hydrocarbon chains in lipid membranes. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 5209, 2014.
- Otsuki, S. *et al.* Chemical tagging of a drug target using 5-sulfonyl tetrazole. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **23**, 1608, 2013.