

ポリイン類を介した微生物間拮抗現象に潜む 双方向性化学コミュニケーションの解明

甲斐建次

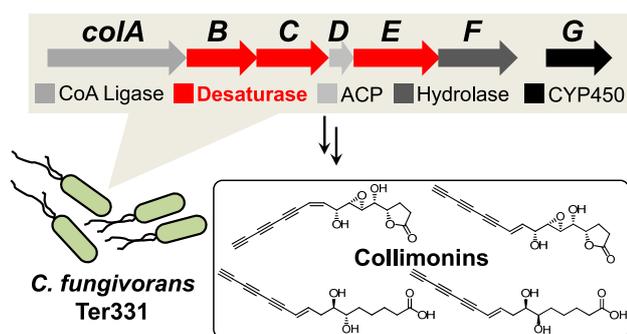
(阪府大院生命環境)

【学術的背景・研究目的】

真菌資化性細菌 *Collimonas fungivorans* Ter331 株と真菌 *Aspergillus niger* の相互作用は、双方向性の化学コミュニケーションの魅力的なモデル系である。*C. fungivorans* は真菌由来の特定成分を検知し、ユニークな抗真菌性ポリイン collimonin 類を産生・分泌する。本微生物間相互作用は、今後の細菌-真菌間の相互作用研究の重要な布石となりうる。そこで本研究では、3つの達成目標、「ポリイン類の真菌拮抗現象における必須性の証明」、「ポリイン類に対する真菌側の応答」、「真菌由来ポリイン合成誘導因子の解明」を設定する。

【現在までの研究成果概要】

これまでに Ter331 株が産生する collimonin 類の単離・構造決定を達成し、抗真菌活性の確認などを終えている¹⁾。興味深いことに、collimonin B は *A. niger* 菌糸内に黄色色素の蓄積を顕著に誘導した。本反応は、真菌側の collimonin 類に対する応答の1つであると考え、本黄色二次代謝物の単離・構造決定を進めた。しかし、色素生産量が少なかったため、構造決定に足る量を得ることができなかった。生産条件を最適化したところ、劇的に増加する条件を見出したため、単離・構造決定にリトライしている。



Collimonin 生合成機構についての解析も進めている。細菌ポリイン類の構造多様性に寄与しているのは酸化酵素 P450 である可能性が高い。そこで、酸化酵素遺伝子 *colG* を Ter331 ゲノムから欠損させ、蓄積するポリインの構造を調べることにした。作製した $\Delta colG$ 株では予想に反し、collimonin 産生量に大きな変化が生じなかった。そこで、周辺遺伝子を再調査したところ、クラスター外の遺伝子が未知の酸化酵素である可能性が考えられた。

Ter331 株と *A. niger* 間の化学相互作用を解析する手法として、RNA-Seq による網羅的な発現解析を検討した。その結果、上記色素形成に関わると予測される PKS と NPRS 遺伝子を見出すことに成功した。

【今後の研究計画】

引き続き、領域内連携を含めて、双方向性の異種微生物間の化学コミュニケーションの解析を進め、本領域の達成目標である「分子社会学」の学理形成への貢献を目指す。

<参考文献>

1) Kai K et al. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3536-3540.



害虫が分泌するエリシターの植物認識機構

有村源一郎¹, 出崎能丈¹, 根本圭一郎², 澤崎達也³

(¹東京理科大生物工, ²岩手生工研, ³愛媛大プロテオサイエンス)

【学術的背景・研究目的】

温暖化によって植物と昆虫の相互作用バランスが崩れる中、新規害虫防除システムの開発および生態系保全を目指した、多様な害虫種に対する植物の防御応答メカニズムの解明が必要がある。本研究では、温暖化によって東北以北での発生が問題視されつつある重要害虫「ハスモンヨトウ」および急速に農薬抵抗性を獲得する難防除害虫「ナミハダニ」が分泌するエリシター（植物の防御応答を誘導する因子）の植物認識・応答機構を理解することで、植物の潜在的な防御能力を高めるための学術基盤を構築する。

【現在までの研究成果概要】

ナミハダニの唾液腺で発現するテトラニン（Tet1、Tet2）はインゲンマメ葉の防御応答を誘導するエリシターであることが明らかにされた¹⁾。Tet1 および Tet2 が処理されたインゲンマメでは、ハダニの産卵数の低下や致死率の向上が促され、さらにハダニの天敵であるチリカブリダニを誘引する能力が向上することが示された。これらの防御形質の誘導には、Tet 受容後の細胞膜の脱分極、活性酸素類の生産、植物ホルモンの生産誘導、防御遺伝子発現の誘導等の細胞内シグナル伝達ネットワークの活性化が関与することが示唆された。

一方、咀嚼性害虫であるヨトウガ幼虫の吐き戻し液（OS）には、未同定のオリゴ糖エリシターが含まれる²⁾。我々は、この OS 内に含まれるオリゴ糖エリシター（Frα）の応答に関与する、細胞外領域にロイシンリッチリピート（LRR）および proline-rich sequence をそれぞれ持つダイズ受容体キナーゼ（GmHAK1 と GmHAK2）およびシロイヌナズナ受容体キナーゼ（AtHAK1）を同定した³⁾。AtHAK1 は受容体様細胞質キナーゼ PBL27 と協調的にエチレンシグナルを活性化することでシロイヌナズナの防御応答を活性化する分子モデルが提唱された³⁾。

【今後の研究計画】

引き続き、植物の害虫由来エリシター応答機構を明らかにするために、シロイヌナズナにおける 1) AtHAK1 と相互作用するハスモンヨトウ Frα 受容体の同定、2) ナミハダニ Tet 受容体、3) それぞれの受容体および共受容体の in vivo 機能の解明に努める（図 1）。

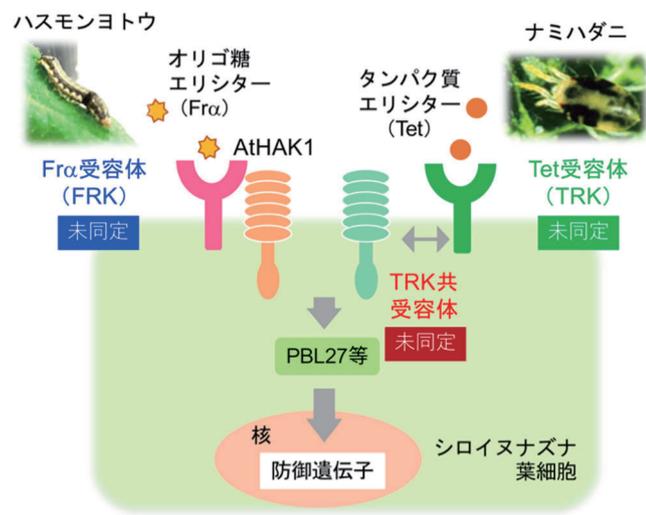


図 1 本研究の作業モデル

<参考文献>

- 1) Iida, J. *et al. New Phytol.* **2019**, 224, 875. 2) Uemura, T. and Arimura, G. *Plant Signal Behav.* **2019**, 14, e1633887. 3) Uemura, T. *et al. Commun. Biol.* in press.

フェロモンを介した酵母の非対称な異性間コミュニケーションの仕組みの解明

清家泰介

(理化学研究所・生命機能科学研究センター)

【学術的背景】

動物から微生物まで多くの生物は、フェロモンと呼ばれる化学物質を体外に分泌し、異性を惹きつけ交配を行う。分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* は2つの交配型 (Plus型・Minus型)を持ち、それぞれの細胞から分泌されるペプチドフェロモンが異性細胞の細胞膜にある受容体に結合することで交配 (細胞融合)を開始する。私たちは最近、野生酵母の大規模な解析を行い、P型フェロモンの構造は自然界で極めて多様化しているが、M型フェロモンは全ての株でその構造が厳密に保たれていることを発見した¹。実際、M型フェロモンは同種にのみ作用するが、P型フェロモンはある程度種を超えて近縁種にも作用することが判った^{1,2}。こうした雌雄間で見られるフェロモン認識における「非対称性」は、いくつかの動物でも示唆されており、分裂酵母においても同種間の維持と多様性の創出にとって有益であると推測される。しかし、その仕組みおよび生物学的意義はよく分かっていない。

【研究目的】

フェロモン認識に非対称性が生まれる原因として、私は「受容体によるフェロモン認識の特異性が異性間で異なるから」とであると仮説を立てた。そこで本研究では酵母が得意とする遺伝学と最新の次世代シーケンサーによる解析技術を合わせて、フェロモン (鍵)と受容体 (鍵穴)が変化する分子的な仕組みの解明と、雌雄間におけるフェロモン認識の特異性の違いが、酵母の有性生殖にどのように役立っているかを実験的に検証することを目指す。

【研究計画・方法】

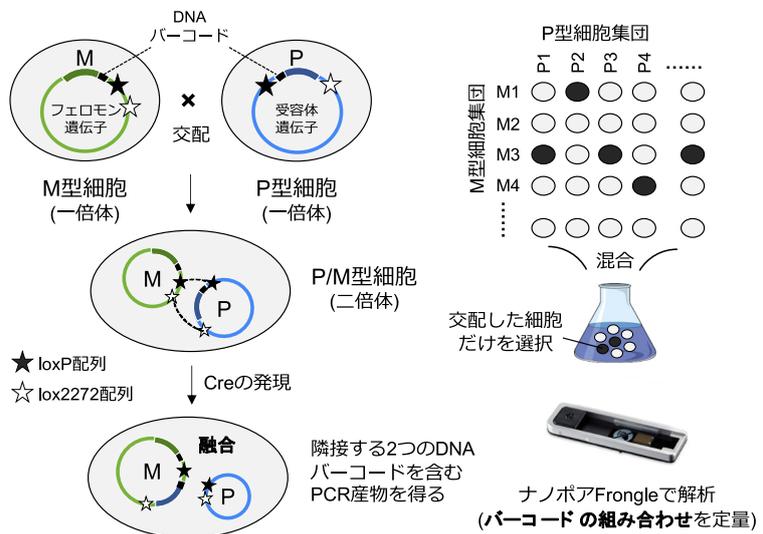
変異型フェロモン・受容体を発現する細胞集団を一斉に混合し、フェロモンと受容体が適合し交配できた二倍体を回収する。Cre-loxPシステムとDNAバーコードを組み合わせて、適合するペアを網羅的に決定し、鍵と鍵穴の特異性を検証する (図)。

さらに解析で得られた特異性の変える変異型受容体を発現させ、非対称性の崩れた細胞を作製する。これらと同じ試験管内で競合させ、有性生殖への影響を調べる。

また私たちは最近、フェロモンと受容体遺伝子の発現を操作することにより、自身のフェロモンによって刺激させる「オートクリン細胞」の構築に成功した³。この人為的な細胞を用いて、酵母におけるフェロモン認識の仕組みの解明を行う予定である。

<参考文献>

- 1) Seike, T. et al., *PLoS Biol.* **2019**, 17(1): e3000101; 2) Seike, T. et al., *Microb Cell*, **2019**, 6(4): 209-211;
- 3) Seike, T. et al., *J Cell Sci.* **2019**, 132(12): jcs230722.



(図) フェロモンと受容体間での認識特異性を検証する解析法



フルーツ由来マラバリコーンの肥満抑制コミュニケーションの解明と医薬展開

門出健次¹, 村井勇太¹, 湯山耕平¹, 中岡慎治¹, Mutmainah²

(¹ 北大院先端生命, ² 北大院生命)

【学術的背景】

脂質合成酵素の内、スフィンゴミエリン合成酵素(SMS)はセラミドをスフィンゴミエリンへ変換する酵素である。近年、SMSの阻害によるガン免疫亢進¹⁾、抗脂肪肝²⁾、アミロイドβのクリアランス効果を持つエクソソーム増産³⁾等が報告されており、本酵素SMSは、創薬ターゲットのみならず脂質代謝をコントロールする重要酵素として注目されている。これまでにマレーシア産フルーツより得られるマラバリコーンCが極めて高いSMS阻害能(IC₅₀ = ~1.5 μM)を有することを見出している。また、*in vivo*において化合物によるSMS阻害を介した肥満抑制・血糖値減少を初めて証明した⁴⁾。しかし、マラバリコーンCによる肥満抑制効果については、既報のSMSノックアウトマウスによるその効果といくつか異なるデータも得られていることから、その詳細な分子機構は未だ完全には理解されていない。

【研究目的】

マラバリコーンCによる肥満抑制効果の網羅的な分子機構を明らかにすることは将来、肥満抑制を対象としたリード開発において貴重な情報源になる可能性がある。またガンやアルツハイマー等のアンメットメディカルニーズの開発にも期待ができる。

【研究計画・方法】

マラバリコーンCによる網羅的な肥満抑制分子機構解明のために以下の2点を検討する。

i) RNA seq.による肥満抑制に関わるRNA分子の発現変動を定量的に解析

HepG2細胞におけるマラバリコーンCの相互作用をRNAシーケンスによって、RNA発現変動を定量的に検証する。肥満抑制に繋がる共通のRNA分子の特定、ならびにマラバリコーンC特有に見られるRNA発現変動を解析する。

ii) マラバリコーンCの構造活性相関と標的分子の釣り上げ実験

今後の創薬を指向し、より強力なSMS阻害、肥満抑制効果かつバイオアベイラビリティを狙ったマラバリコーンCアナログの創製(構造活性相関: SAR)を検討する。またSARによって得られた情報を元に、光アフィニティープローブの作成を行い標的分子の釣り上げ、また標的分子と相互作用する他の分子の解析を実施する。i), ii)の網羅的な情報をAIによるビッグデータと照会することで、マラバリコーンCの肥満抑制分子機構を証明する。

これまでの成果:
*in vivo*での肥満抑制の効果



今後の計画:

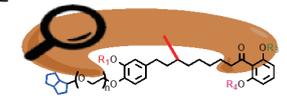
i) RNA seq.による肝臓のRNA発現変動を定量的に解析 (肥満抑制に繋がる分子の特定)



ii) マラバリコーンCの構造活性相関と標的分子の特定



1) アルキル鎖の鎖長の検討
2) 各ヒドロキシル基への修飾を検討
ex: エーテル化, エステル化, 除去, リン酸化など
SMS阻害活性の向上や影響のない場所の特定を検証



<参考文献>

1) Ohnishi, T. *et al. FASEB.* **2017**, *31*, 3816. 2) Mitsutake, S. *et al. J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 28544. 3) Yuyama, K. *et al. J. Biol. Chem.* **2014**, *289*, 24488. 4) M. M. Swamy, M. *et al.* **2018**, *54*, 12758.

MraY 阻害天然物による化学コミュニケーションの 制御と創薬シーズの開発

市川 聡

(北大院薬)

【学術的背景・研究目的】

緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) は、他の細菌に比べて、一般に物質透過制限が極めて高い外膜で覆われているために薬が効きにくいというに、最近、従来の抗生物質などに幅広く耐性を獲得した「多剤耐性緑膿菌」の出現が世界規模の問題となっている。本研究では、緑膿菌選択的に抗菌活性を示すウリジルペプチド系化学コミュニケーション分子の取り込み機能を利用し、MraY 阻害活性を有するヌクレオシド系天然物を積極的に創薬シーズへと展開すべく、1) トランスポーター認識能の拡張、2) グラム陽性菌にのみ有効な MraY 阻害天然物の抗菌スペクトルの拡張、3) 化学コミュニケーションの理解と制御を行い、緑膿菌を中心とした薬剤耐性菌に対する創薬シーズを開発する事を目的とする。

【現在までの研究成果概要】

ムレイドマイシン A の誘導体である 3'-ヒドロキシムレイドマイシン A が、抗菌活性を発現するうえでの標的酵素である MraY を強力に阻害し (IC₅₀ 3.2 nM)、様々な臨床分離株、セロタイプ、多剤耐性株に対して広く抗緑膿菌活性 (MIC 8~128 μg/mL) を示す事を明らかにした。ムレイドマイシンの緑膿菌選択的な抗菌活性は、緑膿菌が有する特異なトランスポーターによって選択的に取り込まれている事を示唆する。そこで、3'-ヒドロキシムレイドマイシン A の長期暴露によって取得した耐性菌の全ゲノムシーケンス解析による遺伝学的手法により、オリゴペプチドトランスポーターとして知られている NppA1A2BCD がムレイドマイシン選択的なトランスポーターである事を同定した。NppA1A2BCD は、緑膿菌特異的に発現しているトランスポーターであり、このことは、ムレイドマイシンが緑膿菌選択的に抗菌活性を示す事と大きく一致する。さらに、国外連携研究者 (米国 Duke 大学、Seok-Yong Lee 准教授) との共同研究により、*Aquifex aeolicus* 由来 MraY と 3'-ヒドロキシムレイドマイシン A を含むヌクレオシド系天然物群 (カルバカプラザマイシン、カプラマイシン) との網羅的な複合体との X 線結晶構造解析に成功した。本成果により、MraY の構造に基づいた論理的な薬物設計が可能となり、例えばウレア部をスクアラミドへ変換した単純化誘導体 (IC₅₀ 3.2 nM) を設計・合成する事ができた。また、ムレイドマイシンと同様に強力な MraY 阻害活性を有するツニカマイシンに関する構造活性相関研究も行った (今回の申請を視野に入れた予備検討として)。その結果、ウリジン部は活性に必須であるが、長鎖脂肪酸、N-アセチルグルコサミン部は活性発現に重要ではあるものの、変換可能である事がわかった。

【今後の研究計画】

1) トランスポーター認識能の拡張: ムレイドマイシン誘導体ライブラリーを合成し、MraY 阻害活性評価、抗緑膿菌活性を指標した NppA1A2BCD 取り込み能に関する生物活性評価を行い、高活性化合物を取得する。2) グラム陽性菌にのみ有効な MraY 阻害天然物のスペクトルの拡張: ムレイドマイシンに加えて、ツニカマイシン・スファエリミシン各種誘導体の MraY 阻害活性評価、抗緑膿菌活性評価を行い、高活性化合物を取得する。3) 化学コミュニケーションの理解と制御: 抗緑膿菌活性のみならず、新規抗菌薬の開発が世界的に切望されている病原菌である ESKAPE に対する抗菌活性も併せて評価する。MraY 阻害天然物誘導体ライブラリーの構造と抗菌スペクトルを統合的に解析する事により、特定の細菌に対する分子設計指針を提案する。

<参考文献>

1) Mashalidis, E. H.; Kaeser, B.; Terasawa, Y.; Katsuyama, A.; Kwon, D.-Y.; Lee, K.; Hong, J.; Ichikawa, S.; Lee, S.-Y. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 2917. 2) Yamamoto K.; Katsuyama A.; Ichikawa S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 1714-1719.



マルチオミクス解析で紐解くホヤのケミカルコミュニケーション戦略

酒井隆一, 宮古 圭

(北大院水)

【学術的背景・研究目的】

ホヤは脊索動物であるが浮遊幼生期にみられる脊索は、着生とともに消え無脊椎動物の体制を持つ成体となる。ホヤは二次代謝物の宝庫であるほかにも、高濃度のバナジウムを血球に濃縮するなど特異な生理・生態を持つ生物である。ホヤは時として大量に発生し水産業や海洋環境に悪影響を与える。本研究の中心となるヨーロッパザラボヤは最近北海道南部に定着した外来種であるが、今では大量に繁殖し、ホタテ養殖に打撃を与えている。本研究はオミクス解析とイメージング解析を組み合わせた新しいアプローチで、ホヤのケミカルコミュニケーションを理解し、ホヤの生態制御物質を見出すことを目的としている。

【現在までの研究成果概要】

ホヤは二次代謝物の宝庫であり、申請者は医薬となったエクチナサイジンやジデムニン等に加えて天然物には特異なチオケタールを持つメルパラジン類やポリサルファードーパミンを見出している¹。また、ある種の単体ボヤはバナジウムを血球に高濃度に蓄積するといった陸上生物では思いもよらない生理を持つ。申請者は函館沖で採集したシロボヤモドキに生理活性を持つ β -カルボリンや新規プリンをはじめとした多様な二次代謝物が含まれていることを見出しているが²、その水抽出物のメタボロミクス解析を行うとその75%が未知の物質であるという結果を得た。また、近年北海道・東北で定着し、ホタテガイの養殖に甚大な被害を与えているヨーロッパザラボヤは酸性の体液を持ち、硫酸基を複数保有するテルペノイド化合物を大量に産生する。このように本種は二次代謝物を巧みに使いながら生態系で優位性を獲得していると思われ、テルペン生合成や硫酸イオンのトランスポート・転移等のユニークなマシナリーを進化の過程で獲得したものと思われる。ヨーロッパザラボヤの精子は放出後長期に渡り泳ぐことが可能であるが、同種の卵が放出する成分に接するとその活動性は増加する半面、寿命は急激に縮むことが報告されている³。

【今後の研究計画】

本研究ではヨーロッパザラボヤをはじめとしたホヤの生態制御物質を、マルチオミクス解析、マスイメージングを組み合わせた手法に、飼育実験およびフィールド観察を組み合わせた手法で探索する。生活ステージ(卵、精子等)の生体に含まれる全成分の質量情報をLC-MS/MSで迅速かつ網羅的に取得し、データセットを作成する。このビッグデータを生物検定の結果と合わせて統計解析することで、活性を示す抽出物/分画物に共通する化合物群を見出す。次にマスイメージング解析によりこれらの化合物群の局在性を調べる。また、プロテオミクス解析では、活性成分と生合成や代謝・受容と関連するタンパク質を調べることで、遺伝子レベルでの情報にアクセスする。

<参考文献>

- 1) Uchimasu, H. *et. al. Tetrahedron*, **2016**, 72, 7185-7193.
- 2) Tadokoro, Y., *et.al. ACS Omega*, **2017**, 2, 1074-1080.
- 3) Bolton, T, F. *et al. Biol. Bull.* **1996**, 190, 329-335.

低分子リガンドの高機能化に関する研究

有本博一

(東北大院生命)

【学術的背景・研究目的】

天然物由来を含む低分子医薬品の作用機序は、結合相手（通常はタンパク質）の狭いエリアを塞ぐことにもとづいている。このアプローチは、酵素や受容体などヒトプロテオーム全体の2割程度に対して優れた実績を挙げてきた一方で、多くの疾患関連タンパク質がアンドラッグブルとして残る原因ともなっている。

この問題に取り組む新規創薬モダリティとして、標的の分解剤 (degrader) が注目を集めている。上述の「塞ぐアプローチ」では、塞がれたエリア以外の標的機能を抑制することができないが、丸ごと分解すれば標的の全機能を抑制可能である。PROTAC など既存デグレーダーの標的分解速度は速く、効果も持続するので、優れたケミカルノックダウン法と言える。

本研究課題では、選択的オートファジーにもとづくデグレーダー技術を開発中である。

【現在までの研究成果概要】

前半の研究期間において、我々は AUTAC と名付けたデグレーダー技術を論文発表した¹⁾。

AUTAC は PROTAC と同様に、標的タンパク質と結合する標的化リガンドと「分解タグ」を用いる。既存のプロテアソーム機構のデグレーダーは、ユビキチン E3 リガーゼと結合する分子を「分解タグ」として用いることが多い。

我々はかつて細胞内に感染した病原菌の選択的オートファジー機構を研究し、細菌のグアニル化修飾が基質選択の「目印」として働くことを見出した。この知見を元にして、AUTAC では合成グアニン誘導体を「分解タグ」として選択した。

標的化リガンドを適宜取り替えることによって、細胞内のタンパク質や機能不全ミトコンドリアのオートファジー分解を達成することができた。選択的オートファジーにもとづくデグレーダーとして、AUTAC は世界初の成功例となった。

【今後の研究計画】

後半の研究期間では、AUTAC 技術の完成度をさらに向上させる計画である。例えば、AUTAC が機能する詳細な分子機構を明らかにすることによって、活性の向上や新規デグレーダーの設計が可能になると期待される。

<参考文献>

1) Takahashi, D. *et al. Mol. Cell*, **2019**, 76, 797. 2) 高橋大輝, 有本博一, *医学のあゆみ*, **2020**, 272, 958.

新たな痒み伝達経路の解明と掻痒症治療シーズの開発

杓村憲樹^{1,2}, 飯尾啓太², 南雲康行¹, 長瀬 博^{1,2}

(¹筑波大睡眠研究機構 (WPI-IHIS), ²筑波大数理物質)

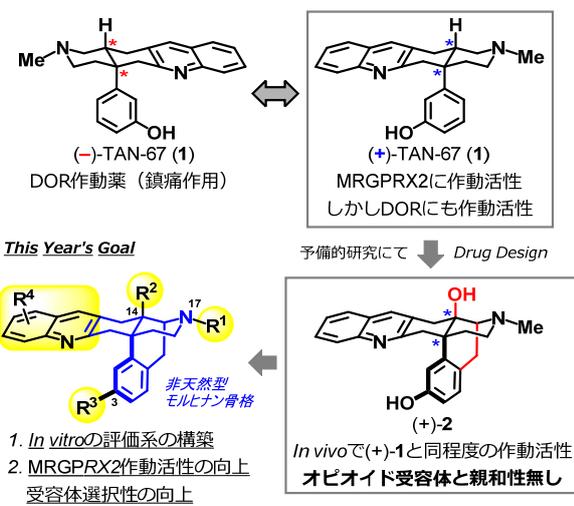
【学術的背景と研究目的】

「痒み」は、「痛み」と同様に体を守る生体防御反応の一つであり、また、体の異常を知らせる警告反応の一つとしても認識されている。しかし、両者は全く別の物であるという事が科学的に報告されて以来、痒みの伝達系や作用機序に関する研究は、遺伝子学、神経薬理学、生物学そして臨床研究を中心に精力的に行われてきた。一方、リガンド-受容体間レベルでみると、痒みに関する研究は痛みに関する研究ほど進んでいない。

このような背景の下、我々の化合物 (+)-1 が、Mas 関連 G タンパク質共役受容体 X2 (MRGPRX2) に結合し、作動活性 (EC₅₀ = 290 nM) を示す事が近年報告された¹⁾。ヒトの肥満細胞を中心に発現しているオーファン受容体 MRGPRX2 は、遺伝子学研究等の結果、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性掻痒症に関与する受容体と考えられている。我々は、この (+)-1 の分子骨格を基盤として、MRGPRX2 に選択的に作用する化学コミュニケーション分子の創製に着手し、それを利用して MRGPRX2 周辺の生物マシーナリーの解明を目指す事とした。

【研究計画・方法】

本研究の予備的研究において最初に検討した事は、(+)-1 のオピオイド受容体との親和性を除去する事であった。(+) -1 は、鎮痛作用を及ぼす δ オピオイド受容体 (DOR) 作動薬として広く利用されている (-)-TAN-67 (1) の光学異性体であり、(-)-体ほどでは無いが、DOR へも作動活性を示す。種々の検討の結果、(+)-1 のフェノール環の自由回転を固定した、非天然型モルヒナン骨格を有する(+)-2 を得る事に成功した。(+) -2 は当初の目的通り、オピオイド受容体とは全く結合せず、動物実験 (髄腔内投与) において (+)-1 と同程度の活性を示した。



そこで今年度は、まず MRGPRX2 の *in vitro* の評価系の構築を行い、この *in vitro* 評価系を利用して(+)-2 の構造活性相関研究を実施する。基盤骨格となる非天然型モルヒナン分子の誘導化部分は、(+)-2 を創製するまでに得た研究知見や報告されているホモロジーモデリングの結果¹⁾より、① 17 位窒素上の置換基 R¹、② 14 位置換基 R²、③ 3 位置換基 R³、そして④ キノリン環上への置換基 R⁴ 導入あるいは複素環の変換を計画している。*In vitro* 評価系の構築においては、MRGPRX2 を発現する為のベクターDNA をヒト胎児腎細胞 293 (HEK293) に遺伝子導入し、受容体の安定細胞株を作成する。細胞応答の評価は Fura 2-AM を用いて Ca²⁺放出を測定し評価する予定である。以上の研究計画を経て、MRGPRX2 に選択的に作動活性を示す化学コミュニケーション分子の創製を目指す。

<参考文献>

1) Lansu, K. Nagase, H. Roth, B. L. *et al. Nat. Chem. Biol.* **2017**, *13*, 529.

海洋天然物と細胞骨格タンパク質との化学コミュニケーションの解析と応用

木越英夫, 大好孝幸

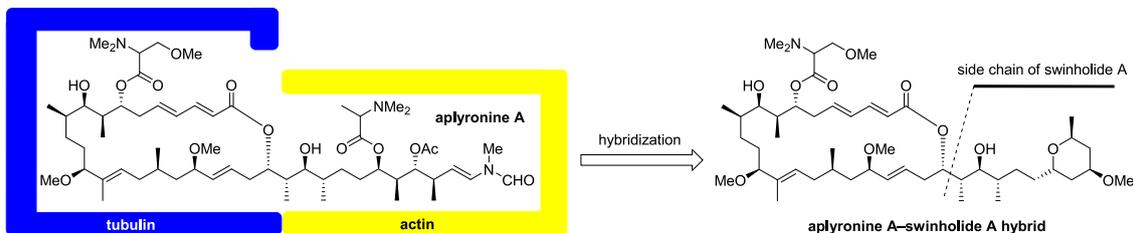
(筑波大数理物質系)

【学術的背景・研究目的】

海洋生物からはこれまでに抗癌剤のリードとなる腫瘍細胞増殖阻害活性を含む数多くの生物活性物質が発見され、その宝庫として考えられている。海洋天然物アプリロニンAは化学シグナルとして働くことにより、二大細胞骨格タンパク質であるアクチンとチューブリンのタンパク質間相互作用を誘導し、生成したこれらの三元複合体が鍵となり、前例のない強力な抗腫瘍性を発現する¹⁾。本研究では、海洋天然物により誘導されるタンパク質間相互作用の詳細を解析し、生成する三元複合体の構造と機能(化学コミュニケーション)を理解することにより、同様の活性を持つ有用な生物活性リガンドの創製を目的とする。天然物自身はその誘導化に限界があるが、アナログではかなり自由に設計が行えるために、機能解明にも活用することができる。

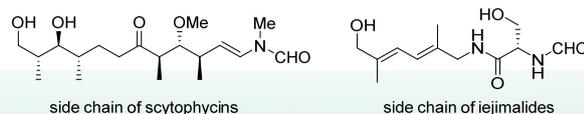
【現在までの研究成果概要】

すでにアプリロニンAの全合成経路を確立してはいるが、選択性、効率の点で不十分な点が含まれていた。そこで、令和1年度までの公募研究で天然品と比較して短段階で合成が可能なアナログを創出した。すなわち、アプリロニンAのチューブリンとの結合に重要なマクロラクトン部と、アプリロニンAと同等のアクチン脱重合活性を持つスウィンホライドAの側鎖部を連結させたハイブリッド・アナログを設計・合成し、この化合物がアプリロニンAと同等の腫瘍細胞増殖阻害活性を持つことを明らかにした。また、その作用メカニズムもアプリロニンAと同様であることを確認した²⁾。



【今後の研究計画】

天然物のハイブリッド化による構造簡略化高活性アナログの設計が有望であることが上記のように明らかとなったので、今後、さらに別の天然物とのハイブリッド化を検討する。上記ハイブリッド化の成功を踏まえると、側鎖部とマクロラクトン部の連結部の立体化学が重要であることが明らかとなっている。そこで、サイトファイシン類とiejimalid類をハイブリッド化の対象とする。これらによって得られた高活性アナログをケミカルプローブへと変換し、三元複合体の化学コミュニケーションを解析する。



<参考文献>

- 1) Kita, M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18039.
- 2) Ohyoshi, T. *et al. Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9537.



蛍光プローブを活用した活性イオウ分子産生酵素の阻害剤の 探索/創製と機能解析

花岡健二郎

(東大院薬)

【学術的背景・研究目的】

活性イオウ分子とは、生体内に存在する反応性の高い含硫黄小分子である。硫化水素 (H_2S) は代表的な活性イオウ分子として、血管拡張や炎症等に関与するガス状シグナル伝達物質として着目されてきた。さらに近年では、0 価の硫黄原子である sulfane sulfur が、cysteine persulfide や glutathione persulfide などの形で存在し、シグナル伝達やレドックス制御において重要な生理機能に関与することが報告されている。これらの活性イオウ分子は、生体内で酵素依存的に産生され、現在までに cystathionine γ -lyase (CSE)、cystathionine β -synthase (CBS)、3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST)、cysteinyI-tRNA synthetases (CARs) の4つの産生酵素が報告されている。活性イオウ分子の産生において各酵素は複雑に関わり合っており、どの酵素が活性イオウ分子産生の主要な酵素であるのか、その全貌は未だ明らかになっていない。一方、活性イオウ分子の機能解明において、阻害剤は重要なケミカルツールとして活用されてきたが、CSE、CBS に関しては、選択性の低い阻害剤が汎用されているのが現状である。そこで本研究において、CSE 及び CBS に対して高い選択性を示す新規阻害剤の開発を目指す。

【現在までの研究成果概要】

これまでに、我々が開発した H_2S 選択的蛍光プローブ (HSip-1) を用いて^{1,2)}、161,600 の化合物ライブラリーからスクリーニングすることで、CSE を選択的に阻害する化合物として oxamic hydrazide ($\text{IC}_{50} = 11 \mu\text{M}$) を見出すことに成功した。また、SPR 測定により oxamic hydrazide は不可逆的に CSE と結合を形成していることが明らかとなった。さらに、X 線結晶構造解析の結果、oxamic hydrazide のヒドラジノ基は、PLP とシッフ塩基を形成していることが分かった。次に、誘導体の合成・評価を行った結果、oxamic hydrazide にメチル基を導入した化合物が強い阻害活性を示した ($\text{IC}_{50} = 0.41 \mu\text{M}$)。さらに、酵素選択性について既存の阻害剤である D,L-propargylglycine (PAG) と比較した結果、oxamic hydrazide にメチル基を導入した化合物及び PAG が他の PLP 依存性酵素である methionine γ -lyase (MGL) に対しても阻害作用を示したのに対し、oxamic hydrazide は高い CSE 選択性を示すことが明らかとなった。その他、国際共同研究によって、活性イオウ分子である H_2S や sulfane sulfur をそれぞれ検出する蛍光プローブの供与によって、N-アセチルシステインの抗酸化作用や細胞保護作用のメカニズムを明らかにすることにも成功している³⁾。

【今後の研究計画】

これまでに見出した選択的なCSE阻害剤を培養細胞へと応用することで、生細胞におけるこれら酵素の活性イオウ分子 (H_2S を含む) の産生に関わる役割を明らかにする。また、CBS の選択的阻害剤のハイスループットスクリーニングによる探索を目指し、CBS蛋白質の大腸菌による大量発現・精製法の確立、さらには384ウェルプレートを用いたCBS阻害剤のスクリーニング条件の検討を行っていく。

<参考文献>

- 1) Sasakura, K. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18003.
- 2) Hanaoka, K. *et al. Sci. Rep.* **2017**, *7*:40227.
- 3) Ezerin, D. *et al. Cell Chem. Biol.* **2018**, *25*, 447.

14-3-3 たんぱく質が制御する化学シグナルの解明と制御

大神田淳子

(信州大農)

【学術的背景】

14-3-3 たんぱく質は、酵母からヒトに至るすべての真核細胞生物に発現しシグナル伝達を調節する制御因子であり、発生、増殖、分化、細胞死、エピゲノム制御等々、生命維持に重要な事象のあらゆる局面に関与している。14-3-3 が調節する化学シグナルを正負に変調する有機化合物は、細胞シグナル機構の解明とともに新たな医療の開拓に役立つと期待される。

【研究目的】

本研究では、14-3-3 化学シグナルを正負に変調する有機化合物を植物毒フシコクシン(FC)の半合成構造改変により創出し、14-3-3 化学シグナルの理解と医薬品開発に応用する。具体的には【I】抗がん活性 FC 誘導体が関与する 14-3-3 作用たんぱく質の網羅的同定と定量を基礎とした作用機序の解明、【II】プロテオミクス解析データに基づくインタラクトーム解析による 14-3-3 シグナルネットワークの全貌の記述と本創薬概念が対象とし得る疾患のリストアップ、【III】天然型 FC の機能化による 14-3-3 相互作用プローブおよび変調剤の創出、に取り組む。

【研究計画・方法】

【I】プロテオミクス解析による作用機序解明

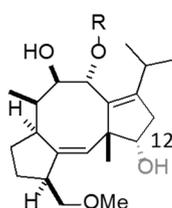
N 端にタンデムタグを付与した 14-3-3ζたんぱく質の共免疫沈降試料をプロテオミクス解析に付し、抗がん活性 FC 誘導体の標的たんぱく質の同定と作用機序解析を行う。

【II】14-3-3 インタラクトーム解析によるシグナルネットワークの解明

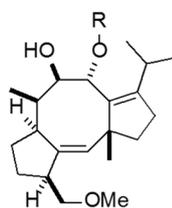
各種 14-3-3 isoform の作用たんぱく質のプロテオミクス解析から、リン酸化シグナル亢進下、低酸素下、成長因子作用下等の細胞外部刺激下において FC 誘導体に変調するシグナルを同定するとともに 14-3-3 インタラクトーム解析による細胞内シグナルコミュニケーションを描出する。

【III】FC の構造変換による 14-3-3 相互作用の安定化剤および阻害剤の創出

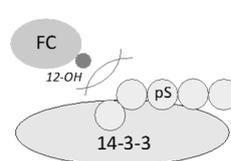
FC 生産菌変異株の培養により天然型 FC および生合成中間体を取得し、これらの半合成的構造改変による各種官能基導入を検討し、14-3-3 と天然変性たんぱく質間の PPI を対象とする蛍光可視化剤および中分子変調剤を創出する。



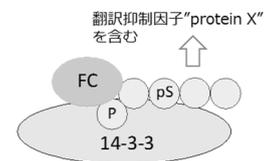
不活性 (i.e. ISIR-042J)



活性有 (i.e. ISIR-042)



12位水酸基の立体障害のため14-3-3PPIを安定化できない



3者会合体形成によるPPI安定化

本計画 ⇩

本計画 ⇩

■ FC誘導体合成による14-3-3阻害剤・安定化剤の創出

■ Target-IDによるFCの作用機序解明
■ 14-3-3 isoformごとの網羅的PPI探索

<参考文献>

1) J. Ohkanda, A. Kusumoto, L. Punzalan, R. Masuda, C. Wang, P. Parvatkar, D. Akase, M. Aida, M. Uesugi, Y. Higuchi, N. Kato, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 16066.



哺乳動物毒における化学コミュニケーションの解明

北 将樹
(名大院生命農)

【学術的背景・研究目的】

動物由来の天然毒にはユニークな構造や切れ味鋭い活性をもつものが多い。また加速進化により、有毒動物由来の生理活性ペプチドには多様性がみられる。このような新規神経毒の化学的解明は、薬理学、神経科学、精神医学など広範な生命科学の発展に寄与し、疼痛治療薬など新規薬剤の開発にも直結する¹⁾。本研究では、化学生態学・進化学的にも興味深い、希少な哺乳類由来の有毒物質の構造と機能の解明と、より高活性な神経毒アナログの創製を目指す。またこれらの神経毒について、異種動物の類似物質と比較し、生物進化における神経毒の生物学・生態学的意義を探ることを目指す。



ブラリナトガリネズミ

シンエンケファリン
アナログペプチド
(痙攣, 麻痺作用)

→ 神経系
Ca チャネル?



カモノハシ

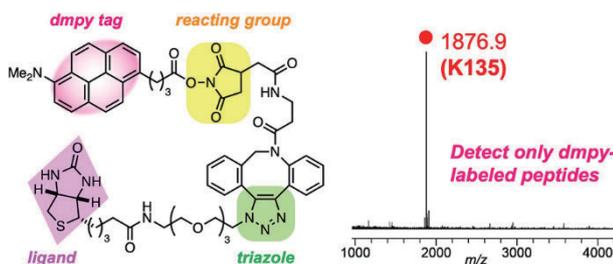
CNP 断片
ヘプタペプチド
(炎症惹起, 痙攣)

→ グルタミン酸受容体?
ヒスタミン受容体?

【現在までの研究成果概要】

麻痺性神経毒 BPP 類の構造と機能：ブラリナトガリネズミの顎下腺から新規麻痺性神経毒ペプチド BPP1 および BPP2 を単離した。ヒト脳に含まれる類似ペプチドとの比較により、BPP 類の 3 つのジスルフィド結合の結合様式を推定した。また BPP2 のヒト神経芽腫細胞に対する Ca^{2+} 流入作用を見出した。この作用は N 型チャンネル阻害剤 ω -コノトキシン類により抑制され、BPP 類が神経系 Ca^{2+} チャンネルを標的とすることが分かった。また絶滅危惧種の有毒哺乳類キューバソレノドンの捕獲に成功し、真無盲腸目のより正確な分子系統解析を達成した^{2,3)}。

標的受容体ーリガンド相互作用を解析する新手法の開発：ラベル支援レーザー脱離イオン化質量分析法 (LA-LDI MS) で有用なアミドピレン基および *N,N*-ジメチルアミノピレン基を開発し、これらの蛍光タグでラベル化したペプチドの選択的な検出とアフニティー精製に成功した^{4,5)}。またビオチン・アビジンの系をモデルとした標的分子におけるリガンドの結合様式を高精細に解析できる新手法を提唱した^{6,7)}。



【今後の研究計画】

希少な哺乳類由来の有毒物質の構造と機能の解明、ならびにより高活性な神経毒アナログの創製を目指す。トガリネズミの持つ麻痺性ペプチドの研究から、痛覚過敏や神経因性疼痛など、痛みに関わる新規な作用機序の解明研究を推進する。また、領域内の連携を活用して、生物活性天然物の新たな標的分子の解明を目指す。

<参考文献>

- 1) Kita, M. *Clinical Neuroscience* **2017**, 35, 1453. 2) Sato, J. J. *et al. Sci. Rep.* **2016**, 6, 31173. 3) Sato, J. J. *et al. Mol. Phylogent. Evol.* **2019**, 141, 106605. 4) Yoneda, K. *et al. Sci. Rep.* **2015**, 5, 17853. 5) Arai, A. *et al. Sci. Rep.* **2020**, 10, 7311. 6) Yoneda, K. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 8564. 7) Watanabe, R. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 7883.

外来生物の誘引現象の理解と駆除を目指した 強心ステロイドの非天然型アナログの創出

中崎敦夫¹, 原村隆司²

(¹名古屋大学・大学院生命農学研究科, ²酪農学園大学・農食環境学群)

【学術的背景】

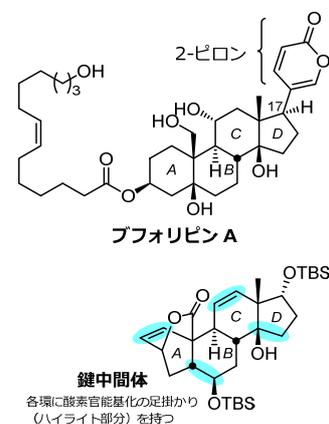
外来生物であるオオヒキガエルは生態系に甚大な被害をもたらす脅威となっているが、その駆除法は確立されていない。駆除における最重要なポイントは、いかにして環境へ負荷をかけず、生物種特異的にオオヒキガエルのみを駆除するかという点である。興味深いことに、オオヒキガエルのオタマジャクシは、彼らが身を守るための防御毒ブファジエノリド(強心ステロイド)に強く誘引されることが報告されている¹⁾。我々は、オオヒキガエルがブファジエノリドに誘引される分子機構に興味を抱いた。また、この特異な誘引現象を利用すれば、オタマジャクシの段階でオオヒキガエルを駆除(捕集)できるのではないかと考えた。

【研究目的】

本研究では、オオヒキガエルの誘引現象の理解と駆除を最終目的として、i) ブファジエノリド群の合成、および ii) 誘引活性と毒性評価を指標とする構造活性相関研究、という2点について検討する。これにより、誘引活性の発現部位の特定や毒性との関係の解明とともに、環境負荷が小さく、駆除に利用可能な構造単純化アナログ(非天然型アナログ)の創出を目指す。

【研究計画・方法】

多様な置換パターンを持つブファジエノリドの自在合成を目的として、我々が最近開発した合成法を使って、はじめに鍵中間体の合成を目指す²⁾。この鍵中間体は、各環に酸素官能基化の足掛かりとなるアルケンまたは水酸基を有していることから、多様なブファジエノリドの自在合成を可能とする優れた分子である。ブファジエノリドの全合成に向けて残る二つの課題(鍵中間体を基質とする酸素的構造修飾と、17位の2-ピロンの構築)を解決し、まずは、ブフォリピンAを含む天然型ブファジエノリドの全合成を目指す。また、この合成法を基盤として、ブファジエノリドの誘引活性発現に必要な官能基・置換パターンを明らかにする構造活性相関を推し進めるための非天然型アナログも合成する。



合成した天然型ブファジエノリドとその非天然型アナログについて、ヒキガエルのオタマジャクシに対する誘引活性と毒性を評価する。また、今回対象としているブファジエノリド群は強心ステロイド特有の構造的特徴を有することから、Na⁺/K⁺-ATPase 阻害に由来する毒性を持つと予想される。生態系への配慮の観点、および毒性と誘引活性の相関を明らかにする目的で、合成品のNa⁺/K⁺-ATPase に対する阻害活性も評価する。さらに、蛍光標識体を導入した分子プローブの合成を行い、オタマジャクシの組織や細胞(特に、嗅上皮)に対しイメージングを実施する。

<参考文献>

- 1) Haramura, T. Shine, R. *et al. Proc. R. Soc. B.* **2012**, 279, 3436.
- 2) Watanabe, S. Nishikawa, T. Nakazaki, A. *Org. Lett.* **2019**, 21, 7410.



粘膜免疫における細胞間化学コミュニケーションの理解に向けた 機能性分子の創製

井貫晋輔
(京大院薬)

【学術的背景・研究目的】

Innate-like T lymphocyte の一種である mucosa-associated invariant T (MAIT) 細胞は、腸管免疫など粘膜免疫系において、細菌感染からの生体防御を担うとともに、がんや自己免疫疾患などに関与することが指摘されている¹⁾。MAIT 細胞は、T 細胞受容体 (TCR) を介して、抗原提示細胞上の major histocompatibility complex (MHC) class I-related protein (MR1) タンパク質とリガンドの複合体を認識して活性化され、サイトカイン誘導を介した様々な免疫応答を示す。しかしながら、長らくリガンドとなる化合物が未解明であったため、その機能解析や分子レベルでの理解が遅れていた。最近、微生物代謝産物である 5-(2-oxopropylideneamino)-6-D-ribitylaminouracil (5-OP-RU) などが MR1 タンパク質と結合し、MAIT 細胞を活性化することが報告された (図)²⁾。しかしながら、5-OP-RU は生理的条件下において不安定な化合物であるため、使用に際して前駆体である 5-amino-6-D-ribitylaminouracil (5-A-RU) とメチルグリオキサールから用時調製が必要である。このような背景のもと、我々は、MR1 および MAIT-TCR によるリガンド認識機構の解明と、化学的に安定な MAIT 細胞制御リガンドの開発に向けて、微生物代謝物を基盤とした構造展開を行っている。

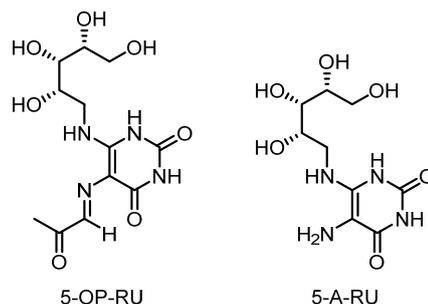


図. 5-OP-RU, 5-A-RU の構造

【現在までの研究成果概要】

我々は、これまでに新たなリガンド取得のために、5-OP-RU からの構造展開と、これらの評価系の開発を行ってきた。構造展開については、MAIT-TCR の認識に重要とされる ribityl 基の立体異性体の合成と活性評価を行った。その結果、活性発現において鍵となる部分構造を見出すことに成功した。また、ribityl 基の誘導化を見据えて、多様な誘導体の合成を可能とする手法の開発を検討してきた。特にグルコースなど単糖誘導体に対する光酸化還元触媒反応を開発し、様々な ribityl 基誘導体に変換可能な中間体の合成に成功した³⁾。

【今後の研究計画】

引き続き、5-OP-RU を基盤とした構造展開を実施し、MAIT 細胞の制御を担うケミカルツールの創製と、それらを用いた機能解析や創薬展開を目指して研究を推進する。

<参考文献>

1) Toubal, A. *et al. Nat. Rev. Immunol.* **2019**, *19*, 643. 2) Corbett, A. J. *et al. Nature* **2014**, *509*, 361. 3) Matsuoka, T. *et al.* submitted.

リポ多糖を介した細菌-宿主間ケミカルエコロジーの理解と ワクチンアジュバント開発への展開

下山敦史

(阪大院理)

【学術的背景】

近年、腸内細菌叢がヒトとの複雑な相互作用(化学コミュニケーション)を介して恒常性維持に貢献していることが明らかにされつつある。例えば、腸管リンパ組織の一つであるパイエル板に *Alcaligenes* 属細菌が共生していることが、2010年に東大の清野らにより見いだされ、腸内恒常性維持に深く関与していることが示唆されている¹⁾。

その一方で我々は、グラム陰性菌細胞外膜の複合糖質リポ多糖(LPS)とその活性中心であるリポドAについて、構造と免疫増強作用の相関を解明してきた。近年は、細菌-宿主間のケミカルエコロジー研究の観点から、生体内環境で生息する細菌について、リポドAの免疫調節作用の解析とアジュバントへの応用について研究を進めており、リポドAの活性が細菌の特徴を深く反映していることを明らかにし、リポドAを介した細菌-宿主間の化学コミュニケーションが存在する可能性を示してきた。例えば、大腸菌リポドAが強力な免疫活性化作用とそれに由来する高炎症性や致死毒性を示す一方で、ヘリコバクターピロリなどの寄生菌リポドAは、選択的免疫活性化作用(殺菌作用阻害・慢性炎症誘導)を示す²⁾。この作用は、寄生菌が殺菌作用から逃れつつ慢性炎症性疾患を誘発する要因の一つであると考えられる。そこで我々は、共生菌においても共生関係構築の鍵となる恒常性維持機能をLPS・リポドAが有するのではないかと考え、*Alcaligenes* 属の一種であり、腸管関連リンパ組織パイエル板への局在が確認された *Alcaligenes faecalis* に着目した。

【現在までの研究成果概要】

これまでに *A. faecalis* 由来LPSの精製、構造決定および機能解析を実施した。その結果、*A. faecalis* LPSは低毒性ながら強力な抗体産生増強作用を示し、腸管免疫制御の鍵化合物であることが示唆された^{3,4)}。さらには *A. faecalis* リポドAおよびその類縁体の化学合成を達成した。合成リポドAは、低毒性ながら免疫賦活作用を示し、アジュバントとして大変有望であることが示され、特許出願も行った。

【今後の研究目的・計画】

近年、抗原とアジュバントの複合化により、効率的な抗体産生が誘導されるというセルフアジュバント効果が報告されている。本研究においては、*A. faecalis* リポドAのアジュバント作用を最大限に引き出すため、*A. faecalis* リポドAと糖鎖抗原を連結したアジュバント-抗原複合体を合成し、セルフアジュバントワクチンの開発を目指す。また *A. faecalis* と同様にパイエル板への共生が確認された *A. xylosoxidans* についても、LPSの構造決定ならびにリポドAの合成・機能評価を実施する。さらには、細菌-宿主間相互作用解析を共生菌のみならず病原菌にも拡充する。感染後に自己免疫疾患を惹き起こすことで知られ、そのリポドAの効果的アジュバント作用が予想される病原菌 *Campylobacter jejuni* についても(共生菌リポドAに比べ毒性への懸念はあるものの)、リポドAおよび抗原複合体の合成・機能評価を実施する。これにより共生・病原菌、双方の観点から、有用アジュバントの探索ならびにリポドAを介した免疫調節システムの解析が実施できる。

<参考文献>

1) Kiyono, H. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 7419-7424. 2) Shimoyama, A. *et al. Chem. -Eur. J.* **2011**, *17*, 14464-14474. 3) Kiyono, H. *et al. Mucosal Immunology* **2018**, *11*, 693-702. 4) Kunisawa, J. *et al. submitted.*



T1r 味覚受容体による化学シグナル感知機構の構造生物学的解明

山下敦子

(岡大院医薬薬)

【学術的背景・研究目的】

味覚は、生物が摂食する際に食物に含まれる化学物質を感知し、生存に必要な栄養素を含むか、あるいは害となる物質を含むかを判断する化学感覚である。生存に重要な生理機能であるだけでなく、「食べるもの」と「食べられるもの」との間の化学コミュニケーションとしての側面も持つ。口腔内には、これらの味質を呈する化学物質をそれぞれ認識する味覚受容体が存在する。このうち、T1r1-T1r3 ヘテロ二量体と T1r2-T1r3 ヘテロ二量体は、ヒトではそれぞれうま味受容体および甘味受容体として機能し、多くの動物は、その両方で外界に存在するエネルギー源の多くを感知している。2種類のT1r受容体は、共通した分子特性と機能の多様性を利用して、生態学的・生理学的に独立した機能を担い、幅広い化学シグナル感知と生体応答の起点の役割を果たしていると考えられる。

研究代表者らは、現時点でも味覚受容体唯一の構造解析例である、T1r2-T1r3 細胞外味物質認識領域の結晶構造解析に成功し、化学物質認識の構造基盤を解明している^{1,2)}。そこで、T1r2-T1r3に加え、T1r1-T1r3も含めた幅広いT1r受容体について、それぞれがリガンドとする化学物質・その受容体への作用・受容体による化学物質認識の構造基盤を明らかにすることで、T1r受容体による外界からの化学シグナル感知機構を解明することを目的とする。

【現在までの研究成果概要】

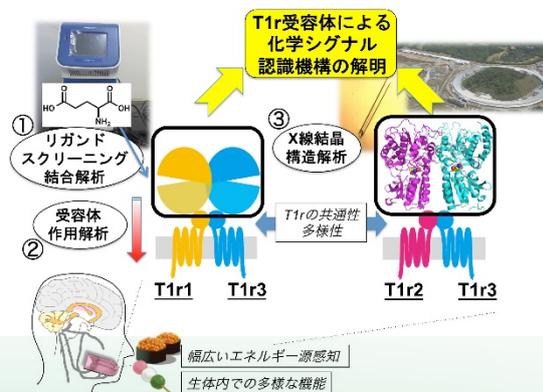
これまで味覚受容体については、タンパク質レベルの解析が進んでおらず、効率的なリガンド結合解析系が存在しなかった。そこで、研究代表者らによる解析が進んでいるメダカ T1r2a-T1r3 味物質認識領域試料を利用して、示差走査蛍光測定法を用いたハイスループットリガンド結合解析系を構築し、系の有効性を立証するとともに、同受容体のアミノ酸結合プロファイルを明らかにした³⁾。さらに、すでに研究代表者らが確立している、T1r受容体細胞外領域などのヘテロ多量体タンパク質に適した発現系⁴⁾を用いて、T1r1-T1r3 細胞外領域の試料調製や結晶化条件探索を進める⁵⁾など、幅広いT1r受容体に対して構造・機能連関研究を進めるための研究基盤を確立した。

【今後の研究計画】

確立したT1r受容体の構造・機能解析基盤を利用し、T1r2-T1r3に加えT1r1-T1r3の構造情報取得に向けた立体構造解析、両受容体に結合する化学物質の探索、およびそれらの受容体への作用と結合状態構造の並行解析を行って、受容体リガンドの化学構造軸・受容体の分子系統軸・受容体の立体構造軸の3軸のさらなる展開をはかり、T1r受容体分子と認識する化合物との分子間シグナル解明を目指す。

<参考文献>

- 1) Nuemket, N., Yasui, N. *et al. Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15530. 2) Nango, E. *et al. Sci. Rep.* **2016**, *6*, 25745.
 3) Yoshida, T. *et al. PLoS ONE* **2019**, *14*, e0218909. 4) Yamashita, A. *et al. Prot. Sci.* **2017**, *26*, 2291. 5) 細谷ら SPring-8/SACLA 利用研究成果集, **2019**, *7*, DOI : 10.189567/rr.7.1.37.



アレロケミカルを起点とした植物間コミュニケーション分子の開発

新藤 充
(九大先導研)

【学術的背景・研究目的】

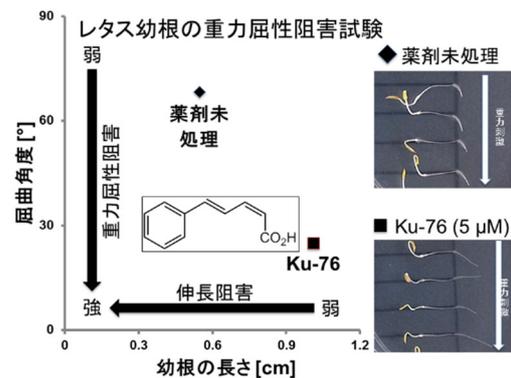
アレロパシー(植物他感作用)は植物がもつ自己防御システムであり、様々なアレロケミカルを放出し、周囲の植物(広義には生物)に対して何らかの効果をもたらす。したがってアレロケミカルは植物のコミュニケーションツールとも考えられる。これまでに我々はユキヤナギ由来のアレロケミカルであるシス桂皮酸を対象に多くの誘導体を合成しレタス幼根の生長抑制に関する構造活性相関を明らかにし、さらに蛍光プローブを合成し分子イメージング実験により、コルメラ細胞への局在を観察した¹⁾。コルメラ細胞は重力センシングに関わる細胞であることからシス桂皮酸が重力屈性に作用している可能性が示唆され、事実、シス桂皮酸に重力屈性阻害作用が見出された。重力屈性は植物の基本的な性質であり、植物ホルモンがその制御に関与していることから、植物生理学分野では重要な研究対象となっている。分子遺伝学的な研究は近年大きく進展し、また、植物ホルモンのアゴニストもしくはアンタゴニストとして重力屈性阻害剤の研究報告もあるものの、その標的分子や作用機構などは未解明である。そこで本研究では植物の重力屈性を特異的に制御する生理活性化合物の探索及び作用機構の化学的解析を通じたアレロパシーの理解を目的とした。

【現在までの研究成果概要】

我々が作成したシス桂皮酸合成誘導体ライブラリーから成長阻害を示さない化合物を選抜し、レタス幼根に対する重力屈性阻害試験に付したところ、5 μ Mで効果を示す特異的な重力屈性阻害剤ku-76を見出した。本化合物に関して構造活性相関研究を行ったところ、芳香環、カルボン酸および2Zアルケニル基が活性発現に必須であることが判明した²⁾。さらに、構造展開を行ったところ、100倍以上強力な重力屈性阻害効果を示す複数の類縁体を見出すことに成功した。

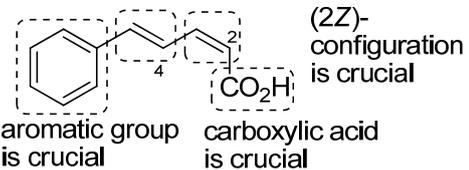
【今後の研究計画】

引き続き、強力な重力屈性阻害作用化合物の探索を推進する。さらに、活性化合物を標識し、標的因子の同定に有用な分子ツールの開発を目指す。アレロケミカルや重力屈性阻害剤に関する化学生物学的な研究は遅れており、本新学術領域内外で植物科学、化学生物学の専門家と連携することで理解が進むと期待している。



Structure-Activity Relationship

(4E)-configuration may be important, but not essential



<参考文献>

- 1) Abe, M., Shindo, M. *et al. Phytochemistry*, **2012**, 84, 56-67.; Nishikawa, K., Shindo, M., *et al. Phytochemistry*, **2013**, 96, 132-147.; Nishikawa, K., Fujii, Y., Shindo, M., *et al. Phytochemistry*, **2013**, 96, 223-234.; Fukuda, H., Shindo, M. *et al. Tetrahedron*, **2016**, 72, 6492-6498. [Cover Figure].
- 2) Shindo, M. Fujii, Y. *et al. Phytochemistry*, **2020**, 172, 112287.; Shindo, M. Fujii, Y. *et al. to be submitted*.



化学シグナル伝達における分子内ネットワークの理解と アロステリック制御機構の解明

高橋栄夫

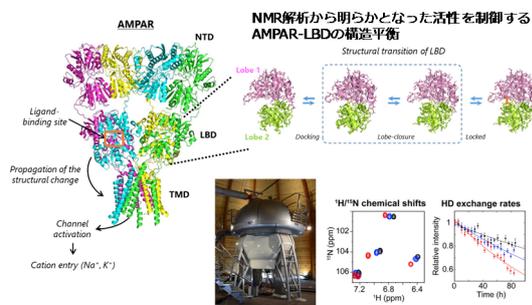
(横浜市大院生命医)

【学術的背景・研究目的】

化学コミュニケーションの中心となる化学シグナル伝達の分子基盤を理解し、合理的な制御を目指すためには、化学伝達分子受容体の立体構造の視点が必要となる。構造生物学的解析手法(X線結晶構造解析、クライオ電子顕微鏡解析等)の進展により、化学伝達分子が受容体に結合した結果、どのような構造変化が起こるか、といった「入力」と「出力」についての情報を得ることは可能となってきたが、伝達分子結合部位から離れた領域に“どのように”構造変化を誘起し機能を発現するか、といった「分子内コミュニケーション」の理解に至っているとは言い難い状況にある。本研究では、生体高分子の原子レベルでの構造変化を鋭敏に検出することが可能なNMR(核磁気共鳴)法を活用することで、分子内に存在する構造ネットワークの同定を試みる。得られた結果をもとに、受容体の本来のリガンド結合部位とは異なる部位で相互作用し機能調節することが可能なアロステリック調節薬が、どのように分子内コミュニケーションに影響を与え、効果を発現しているかについて解明する。分子間相互作用は、化学コミュニケーションの基盤となる現象であるが、化学伝達分子の結合により受容体に誘起される構造変化を捉え、遠距離に伝播するネットワークが理解できれば、従来薬の作用点とは異なる、より多様な視点での化学伝達分子の創製、化学コミュニケーションの制御が期待できる。

【現在までの研究成果概要】

研究代表者は、これまでにグルタミン酸受容体 AMPAR のリガンド結合ドメイン(LBD)を対象とし、リガンド結合により AMPAR-LBD に誘起される変化を、NMR法を中心とするダイナミックな視点において捉える研究を進めた^{1), 2), 3)}。その結果、AMPAR の薬理活性は、LBD の動的平衡状態がシフトすることで制御されていることを明らかにし、AMPAR の部分活性(partial agonism)発現のメカニズムの一端を解明することに成功した。



【今後の研究計画】

本研究では、これまでの成果をさらに発展させ、構造・機能的な影響は少ないが、変異部位周辺に微小な影響を与える保存的変異体を複数作製し、それらの NMR 化学シフト摂動に関する相関解析を行い、リガンド結合に伴いどのように構造変化が伝播するかを明らかにする。さらに、AMPAR のアロステリック調節薬がリガンド結合能に影響を与える、受容体の不活性化抑制のメカニズム解明に取り組む予定である。

<参考文献>

1) Kiyonaka, S. et al., *Nat. Chem.*, **2016**, 8, 958-967; 2) Sakakura, M. et al. *Structure*, **2019**, 27, 1698; 3) Oshima, H. et al. *Biophys. J.* **2019**, 116, 57; 4) Argunhan, B. et al. *eLife*. **2020**, 9: e52566w



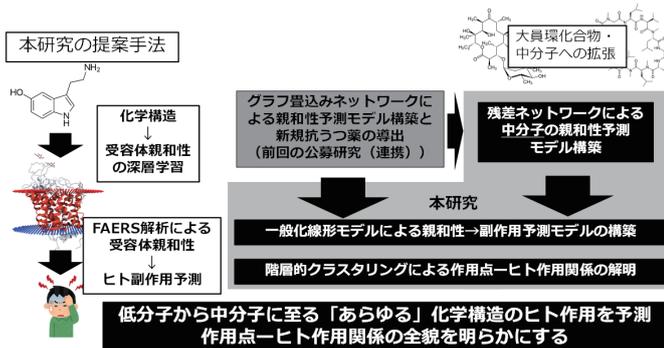
低分子から中分子に至るあらゆる化学構造のヒト作用予測モデルの開発

永安一樹, 酒井 幸, 金子周司
(京大院薬)

【学術的背景】

医薬品は化学物質であり、低分子であれば簡単な化学構造式で表現することができる。しかし、我々は化学構造式を見ただけで如何なる薬理作用を発揮する物質であるかを当てるほど十分な知識を持ってはいない。近年、米国 FDA が集積している FAERS 等の副作用報告データベースを解析することで、承認済み医薬品がどのような予期せぬ治療効果・副作用をリアルワールドで引き起こしているかを網羅的に明らかにすることが可能になりつつある(1,2)。しかし、FAERS には、既に販売されている医薬品のみが登録されており、この手法をあらゆる化学構造に適用し、未知化合物のリアルワールドにおける作用を予測するためには、何らかの方法で化学構造からその特徴を抽出し、ヒトでの作用と結びつける必要がある。

申請者らはこれまでに、化学構造のみを入力とするグラフ畳込みネットワークを用いた薬理作用の予測モデルの構築を行ってきた。その結果、抗うつ薬の作用点であるセロトリントランスポーターをはじめ、21種類の薬理学的作用点の予測モデルの構築に成功するとともに、作用未知の化合物に対する予測とその作用の生物学的解析を通じて、新規の抗うつ薬候補となる化合物の導出に成功した。



【研究目的】

本研究では、前回の公募研究で構築した薬理作用予測モデルとリアルワールドデータを結合させ、ヒトでの薬効・副作用の予測を大規模かつ網羅的に行う。さらに残差ネットワークなどの深層学習の新技术を用いて天然物やペプチドなど中分子の薬理作用予測を実現する。これらを通じて、化学コミュニケーションの実体である「あらゆる」化合物のヒトでの作用予測を実現するとともに、どの受容体への作用がどの薬効・有害事象の原因となっているかの関係性を明らかにする。

【研究計画・方法】

FAERS における有害事象 A の発生率を p とし、各患者における投与薬物すべてを考慮した作用点 i への作用強度予測値を x_i としたとき、 $\log(p/(1-p)) = \sum a_i x_i + b$ となるような a_i および b を求める。構築したモデルの汎化性能を調べるため、任意の薬効・副作用を高確率で引き起こすと予測される新規リガンドを合成し、生物学的手法で検証を行う。

より分子量の大きな化合物に対する作用予測を可能とするため、画像認識分野で既存手法を上回る性能を示す残差ネットワークと配列情報・音声認識分野で高い特徴抽出性能を有する dilated densenet を用いて、層数を増やしながらか学習も容易なグラフ畳込みネットワークを開発する。以上の検討を通じて、新規の化合物のヒトでの薬効・副作用を、化学構造のみから予測可能とする。

<参考文献>

1) Zhao, S. *et al. Sci. Transl. Med.* **2013**, 5, 206ra140. 2) Nagashima T. *et al. Sci. Rep.* **2016**, 6, 26375.

生体を対象としたマルチスケール発光指示薬による
リガンド評価システムの構築

服部 満
(阪大産研)

【学術的背景】

生物由来のリガンドがその本来の役割とは別に、他の生物の生命現象に作用する例は非常に多く、その作用の有無を判断するためには適切な検査システムが不可欠である。その過程においてスクリーニングから薬効評価までを通して一つの原理で行うことができる、マルチスケール指示薬の意義は高い。しかしながら現状の指示薬は生きた個体に対する使用において検出感度が低い場合が多く、対象を生かしたまま経時変化を追跡できる高性能なツールが求められる。

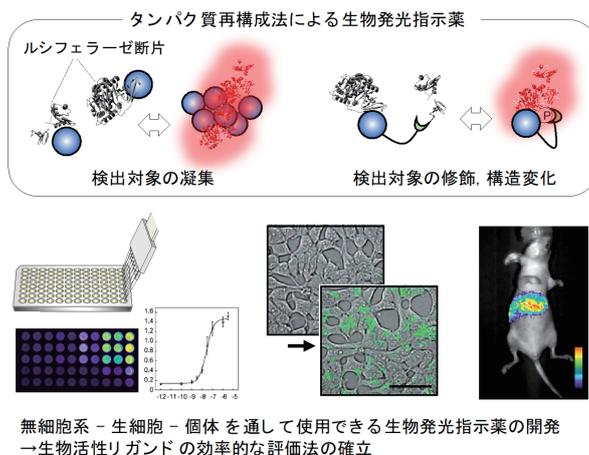
これまでに私は細胞内タンパク質の活性を生きた細胞下で発光反応として検出する手法を開発してきた。その検出手段として主に発光タンパク質 (ルシフェラーゼ) 再構成法を利用している。再構成法は各種生体指示薬の検出原理に利用され、生きた個体でのイメージングにも適用可能である。

【研究目的】

生物活性リガンドの機能評価を無細胞系-生細胞-個体とマルチスケールに行うための生物発光指示薬の開発を行う。スクリーニングから個体での薬効評価までを一つの指示薬で実施することが可能な検出系を確立する。

【研究計画・方法】

具体的な研究対象として各種神経疾患に注目し、病理診断にて見いだされる特徴を検出する生物発光指示薬を開発する。ツールとして生体透過性の高い長波長発光タンパク質を利用する。開発した指示薬を用いて、疾患に対する天然物由来リガンドの評価を行うことで、その効果を適正に定量化する。これをモデルケースとし、領域における各種化学コミュニケーションの事例に対して解析を加速させる検出系を提供する。



<参考文献>

- 1) Hattori, M. *et al. Mol. BioSyst.* **2013**, 9 957. 2) Kafi A.K.M. *et al. Pharmaceuticals.* **2011**, 4, 457. 3) Misawa N. *et al. Anal. Chem.* **2010**, 82, 2552. 4) Hattori M. and Ozawa T. *Anal. Sci.* **2015**, 31, 327. 5) A. Takamura, *et al. Anal. Chem.* **2015**, 87, 3366. 6) Takakura H., *et al. ACS Chem. Biol.* **2012**, 7, 999.



脂質が関与する化学コミュニケーション解明のための 脂質認識天然物リガンドの探索

松森信明
(九大院理)

【学術的背景】

脂質は脂質メディエーターとして化学コミュニケーションを担うばかりでなく、脂質ラフトを形成し細胞間化学コミュニケーションのプラットフォームとして機能する。さらに脂質は膜タンパク質と直接相互作用することで膜タンパク質の機能を制御し、膜タンパク質を介した細胞間化学コミュニケーションをコントロールしている。しかし、脂質による膜タンパク質の機能制御は、その相互作用の検出法が欠如しているため、これまで研究がほとんど進展していなかった。我々はこの相互作用を明らかにするために、2つの方法論を開発した。すなわち、表面プラズモン共鳴 (SPR) センサーチップに膜タンパク質を大量に固定化する方法¹⁻³⁾、および脂質を固定化したビーズの開発である。これにより、「膜タンパク質特異的脂質」および「脂質特異的膜タンパク質」の同定がそれぞれ可能となった。

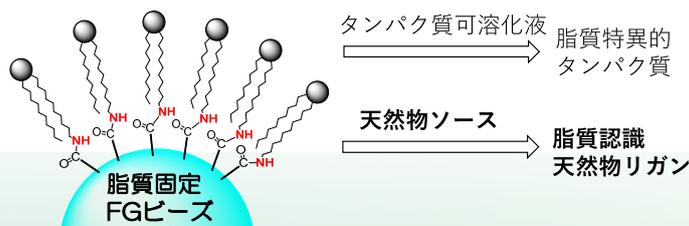
一方、脂質に特異性を示すのはタンパク質ばかりではなく、天然物も報告されている。ホスファチジルグリセロールに相互作用するダプトマイシンや、ホスファチジルエタノールアミンに親和性を示すシンナマイシンなどがその例である。そこで、上記の脂質固定ビーズが、脂質特異的タンパク質の探索ばかりでなく、脂質を認識する天然物リガンドの探索にも役立つのではないかと考え、本研究を着想した。

【研究目的】

上述のように、本研究は、我々が作成した脂質固定ビーズが脂質特異的膜タンパク質の探索ばかりでなく、脂質認識天然物リガンドの探索にも役立つのではないかとこの着想に立脚している。このような脂質認識能を有する天然物リガンドは、創薬シーズや脂質を標識するプローブとして利用できると期待される。これにより脂質に関連した化学シグナルの解析が一気に加速し、その理解を深めることを目指す。

【研究計画・方法】

我々はすでに各種脂質を固定化したビーズを調製してきたが、最近ビーズ表面を化学修飾することで、脂質をより簡便に固定化することが可能となった。これらのビーズを用いて脂質認識天然物リガンドの探索を行う。特に脂質ラフトの構成脂質であり生理活性も強いスフィンゴ脂質は、それらを特異的に認識する汎用性の高い分子プローブがないことから重点的に検討する。天然物のソースとして、渦鞭毛藻や放線菌抽出液を検討するが、領域内での共同研究を通して各種天然物ソースも検討する。ここで得られた天然物は、我々の開発した SPR による脂質-天然物相互作用解析法⁴⁾に供し、脂質との特異的相互作用を確認したのちに構造決定を行う。また脂質認識天然物リガンドは膜作用があると期待されることから、膜透過試験、溶血試験、細胞毒性試験などを行う。



<参考文献>

- 1) Inada, M. *et al. Anal. Chim. Acta.* **2019**, 1052, 103. 2) Inada, M. *et al. ACS. Chem. Biol.* **2020**, 15, 197.
- 3) Inada, M *et al.* submitted. 4) Mouri, R. *et al. Biochemistry* **2008**, 47, 7807.

化学シグナルの統合的分子プロファイリングによる四重鎖核酸の機能解明

清宮啓之

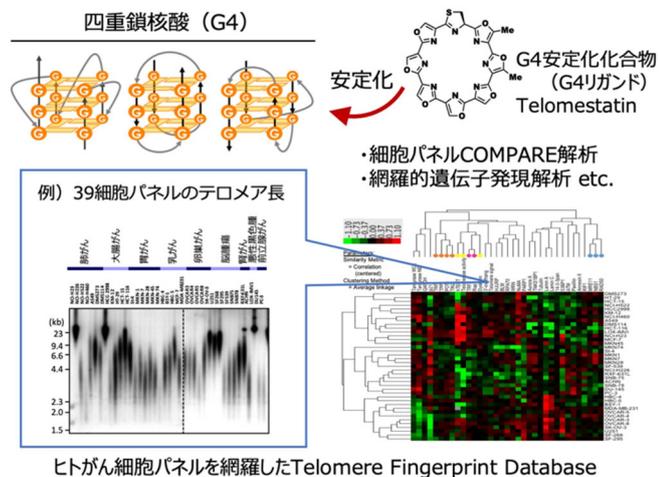
(公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター)

【学術的背景・研究目的】

染色体末端のテロメアや遺伝子プロモーターなどのグアニンに富む核酸配列は、グアニン四重鎖 (G4) と呼ばれる特殊な高次構造を形成する^{1,2)}。我々は、テロメア DNA およびその転写産物内に形成される G4 が、がんの進展制御因子^{3,4)}や治療標的⁵⁾となることを示してきた。しかし、その詳細な分子機構および G4 の本来の存在意義は不明である。G4 を生体レベルで制御する技術としては、放線菌由来テロメスタチンなどの G4 安定化化合物 (G4 リガンド) が有用である。我々は機能ゲノミクス探索⁶⁾や RNA 発現データベース解析⁷⁾など、分子生物学とケミカルバイオロジーを駆使した分子プロファイリング研究を展開してきた。本研究では、多層オミクス・細胞パネル等の統合的分子プロファイリング技術を駆使し、G4 リガンドが発する化学シグナルを分析することで、G4 の生物学的意義に迫る。

【現在までの研究成果概要】

G4 リガンドをはじめとするテロメア標的薬剤の評価プラットフォームとして、ヒトがん細胞パネルを網羅した Telomere Fingerprint Database (下図) を構築した⁸⁾。本データベースおよび遺伝子発現変動データベース JFCR_LinCAGE^{7,9)}、ハイコンテント細胞イメージングなどを動員した分子プロファイリングにより、G4 リガンドが惹起する反応として、テロメア偏向性の DNA 損傷やミトコンドリアゲノム由来遺伝子群の発現変動など、固有の細胞応答を見出した。これらの細胞応答を G4 リガンドの薬力学的なバイオマーカーとみなし、各種リガンド候補化合物の活性評価を行い、細胞レベルで有効な新規リガンドを同定した¹⁰⁾ (特願 2018-136579 他)。一方、G4 リガンドの細胞増殖抑制効果が顕著に現れたヒト膀胱がん細胞株に着目し、種々の G4 リガンド処理によって発現変動するタンパク質を iTRAQ プロテオーム相対定量解析により網羅的に同定した。



【今後の研究計画】

G4 リガンドによって発現変動する遺伝子・タンパク質群のうち、G4 が直接の転写・翻訳調節エレメントとして機能する遺伝子群を選別するとともに、それらの遺伝子群の機能変動がもたらす細胞形質変化を明らかにする。また、種々の新規テロメスタチン誘導体について統合的分子プロファイリングを継続し、G4 リガンドとしての活性および選択性を評価するとともに、G4 リガンドが発する化学シグナルの解析データベースを拡充する。

<参考文献>

1) Okamoto, K. *et al. J. Biol. Chem.* **2019**, *294*, 17723. 2) Nakanishi, C. *et al. BBRC* **2020**, in press. 3) Hirashima, K. *et al. Nucleic Acid Res.* **2015**, *43*, 2022. 4) Okamoto, K. *et al. Cells* **2019**, *8*, E107. 5) Nakamura, T. *et al. Sci. Rep.* **2017**, *7*, 3605. 6) Mashima, T. *et al. Cancer Res.* **2014**, *74*, 4888. 7) Mashima, T. *et al. Cancer Sci.* **2015**, *106*, 909. 8) Fujiwara, C. *et al. Sci. Rep.* **2018**, *8*, 14827. 9) Mashima, T. *et al. Br. J. Cancer* **2019**, *121*, 846. 10) Ma, Y. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7375.



生体膜に会合する化学コミュニケーション分子の機能解明と 計算分子設計技術の開発

齋藤大明
(北陸大薬)

【学術的背景・研究目的】

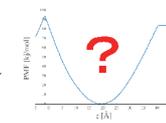
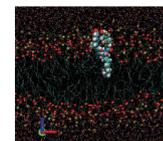
化合物を含む生体分子は生体内を巡り、分子やイオン等の移動・結合・解離といった環境変化を一種の化学シグナルとして応答し機能発現している。いくつかの生体分子は特定の脂質膜を認識(吸着)し膜内に会合する。脂質膜に取り込まれた分子は、小胞体(脂質ベシクル)形成の後に、他の細胞膜へ融合することで細胞内の分子転送が実現する。このような膜を介した化学コミュニケーションの分子メカニズムの理解のためには、様々な化合物やペプチド・タンパク質等の生体分子の膜会合の定量的評価が必須である。

本研究では計算科学の方法を用いて、化合物の脂質膜への結合・透過・離脱能を高精度に予測する手法を開発する。さらに、計算データをもとにした機械学習モデルを開発することで、新規の化合物の設計・合成・評価を加速させるための計算基盤を創る。具体的には、1. 脂質の疎水鎖の長さや不飽和度を変更した脂質膜に標的化合物を挿入した分子動力学(MD)計算を行い、膜内での分子の動的構造や相互作用特性の詳細な解析を行う。2. 高速・高精度の自由エネルギー計算法を開発し、化合物の膜への会合・透過・離脱の起こりやすさを定量的に評価する計算技術を確立する。開発した自由エネルギー計算法を用いて、3. 脂質や化合物の分子構成変化に対する膜への結合能を比較・評価する。1-3の課題研究によって得られた計算データを集積・解析し、新規の化合物開発のための分子設計指針を与える。実際にモデリングした化合物の会合能をシミュレーションや機械学習モデルにより評価・最適化し、4. 新規化合物の合成・評価の実験を行う。

化学コミュニケーション分子の生体膜への特異的会合機構の解明と 計算分子設計技術の開発

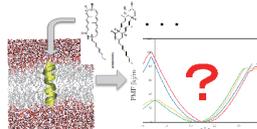
1. 化合物を添加した脂質膜のMD計算と 構造・相互作用解析 (令和2年度: 前期)
2. 膜会合過程における自由エネルギー計算法の開発 (令和2年度: 後期)

明らかになる事:
化合物の膜会合に寄与する膜内構造と相互作用特性



明らかになる事: 分子の吸着・透過・離脱の起こりやすさを定量的に評価

3. 脂質や化合物の分子構成変化に対する膜会合特性の評価 (令和3年度: 前期)
4. 新規化合物の分子設計と合成評価 (令和3年度: 後期)



課題1-3の計算データを集積・解析して新規の化合物を分子設計し、さらに実験により合成・評価!



【今後の研究計画】

掛谷・西村等の先行研究によると、脂質膜を構成する脂質分子の疎水鎖の長さや疎水鎖の不飽和度によって化合物の膜への吸着・透過能が大きく変化することが知られている¹⁾。令和2年度は「化合物を含んだ脂質膜の構造・相互作用解析」と「化合物の膜会合の自由エネルギー計算手法の開発」に取り組む。系統的に脂質の疎水鎖の鎖長や不飽和度を変えた脂質膜をモデリングし、これら脂質膜に化合物やペプチドを添加したモデリングやMDシミュレーションを実施し、各々の系における膜や化合物の構造、周辺の脂質や水分子との相互作用の詳細を明らかにする。さらに化合物の膜会合・透過・離脱に対する系の自由エネルギーレベルでの評価を行う。

<参考文献>

- 1) Sugiyama, R.; Nishimura, S.; Matsumori, N.; Tsunematsu, Y.; Hattori, A.; Kakeya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5209.

ヒト培養細胞でのリガンド作用機序解明技術の確立と それを用いた翻訳調節化合物の解析

松本 健

(理化学研究所・環境資源科学研究センター)

【学術的背景】

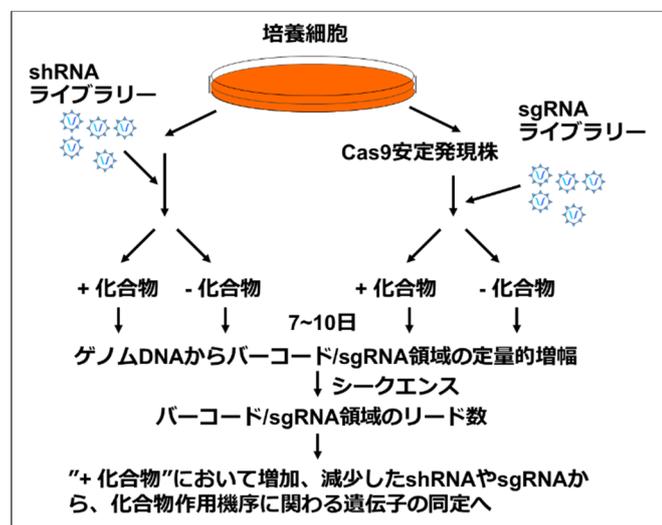
生物活性リガンドの機能予測・機能解析を効率よく行うためには、試行錯誤に頼らない統合的方法の確立が必要である。これまで我々は翻訳調節機構に興味を持って、翻訳抑制に関わる RNA 結合蛋白質の同定と機能解析²⁾、蛋白質合成を抑制する化合物の作用機序解析を行ってきた¹⁾。化合物の作用機序の解明には生化学的な方法、トランスクリプトームやメタボロームを既知物質のデータベースと比較する表現型プロファイリング法とともに、遺伝学的方法が有効である。RNAi やゲノム編集技術の発展により、培養細胞でもゲノムワイドな遺伝学的手法が利用できるようになった。我々はヒト培養細胞での遺伝学的方法として short hairpin RNA (shRNA) ライブラリーによる網羅的 RNAi スクリーニングを用いてきた^{1,3,4)}。

【研究目的】

本研究では、一つのリガンドの標的的同定に、shRNA ライブラリー (RNAi 法) に加えて small guide RNA (sgRNA, CRISPR/Cas9) ライブラリー (遺伝子破壊法) による遺伝学的方法を用い、さらに結合蛋白質同定法と、リガンド処理細胞での遺伝子発現やメタボロームの表現型プロファイリング法を組み合わせることで、生物活性リガンド及び天然物リガンドの機能探索研究を効率的に進める。

【研究計画・方法】

このリガンド機能探索システムを利用して、これまでに shRNA ライブラリースクリーニングを行った蛋白質翻訳後修飾阻害剤、ミトコンドリアストレス誘導化合物や、作用機序未知の翻訳阻害剤などの作用機序に関わる遺伝子の同定、解析を行い、新たな翻訳調節経路や合成致死遺伝子を解明する。また、本領域の計画研究で得られる生物活性リガンドの作用機序同定も共同研究として行いたいと考えている。



遺伝学的な化合物標的探索技術

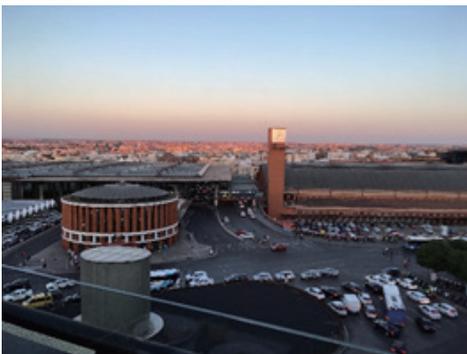
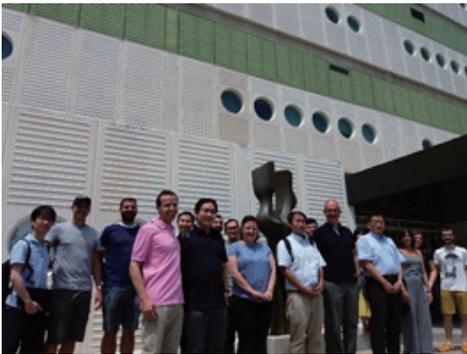
<参考文献>

1) Takase, S. *et al. ACS Chem. Biol.* **2019**, *14*, 1819. 2) Matsumoto, K. *et al. Sci. Rep.*, **2018**, *8*, 6198. 3) Takase, S. *et al. Sci. Rep.*, **2017**, *7*, 2002. 4) Kobayashi, H. *et al. Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2015**, *467*, 121.

海外派遣だより

2020年2月に米国カリフォルニア州Venturaで開催されたGRC Marine Natural Productsに参加してきました。本会は海洋天然物を中心とした天然物を研究対象にする研究者が世界中から集まり議論する国際会議です。これまで数度参加しましたが、今回は天然物の探索・構造決定やそれらの化学合成と生合成、生物活性の分子メカニズムといったconventionalな天然物化学に加えて、環境中での天然物の機能理解や情報科学を取り入れた化学構造・生物活性の予測に関する研究成果が目立ち、天然物コミュニティの興味のシフトが感じられました。私は天然物が凝集体を形成して生物活性を示すこと、類縁化合物が凝集体を形成することで相乗効果を示すことをポスター発表し、それに関して様々な研究者と意見交換を行うことが出来ました。そして同世代の研究者とじっくり意見交換をする時間を持てたことはとても有意義でした。気候の良いVenturaで行ったネットワーキングを、今後の共同研究や会議の共同開催のきっかけとすることで、化学コミュニシの領域研究の盛り上げりに貢献したいと思っています。

(A01班、東大院農・講師 西村慎一)



植物ホルモンジャスモン酸類に関する共同研究の打ち合わせのために、2019年7月にマドリード自治大学(スペイン)のRobert Solano教授の研究室を訪問しました。滞在中は好天に恵まれ、湿度こそ低いものの、暑いくらいでしたが、ヨーロッパの街並みの素晴らしさを楽しめる滞在となりました。

ディスカッションでは、共同研究を遂行中である植物-微生物/害虫間の化学コミュニケーションを制御するためのケミカルツールの研究について、予備的な研究結果の情報交換を行い、また今後必要となる植物変異体など共同研究の実施に関する議論をしました。また、Solano研や上田研で進行中の他の研究課題についても、さらなる共同研究に向けた情報交換と交流を行いました。様々な意見を頂くことができたほか、研究試料の相互提供を行うなど、共同研究を進める上で大変有意義でした。

今後、本派遣で得られた知見や交流を研究成果として結実させ、植物実験手技の習得などさらなる交流・連携の強化やネットワークの形成に活かしたいと思います。

(A02班、東北大院理学・助教 加治拓哉)

私は学部と修士課程時代(韓国の建国大学)に食品微生物学・生化学の研究室で微生物の生物活性画分について学び、その後、河岸研究室(静岡農学部)の門をたたき、キノコ由来天然物の付き合いが始まり、河岸洋和先生のご指導の下で学位を取得しました。現在もボスである河岸先生の研究室への日本留学が私の人生の大きな転換点だと思っています。来日以降は、一貫してキノコの生体調節物質の有機化学的・天然物化学的研究を行ってきまして、現在は静岡大学大学院農学領域の准教授を務めています。

静岡大学内でフェアリーリング現象を発見された直後に、私は博士論文のテーマとしてこの研究を始め、現在まで数多く論文を発表しています。これまでに天然物化学・生化学を中心とした化合物の精製・構造決定という物取りから、特にフェアリーリングの原因物質であるフェアリー化合物の発見とそれらの生合成経路・代謝経路の解明、植物生理作用機構(シグナル伝達経路・受容体探索)などまで研究が広がっています。これらフェアリー化合物は植物ホルモンとしても期待されており、多くの研究者と共同研究をしています。異分野の先生方と協力しながら研究を進めることが大変重要ですごく楽しいです。

現在、私はカリフォルニア大学リバサイド校(UCR)で天然物を用いる植物遺伝学的なアプローチを学んでいます。これらの技術を活用し、成果を出していきたいと考えています。しかし、新型コロナウイルス感染症の蔓延により、カリフォルニアにある全ての学校(幼稚園から大学まで)は2020年3月20日頃からクローズとなり、全て授業がオンラインになりました。その後、病院と食料品店など生活に必要な最低限の店舗以外は全てクローズになっています。社会的距離戦略として、私は自宅で論文作成や温室で変異体栽培などだけは行っています。実験より楽しいものはない事を悟っており、早く以前より健康な社会になり、研究室で実験を一生懸命するために祈りをしています。

来年3月には日本に帰国予定で、特に本領域で目指すところの生物間コミュニケーションまで考えると未解明な部分が多いので、それを正確に天然物化学的・植物遺伝学的に理解していくことを目指します。



崔 宰燾
(A01班、静岡大農・准教授)



天野 恭志
(A01班、近畿大医・助教)

この度はこのような機会を頂きまして、掛谷秀明先生をはじめ、関係の先生方に深く御礼申し上げます。私は米国(Baylor College of Medicine)でSirtuin遺伝子に魅了され、テロメア関連疾患の“線維化形成”におけるSirtuinとニコチンアミドモノヌクレオチドの機能について、テロメラーゼやSirt1などを欠損した遺伝子改変マウスを用いて解析を行ってきました。米国での研究生活は研究室の立ち上げからスタートし、毎日がエキサイティングでしたが、気がつくやうに帰国して数年が経ちました。すっかり“日本人”に戻った今の私は、カルチャーが全く異なる国で生活し、本当に研究を行っていたのか分からなくなるほど、遠い過去のように思い出されます。

現在は、近畿大学医学部生化学教室に在籍し、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患やこの疾患に関連する大腸がん発生の病因として考えられる、“線維化形成”を抑制する機構を明らかにするために、引き続きSirt1とニコチンアミドモノヌクレオチドについてマウスモデルによって解析を行っております。ニコチンアミドモノヌクレオチドは、私たちの生体内において生合成され、Sirtuinを含む様々な酵素に対する補酵素NAD⁺前駆体として機能します。大腸という組織では、宿主と、細菌や酵母といった微生物や細菌に感染するファージなど、宿主とは異なる生物種によって形成される腸内細菌叢が共生しています。そしてご存知のようにNAD⁺は、宿主だけでなく、腸内細菌叢の多くの微生物においても同様に電子伝達体として機能し、また補酵素として様々な酵素機能を制御します。本研究を通じて、大腸におけるSirtuinとニコチンアミドモノヌクレオチドによる化学コミュニケーションについての理解を深め、本学術領域研究に貢献していきたいと考えております。そして、Sirtuin研究から、私たちが日々“健康”であるためのヒントを見出し、最終的に生活習慣病や加齢性疾患を予防することで、健康寿命を平均寿命に近付けるための成果を生み出すことが私の目標です。どうぞ宜しくお願い申し上げます。

領域シンポジウム・班会議等

第8回公開シンポジウム

日程:未定
会場:東北大学
実行委員長:上田実(東北大院理・教授)
(第8回総括班・班会議、第7回領域全体会議)

第5回若手シンポジウム

日程:未定
会場:東北大学
実行委員長:高岡洋輔(東北大院理・講師)

第9回公開シンポジウム(第2回「化学コミュニケーションのフロンティア」国際会議(ISCC2020)) (PACIFICHEM2020, Symposium #79)

2020年12月17日(木)
Honolulu, Hawaii, USA

第2回領域リトリート

日程:未定
会場:未定

【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

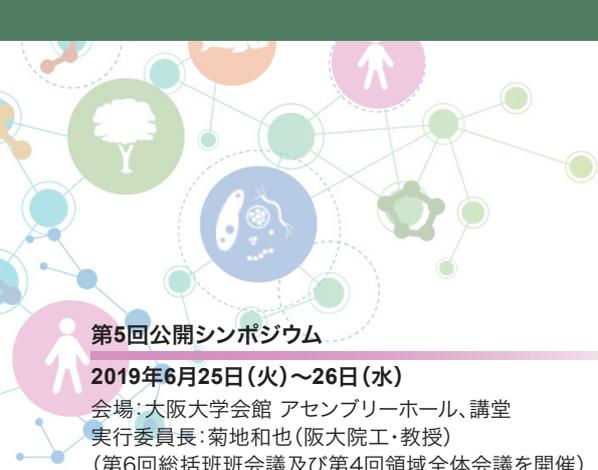
2018年8月16日(木)～17日(金)
会場:関西セミナーハウス<修学院きらら山荘>
実行委員長:掛谷秀昭(京大院薬・教授)
(第2回領域全体会議を開催)

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)



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 藤原洋記念ホール
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)・午後

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

第7回公開シンポジウム

Newsletter vol.6 誌上シンポジウム

(第6回領域全体会議(メール会議)を開催)

関連学会等

第93回日本生化学会大会

2020年9月14日(月)～16日(水)
横浜(パシフィック横浜ノース)

第62回天然有機化合物討論会

2020年9月22日(火)～24日(木)
名古屋(名古屋大学)

第24回日本がん分子標的治療学会学術集会

2020年10月6日(水)～8日(金)
徳島(徳島グランヴィリオホテル)

第43回日本分子生物学会年会

2020年12月2日(水)～4日(金)
神戸(神戸ポートアイランド)

環太平洋国際科学会議2020(PACIFICHEM 2020)

2020年12月15日(火)～20日(金)
Honolulu, Hawaii, USA

日本化学会第101春季年会

2021年3月19日(金)～22日(月)
千葉(日本大学理工学部 船橋キャンパス)

日本農芸化学会2021年度大会

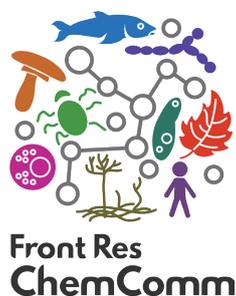
2021年3月18日(木)～21日(日)(予定)
仙台(東北大学川内北キャンパス)(予定)

日本薬学会141年会

2021年3月26日(金)～29日(月)
広島(広島国際会議場、広島県立体育館 他)

日本ケミカルバイオロジー学会第15回年会

日程:未定
福岡



Front Res
ChemComm



編集後記

ニュースレター (vol.6) をお届けします。今号は発刊時期を早め、COVID-19により延期となった「第7回公開シンポジウム」を誌上シンポジウムとさせていただきます。先生方には厳しい状況のなか、快くご協力いただき深謝申し上げます。公募研究(第2期)の新メンバーの先生方にも一日も早く仙台でお目にかかれることを楽しみにしております。(杜下)

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.6



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 : 2020年6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 E-mail : fr_chemcomm@pharm.kyoto-u.ac.jp