

# Newsletter

## 化学コミュニケーションのフロンティア

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

領域代表挨拶

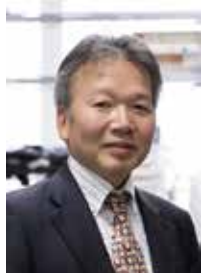
2020年度研究業績(抜粋)紹介

計画研究 : A01班・A02班・A03班

公募研究(第2期) : A01班・A02班・A03班

若手の窓

お知らせ



領域代表・掛谷 秀昭  
(京都大学・薬学研究科・教授)

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」(略称:化学コミュニ)のNewsletter (vol. 7)が完成いたしましたのでお届けします。

依然として、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が世界中に蔓延しており、我が国でも多くの方が感染され、命を落とされた方もおられます。ここに謹んで亡くなられた方々のご冥福をお祈り申し上げるとともに、罹患された方々が一刻も早くご回復されることを祈念しています。一方、ワクチン接種も開始され、COVID-19が収束に向かい、穏やかな新しい日常が取り戻されることを切に願っています。

本領域では、多種多様な化学コミュニケーションの統合的理解にきわめて有効な「革新的高次機能解析プラットフォームの構築」を行い、「天然物リガンドの真の生物学的意義の解明」及び「ケミカルツール分子・創薬シーズ開発」を推進することにより、医療・農業・食糧分野などへの貢献を目的としています。最終的には、自然環境における多様な生物種における化学コミュニケーションの解明と制御を主眼とした「分子社会学」という新しい学問領域の確立を目指しています。

2020年4月から、総括班のもと、計画研究代表者に加えて、第2期公募研究代表者を迎えて新しい研究組織が立ち上がりました。2020年6月には、新しい研究組織のキックオフを含めて、第7回公開シンポジウム及び第5回若手シンポジウムを仙台にて開催予定でしたが、COVID-19の蔓延状況を鑑みて中止致しました。そこで、前号(vol. 6)では、領域内外の共同・連携研究を促進するために、誌上シンポジウム(第7回公開シンポジウム)を企画・発刊いたしました。本号では、研究代表者全員(計画研究代表者11名、公募研究代表者32名)に、2020年度の研究業績(原著論文、総説、学会発表等)から抜粋頂き、研究概要を紹介頂きましたので、ご高覧ください。

総括班では、2020年12月15日~16日に領域内の連携研究を促進するために、第8回総括班班会議・第7回領域全体会議に加えて、第2回領域リトリート(オンライン)を開催致しました。評価班・学術調査官の先生方にもご参加頂き、研究代表者全員が発表を行い、熱い議論の末、最終年度(2021年度)に向けての方向性も定まりました。現在、次年度の第8回公開シンポジウム及び第5回若手シンポジウムを企画中です。詳細が決まり次第、領域ホームページで案内させていただきます。2021年12月には、The 2nd International Symposium on Chemical Communication (ISCC2021)をChemical Communications through Natural and Synthetic Bioactive Compoundsとして、環太平洋国際化学会議2021 (PACIFICHEM 2021, 12/16-21)の期間内に開催予定です。奮って、ご応募・ご参加頂ければ幸いです。

今後も、総括班会議、全体領域会議などで議論を深めて、班員一同で本領域の目的・ミッションを達成したいと考えています。引き続き、本領域に対して、ご支援とご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。



Front Res  
ChemComm

### 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 (ISCC2021) のお知らせ

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 (ISCC2021) を開催します。奮ってご応募ください。

The 2nd International Symposium on Chemical Communications (ISCC2021):  
Chemical Communications through Natural and Synthetic Bioactive Compounds  
(PACIFICHEM2021・Symposium)

講演日時: 2021年12月18日(土) 8:00~12:00, 13:00~17:00

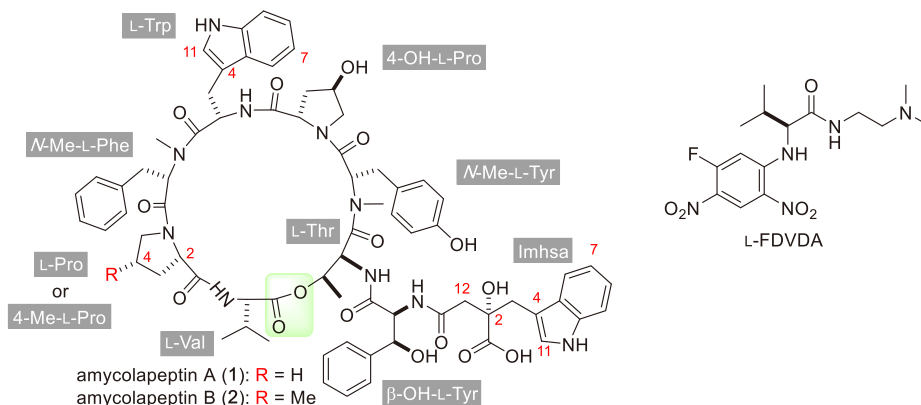
ポスター発表日時: 2021年12月18日(土) 19:00

講演場所: シェラトンワイキキホテル

オーガナイザー: Liu, J.O. (Johns Hopkins Univ.), Kwon, H.J. (Yonsei Univ.), Kikuchi, K. (Osaka Univ.),  
Irie, K. (Kyoto Univ.), Kakeya, H. (Kyoto Univ.)

A01 班 計画研究・掛谷 秀昭 (京都大学大学院薬学研究科・教授)

「微生物間化学コミュニケーションの理解と有用生物活性リガンドの開発」

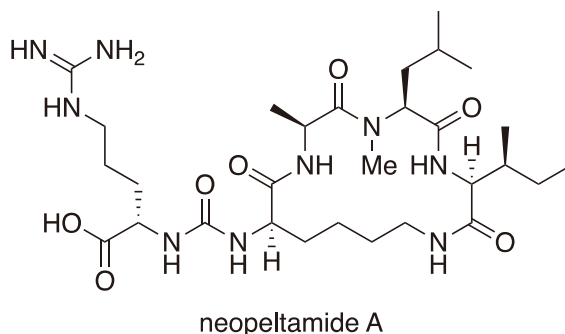


(概要) 微生物間化学コミュニケーションを活用したケミカルスペース拡充を目的として、希少放線菌 *Amycolatopsis* sp. 26-4 と細菌 *Tsukamurella pulmonis* TP-B0596 の複合培養を行った結果、高度に酸化された側鎖を有する新規環状デプシペプチド amycolapeptins A 及び B を見出した。両化合物の平面構造は、各種 NMR スペクトル解析及び MS/MS 解析により決定し、立体化学は新規高感度検出試薬 L-FDVDA を用いた分析及び部分構造の化学合成などにより決定した。

(発表論文) Pan, C., Kuranaga, T., Cao, X., Suzuki, T., Dohmae, N., Shinzato, N., Onaka, H., Kakeya, H. Amycolapeptins A and B, cyclic nonadepsipeptides produced by combined-culture of *Amycolatopsis* sp. and *Tsukamurella pulmonis*. *J. Org. Chem.* 15, 1843-1849 (2021).

A01 班 計画研究・松永 茂樹 (東京大学大学院農学生命科学研究科・教授)

「カイメン-共生微生物間化学コミュニケーションの解析と有用微生物の可培養化」



(概要) カイメン-共生微生物間化学コミュニケーション解析の対象とすべき化合物の探索を目的として、深海で採取した Neopeltidae 科カイメンに含まれる二次代謝産物の検索を行った。その結果、リジン残基の側鎖のアミノ基を介して環化したテトラペプチドの N 末端のアミノ基がウレイド結合を介して Arg と結合した neopeltamide A を単離した。類似したモチーフの化合物がシアノバクテリアやカイメンから知られるが、環状テトラペプチドは今回が初めての例である。カイメン由来の類似化合物において Lys 残基の絶対配置の帰属が、合成研究により修正される事例が頻発していた。実際、加水分解物中の Lys はラセミ化しており、加水分解時間を短くすることでラセミ化を一部回避できた。化学構造式から予想される通り、カルボキシペプチダーゼ阻害活性を示した。

(発表論文) Kanki, D., Nakamukai, S., Ise, Y., Okada, S., Matsunaga, S. (投稿準備中)



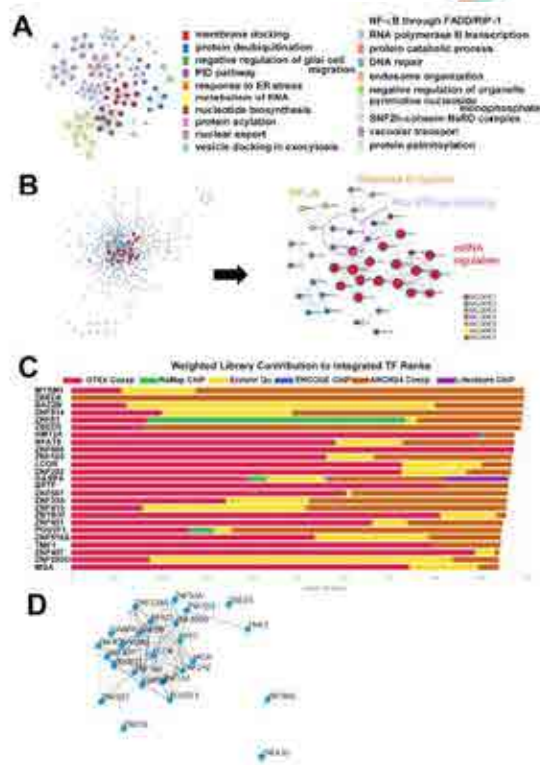
## 2020年度研究業績(抜粋)紹介(計画研究)

A01 班 計画研究・西尾 和人 (近畿大学医学部・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」

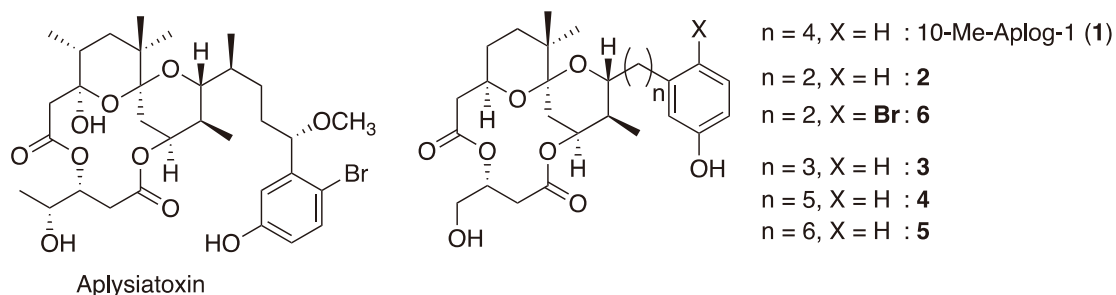
(概要) 潰瘍性大腸炎(UC)における抗 TNF 治療中止後の長期寛解に関連する粘膜微生物叢・ヒト腸粘膜のネットワーク解析を行った。抗 TNF 治療中止後の長期寛解 UC 患者と再発患者における粘膜微生物叢および大腸粘膜遺伝子発現のネットワーク解析を行った。Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)を用い再発群で 24 週目に高発現する遺伝子を同定した。同遺伝子は、膜ドッキング、小胞体ストレスへの応答、RNA の代謝、NF- $\kappa$ B 活性化等の遺伝子オンロジー群と関連していた(図 A)。MCODE によるタンパク質間相互作用により、mRNA 調節、Rho GTPase、NF- $\kappa$ B シグナル等が関連経路として同定された(図 B)。ChiP-X Enrichment Analysis により、再発に関連する転写因子は(図 C, D)のうち、MYSM1、GABPA、ZNF83、KMT2A であった。

(発表論文) Sakurai T., Nishiyama H., Sakai K., De Velasco MA., Nagai T., Komeda Y., Kashida H., Okada A., Kawai I., Nishio K., Ogata H., Kudo M. Mucosal microbiota and gene expression are associated with long-term remission after discontinuation of adalimumab in ulcerative colitis. *Sci. Rep.* 10, 19186 (2020)



A02 班 計画研究・入江 一浩 (京都大学大学院農学研究科・教授)

「天然 PKC リガンドによる化学コミュニケーションの統合的理解と医薬品シーズの開発」



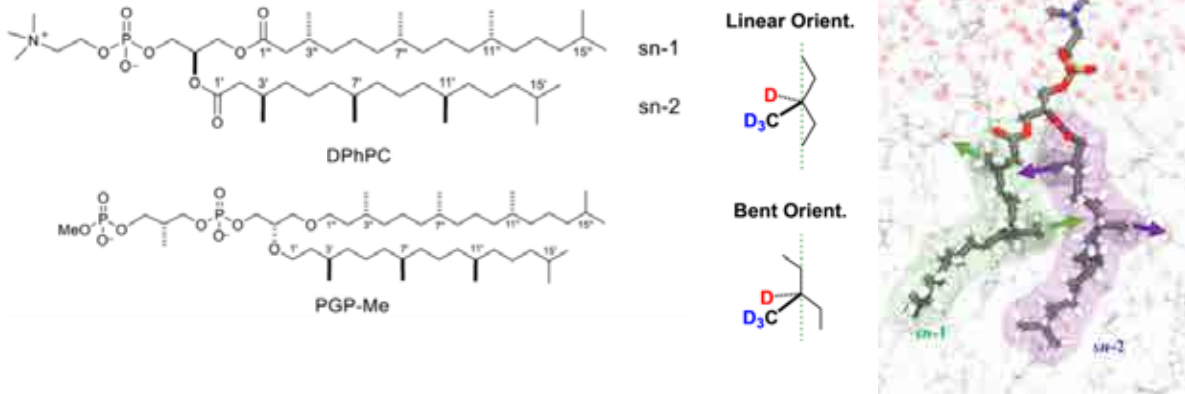
(概要) アメフラシ由来の海洋天然物・aplysiatoxin の単純化アナログである 10-Me-Aplog-1 (1) の抗がん化合物としての最適化を目的として、末端に芳香環を有する側鎖のリンカー長が異なる複数のアナログを合成し、各種生物活性を評価した。主要な標的分子である protein kinase C に対する結合活性とがん細胞増殖抑制活性においては、1 の側鎖長が最適であった。また、芳香環への臭素原子の導入はこれらの活性だけでなく、炎症誘導活性も増大させることが明らかとなった。

(発表論文) Gonda, A., Takada, K., Yanagita, R. C., Dan, S., Irie, K. Effects of side chain length of 10-methyl-aplog-1, a simplified analog of debromoaplysiatoxin, on PKC binding, anti-proliferative, and pro-inflammatory activities. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 85, 168-180 (2021).



A02 班 計画研究・村田 道雄 (大阪大学大学院理学研究科・教授)

「天然物リガンドを利用した生体膜経由の化学シグナル伝達機構の解明」

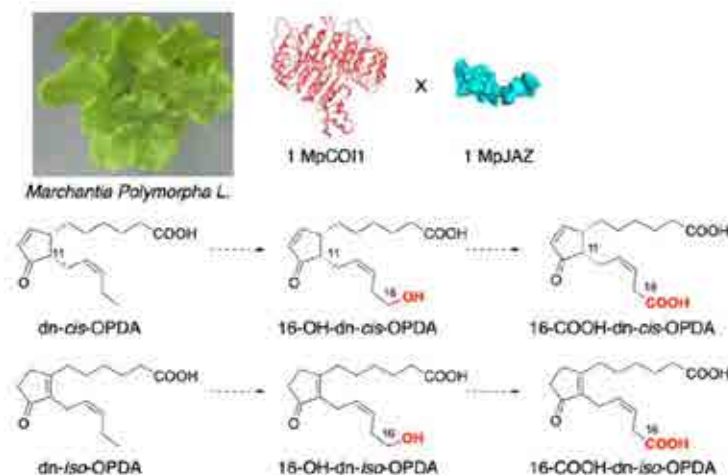


(概要) 古細菌が示す熱耐・高塩分耐性における分岐炭素鎖を持つ脂質の重要性が知られている。高度高塩菌の PGP-Me もそのひとつで、これらの生物機能は微生物の極限環境への適応機構を知るうえで興味深い。我々は、PGP-Me 膜およびその類縁体で細胞膜モデルとして重要な DPhPC 膜について、耐性の分子機構を調べる目的で、炭素鎖の配座と配向を調べた。その結果、これら炭素鎖は膜法線から大きく傾いた平均配向(Bent orientation)を取ることによって、分子間での炭素鎖の絡み合いが促進され、物理的安定性の向上につながっていることを明らかにした。

(発表論文) Tsuchikawa, H., Ono, T., Yamagami, M., Umegawa, Y., Shinoda, W., Murata, M. Conformation and orientation of branched acyl chains responsible for the physical stability of diphytanoylphosphatidylcholine. *Biochemistry* 59, 3929–3938 (2020).

A02 班 計画研究・上田 実 (東北大学大学院理学/生命科学研究所・教授)

「植物宿主特異的毒素における化学コミュニケーションの理解と制御」



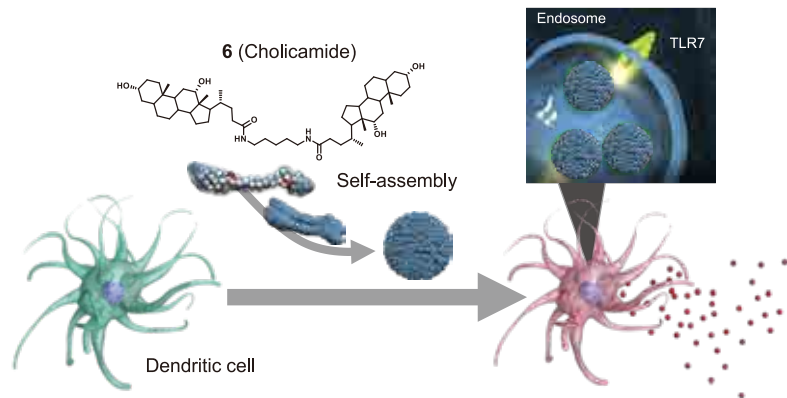
(概要) 植物は、生物進化の過程で陸棲化した際に、病原菌や害虫などの外敵への防御応答を獲得したと考えられている。始原陸上植物ゼニゴケは、ジャスモン酸類の代わりに始原植物ホルモン dn-cis/iso-OPDA を植物ホルモンとして用いて、病原菌や害虫への防御応答反応を惹起する。本論文では、dn-cis/iso-OPDA およびその予想代謝産物の合成的供給法を確立した。これらを用いて、植物が進化の初期に獲得した生物間コミュニケーションに関する研究を展開している。

(発表論文) Wang, J.<sup>#</sup>, Sakurai, H.<sup>#</sup>, Kato, N., Kaji, T., Ueda, M., Syntheses of dinor-cis/iso-12-oxo-phytodienoic acid (dn-cis/iso-OPDAs), ancestral jasmonate phytohormones of the bryophyte *Marchantia polymorpha* L., and their catabolites,<sup>#</sup> equally contributed, *Sci. Rep.* 11:2033 (2021).

## 2020年度研究業績(抜粋)紹介(計画研究)

A02 班 計画研究・上杉 志成 (京都大学化学研究所・教授)

「人工栄養素結合体の化学シグナル」

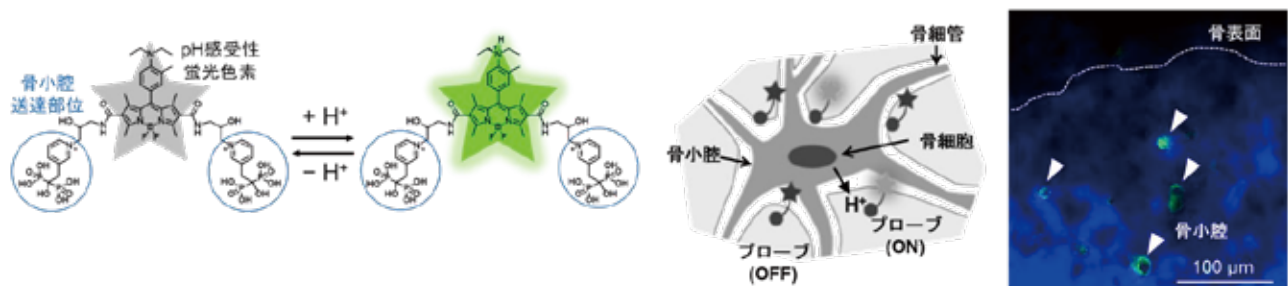


(概要) 臨床応用されている多くのウイルスワクチンにはアジュバントとよばれる免疫増強補助剤が必要である。化合物ライブラリーをスクリーニングし、ワクチンアジュバントとして機能する人工栄養素結合体を発見した。このコリカマイドと名付けた化合物は自己集合してウイルスに似た大きさと形状になり、免疫細胞のウイルス受容体に認識される。マウスに投与すると、インフルエンザワクチンの効果を増強した。

(発表論文) Jin, S., Vu, H., Hioki, K., Noda, N., Yoshida, H., Shimane, T., Ishizuka, S., Takashima, I., Mizuhata, Y., Pe, K., Ogawa, T., Nishimura, N., Packwood, D., Tokitoh, N., Kurata, H., Yamasaki, S., Ishii, K., Uesugi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* 60(2), 961-969 (2021).

A03 班 計画研究・菊地 和也 (大阪大学大学院工学研究科・教授)

「時空間解析法による化学コミュニケーション理解と生物活性リガンドの高次機能評価」



(概要) 骨細胞は骨組織内部の骨小腔に広く分布しており、骨表面の骨芽細胞、破骨細胞とのコミュニケーションを介し骨組織の維持に寄与すると考えられている。しかしながらその機能には未解明な点が残されている。そこでわれわれは骨細胞の機能を時空間解析するための蛍光プローブを新たに開発した。この蛍光プローブは pH 応答性色素として BODIPY 誘導体を有し、骨への親和性が比較的低い risedronate を導入することで、骨細胞の存在する骨組織内部にプローブが送達されるように設計した。プローブをマウスに投与し二光子励起顕微鏡によるイメージングを行ったところ、いくつかの骨小腔の輪郭に沿って円盤状の蛍光シグナルが得られた。この観察結果は、骨細胞周辺で pH が低下していることを示しており、骨細胞が骨を溶解する説を支持するものと考えられる。

(発表論文) Hashimoto, R., Minoshima, M., Kikuta, J., Yari, S., Bull, S. D., Ishii, M., Kikuchi, K. An Acid Activatable Fluorescence Probe for Imaging Osteocytic Bone Resorption Activity in Deep Bone Cavities. *Angew. Chem. Int. Ed.* 59, 20996-21000 (2020).

A03 班 計画研究・榊原 康文 (慶應義塾大学理工学部・教授)

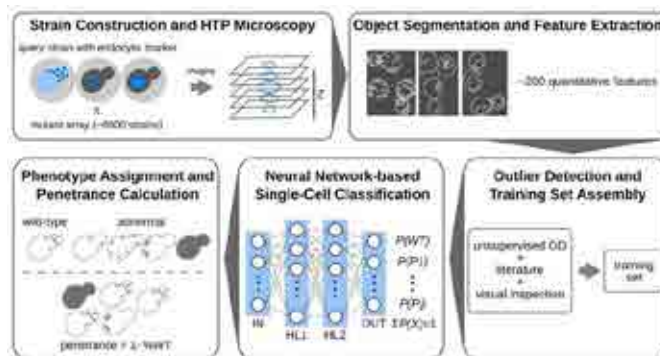
「人工知能を用いた化学コミュニケーション空間の多様性と共通性の解明」

(概要) コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) は、最も研究されている霊長類モデル生物の一つである。今回、単一分子シーケンサーによる長いリード配列のシーケンスデータを利用して、既存のゲノムアセンブリを改善および更新し、コモンマーモセットのほぼ完全なゲノムを復元した。アセンブリのサイズは 2.79Gb で、コンティグ N50 の長さは 6.37 Mb、染色体スキファフォルドの N50 の長さは 143.91 Mb で、これまでで最も連結した高品質のマーモセットゲノム配列であることを示している。アセンブルされたゲノムの約 90% は、1 Mb より長いコンティグからなり、以前に公開されたマーモセットゲノムの約 104 倍まで連結性が改善された。さらに公開中の既存のゲノムアセンブリ中のギャップの 98% 以上が正常に埋められ、ゲノムへのトランスクリプトームデータのマッピング率が向上した。結論として、今回アセンブリした高品質のコモンマーモセットゲノムアセンブリは、以前のバージョンのマーモセットゲノムアセンブリに比べて、今後のさまざまな解析において有用な基盤を提供する。これにより、霊長類モデルを用いた前臨床研究に取り組んでいる研究者は、ゲノムおよびトランスクリプトームの配列データに対してオミックス分析をより効率的に適用できるようになる。化学コミュニケーション研究が目指している AI プラットフォームの基盤構築にも、間接的に貢献することが期待される。

(発表論文) Jayakumar, V., Ishii, H., Seki, M., Kumita, W., Inoue, T., Hase, S., Sato, K., Okano, H., Sasaki, E., and Sakakibara, Y. An improved *de novo* genome assembly of the common marmoset genome yields improved contiguity and increased mapping rates of sequence data. *BMC genomics* 21(Suppl 3), 243 (2020).

A03 班 計画研究・Charles Boone (RIKEN CSRS・Team Leader)

“A chemical genomics approach for understanding chemical communication”



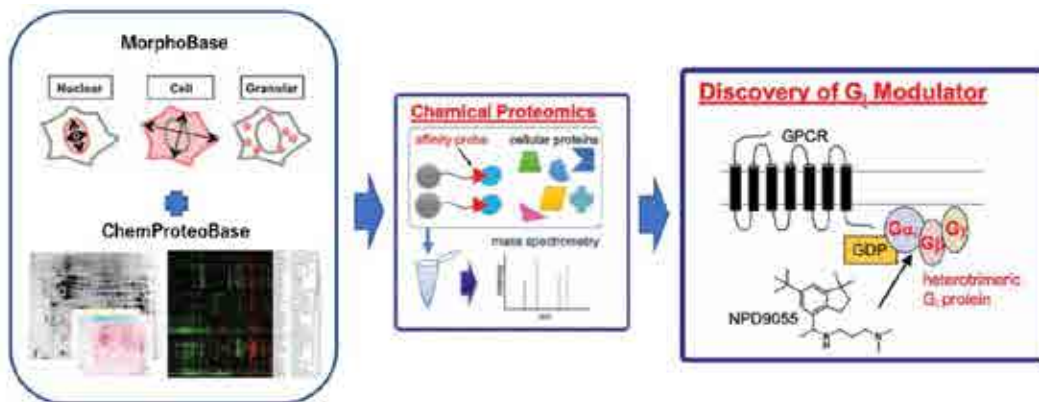
To explore how single - cell analysis can be used to assess cell - to - cell variability, morphological pleiotropy and incomplete penetrance, we developed a high - content screening pipeline that allowed us to interrogate sets of yeast mutants for effects on subcellular compartment morphology of a conserved pathway (above Fig). Using a single - cell - level neural network classifier, we assigned over 16 million cells to one of 21 distinct endocytic phenotypes and obtained penetrance information for four markers for ~5,600 different yeast mutants (corresponding to ~5,300 genes, or ~90% of the genes in the yeast genome). We found that ~1,600 unique yeast genes affect the morphology of one or more endocytic compartments. This dataset provides rich quantitative phenotypic information revealing roles of specific genes in shaping compartment morphology and the functional connections between genes and the compartments they perturb.

(発表論文) Mattiazzi Usaj, M., Sahin, N., Friesen, H., Pons, C., Usaj, M., Paz D Masinas, M., Shuteriqi, E., Shkurin, A., Aloy, P., Morris, Q., Boone, C., Andrews, B.J. Systematic genetics and single-cell imaging reveal widespread morphological pleiotropy and cell-to-cell variability. *Mol. Syst. Biol.* 16, e9243 (2020).



## 2020年度研究業績(抜粋)紹介(計画研究)

A03 班 計画研究・長田 裕之 (理化学研究所環境資源科学研究センター・グループディレクター)  
「プロテオミクスをベースにした化学シグナル解析技術開発」



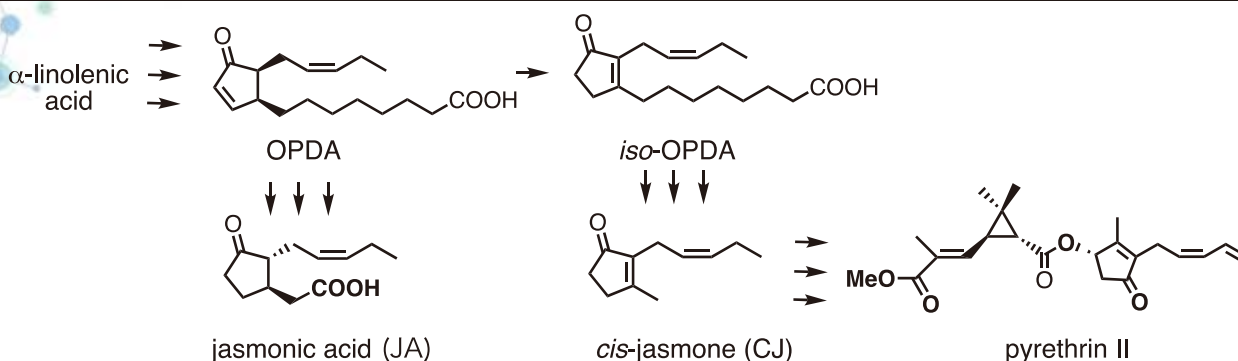
(概要) NPDepo ライブラリーのスクリーニングにより、がん細胞の増殖阻害物質 NPD9055 を見出した。当研究グループが開発した表現型プロファイリング法 (ChemProteoBase と MorphoBase を組み合わせた解析法)、ならびに、ケミカルプロテオミクスの手法を用いて、NPD9055 の標的分子を 3 量体 Gi タンパク質であると推定した。NPD9055 は、G $\alpha$ i と G $\beta$  $\gamma$ を解離させ、HeLa 細胞の細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇と ERK/MAPK のリン酸化を促進することが示唆された。

(発表論文) Kawamura, T., Futamura, Y., Shang, E., Muroi, M., Janning P., Ueno, M., Wilke, J., Takeda, S., Kondoh, Y., Ziegler, S., Watanabe, N., Waldmann, H., Osada, H.

Discovery of small-molecule modulator of heterotrimeric Gi-protein by integrated phenotypic profiling and chemical proteomics. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 84, 2484-2490 (2020).

A01 班 公募研究・松浦 英幸 (北海道大学大学院農学研究院・教授)

「なぜ植物は共生菌を受容するか? 相利共生構築に寄与する化学コミュニケーションの解析」



(概要) 我々は、気相を介して化学コミュニケーション物質として機能する能力を有する *cis-jasmone* (CJ)の糸状菌(*Lasiodiplodia theobromae*)による生産を初めて報告し、その生合成過程は構造類縁体の *jasmonic acid* (JA)を介さないことも示した。従来の説では JA は CJ の前駆体とされているため、植物における CJ の生合成にも興味を持たれた。除虫菊(*Tanacetum cinerariifolium*)の生産する殺虫成分 *pyrethrin II* は CJ 類縁体を部分構造とすることから、我々は当該の部分構造の生合成過程を検証した。その結果、*L. theobromae* による CJ 生合成と同様に、当該の部分構造は JA を介さないことを示した。

(発表論文) Matsui, R., Takiguchi, K., Kuwata, N., Oki, K., Takahashi, K., Matsuda, K., and Matsuura, H. Jasmonic acid is not a biosynthetic intermediate to produce the pyrethrolone moiety in pyrethrin II. *Sci. Rep.* Apr 14;10(1):6366. (2020). doi: 10.1038/s41598-020-63026-3.

A01 班 公募研究・宮崎 雅雄 (岩手大学農学部・教授)

「ネコのマタタビ反応で機能する嗅覚受容体と多幸感に関わる神経回路の同定」



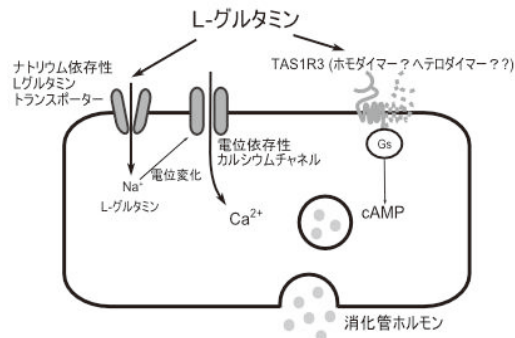
(概要) なぜネコがマタタビに特異な反応を示すのか、本研究でその生物学的な意義について解明した。まずマタタビの抽出物からネコにマタタビ反応を誘起する強力な活性物質「ネペタラクトール」を発見した。次にネペタラクトールを使い、マタタビ反応中のネコは、ヒトの神経系で多幸や鎮痛に関わる  $\mu$  オピオイド系を活性化していることを明らかにした。さらにネペタラクトールには、蚊の忌避効果があること、反応で重要なのは顔や頭、体をマタタビに擦り付けることで、これによりネペタラクトールが体に付着して蚊を忌避できるようになることを立証した。以上の研究成果は、なぜネコがマタタビに反応するのかという 300 年以上の謎に一つの重要な解答を与えるものである。

(発表論文) Uenoyama, R., Miyazaki, T., Hurst, J., Beynon, R., Adachi, M., Murooka, T., Onoda, I., Miyazawa, Y., Katayama, R., Yamashita, T., Kaneko, S., Nishikawa, T., and Miyazaki, M. The characteristic response of domestic cats to plant iridoids allows them to gain chemical defense against mosquitoes. *Science Advances.* abd9135 (2021).

## 2020年度研究業績(抜粋)紹介(公募研究 第2期)

A01 班 公募研究・坪井 貴司 (東京大学大学院総合文化研究科・教授)

「腸内細菌叢-消化管内分泌細胞間化学コミュニケーションの実体解明」



(概要) 腸内細菌代謝物である L グルタミンによる小腸内分泌細胞からの消化管ホルモン分泌促進機能を解析した。CRISPR/Cas9 を用いて、taste receptor type 1 member 3 (TAS1R3) と、それとヘテロ二量体を形成する taste receptor type 1 member 1 (TAS1R1) の変異小腸内分泌細胞株を樹立した。TAS1R1 変異細胞株は、L-グルタミンによる細胞内 cAMP 上昇を示した。一方、TAS1R3 変異細胞株では、細胞内 cAMP 上昇や消化管ホルモン分泌を示さなかった。これらから、TAS1R3 が、L-グルタミンを感受することで細胞内 cAMP 上昇を介して、消化管ホルモン分泌を調節していることを明らかにした。

(発表論文) Nakamura T, Harada K, Kamiya T, Takizawa M, Kupperts J, Nakajima K, Gutschow M, Kitaguchi T, Ohta K, Kato T, Tsuboi T. Glutamine-induced signaling pathways via amino acid receptors in enteroendocrine L cell line. *Journal of Molecular Endocrinology*, 64, 133-143 (2020).

A01 班 公募研究・清川 泰志 (東京大学大学院農学生命科学研究科・准教授)

「社会性動物の情動を制御する生物活性リガンドの同定」



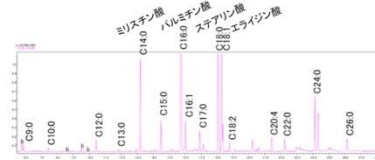
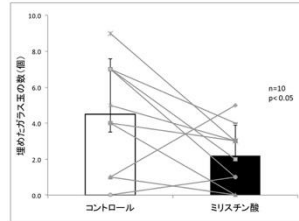
J. Vet. Med. Sci. 81, 1121-1128 (2019)

(概要) ドブネズミは、馴染みのない物体を避ける行動である新奇性恐怖を示すと一般的に言われている。この新奇性恐怖は、ラット安寧フェロモンがドブネズミに与える影響を検討するための指標として有用であると考えられたことから、実験系の確立を目指した。その結果、ドブネズミは必ずしも新奇性恐怖を示す訳ではなく、捕獲地点によっては新奇性恐怖を示さない個体の方が多数派であることが明らかになった。

(発表論文) Koizumi, R., Kiyokawa, Y., Tanaka, K.D., Kimura, G., Tanikawa, T. and Takeuchi, Y. Existence of wild brown rats (*Rattus norvegicus*) that are indifferent to novel objects. *J. Vet. Med. Sci.* 83, 78-83 (2021).



A01 班 公募研究・廣田 順二 (東京工業大学生命理工学院・准教授)  
「母子間化学コミュニケーションを促進する羊水成分の同定と生理機能の解明」

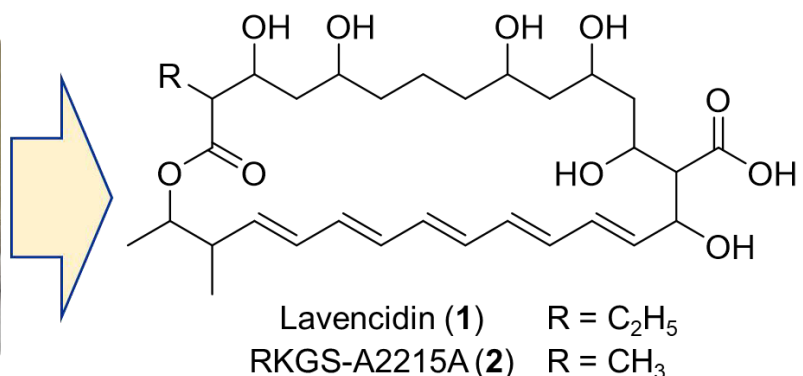
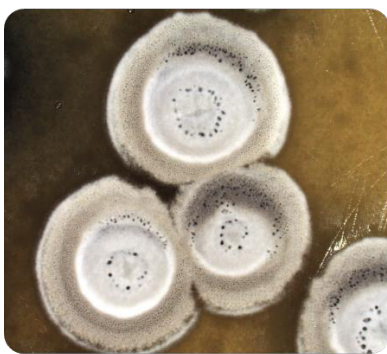


羊水成分の解析  
↓  
安寧効果をもたらす匂い成分の同定  
↓  
DREAM法による嗅覚受容体の同定

(概要) 羊水中には、新生仔に対して誘引効果や安寧効果をもたらす匂い分子が含まれていると考えられている。マウス羊水の成分解析ならびに不安行動実験をおこなった結果、羊水中にマウスに抗不安効果(安寧効果)を発揮する匂い分子を同定した。同定した匂い分子による嗅覚刺激の結果、特定の嗅球(脳)を活性化することから、ごく少数の嗅覚受容体がこの匂い分子の受容体として機能していることが示唆された。長時間の匂い刺激を受けた時、その匂い分子を受容する嗅覚受容体 mRNA 量は一時的に減少する現象を利用し、現在、この受容体の同定をおこなっている。

(発表総説) 廣田 順二、嗅覚受容体のクラス選択と遺伝子発現機構の分子メカニズム、「においのセンシング、分析とその可視化・数値化」技術情報協会(2020) pp.17-25.

A01 班 公募研究・木谷 茂 (大阪大学生物工学国際交流センター・准教授)  
「休眠天然物を覚醒する放線菌二次代謝シグナルトークの解明と応用」



(概要) 放線菌二次代謝シグナルトークの解明と応用を目指し、二次代謝シグナル産生菌を各種培地にて液体培養したところ、当該菌が従来、生産する物質とは異なる化合物が検出された。UV 吸収スペクトルと質量分析から、この化合物は新規ポリエン系物質と推定されたため、アセチル化反応解析や各種 NMR スペクトル解析に基づき、その構造を決定した。ラベンシジンと命名した本化合物は、6つの水酸基と1つのカルボキシ基を有するポリエン系マクロライド化合物であり、細胞増殖阻害活性を示した。

(発表論文) Yoshioka, T., Igarashi, Y., Namba, T., Ueda, S., Pait, IGU., Nihira, T., Kitani, S. Lavencidin, a polyene macrolide antibiotic from *Streptomyces lavendulae* FRI-5. *J. Antibiot. (Tokyo)*. in press. (2021).



A01 班 公募研究・有村 源一郎 (東京理科大学生物工学科・教授)

「害虫が分泌するエリシターの植物認識機構」

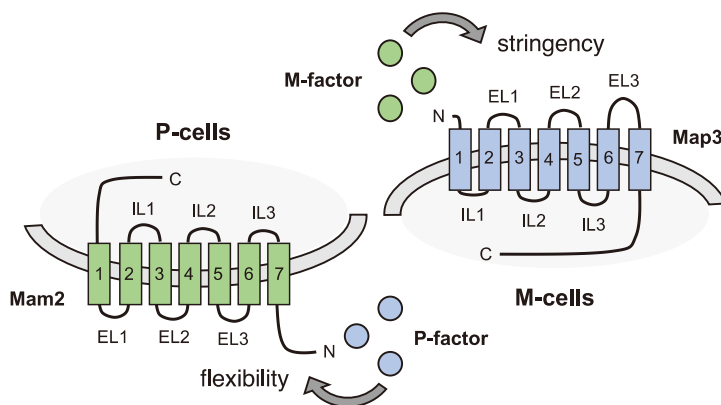


(概要) 植物が害虫に被食されると防御応答が誘導される。食害された植物では、まず害虫が分泌する“エリシター”が認識され、それぞれの害虫に抵抗するための特異的かつ多彩な防御応答を引き起こされる。さらに、植物がエリシターを認識することで引き起こされる細胞内外の情報伝達および揮発性化合物などを介した植物と他生物(害虫の天敵や近隣の植物など)とのコミュニケーションのメカニズムも解明され、次世代の有機農業技術の開発のための活路が見出されつつある。

(発表論文) [Arimura G.](#) Making sense of the way plants sense herbivores. *Trends Plant Sci.*, in press (2021).

A01 班 公募研究・清家 泰介 (大阪大学大学院情報科学研究科・助教)

「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」



分裂酵母の2つのフェロモン受容体  
G-protein coupled receptor (GPCR)に  
見られるリガンド認識レベルの違い  
Map3 – M-factor receptor : 厳密  
Mam2 – P-factor receptor : 柔軟

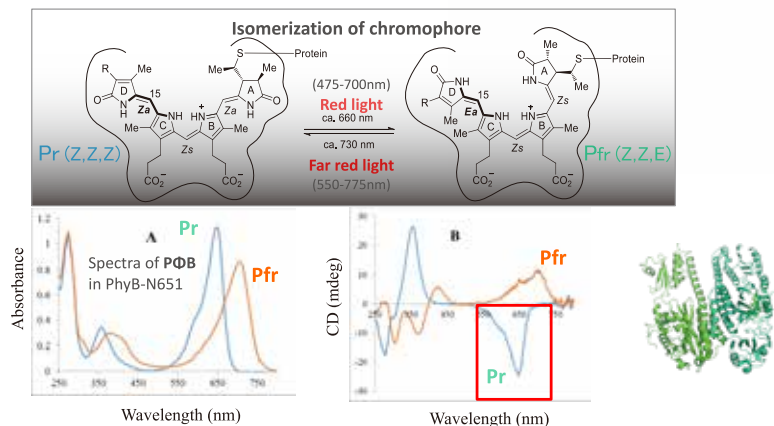
(概要) 分裂酵母のフェロモン受容体(Gタンパク質共役型受容体; GPCR)のリガンド特異性が、異性間で異なるかを検証するために、分裂酵母 *Schizosaccharomyces pombe* と *S. octosporus* の2種間で受容体の各ドメインを交換したキメラ受容体を作製し、これらの変異型GPCRのフェロモン活性を調べた。その結果、M-factor receptor (Map3)は特異性が高く、P-factor receptor (Mam2)は比較的柔軟にフェロモンを認識することが示唆された。こうしたGPCRのリガンド特異性の違いが、酵母の異性間のコミュニケーションにとって重要かもしれない。現在論文 revise 対応中である。

(発表論文) [Seike, T., Sakata, N., Shimoda, C., Niki, H., Furusawa, C.](#) Distinct specificity of two pheromone G-protein coupled receptors, Map3 and Mam2, in fission yeast species. *bioRxiv* (2020).



## 2020年度研究業績(抜粋)紹介(公募研究 第2期)

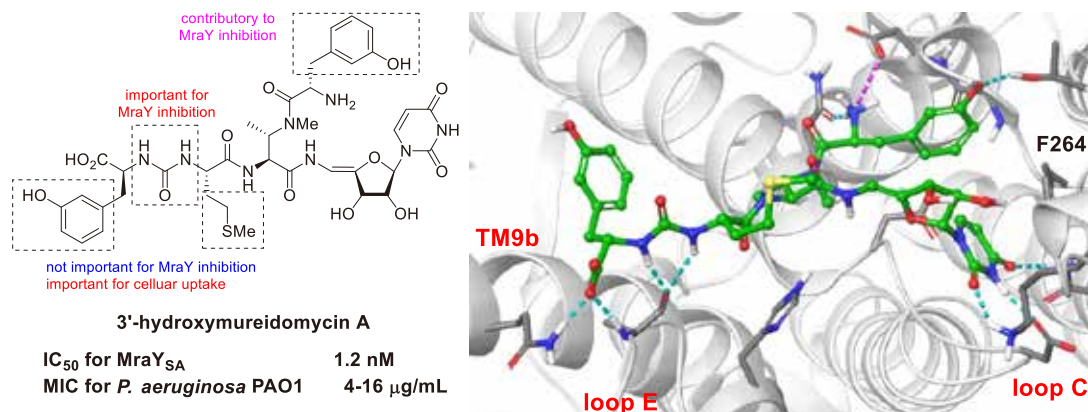
A02 班 公募研究・門出 健次 (北海道大学大学院先端生命科学研究院・教授)  
「フルーツ由来マラバリコーンの肥満抑制コミュニケーションの解明と医薬展開」



(概要) 円偏光による植物内のキラル分子(受容体等)と生理活性物質間のコミュニケーション差異確認を目的として、左右円偏光によるシロイヌナズナの発芽、胚軸伸長の影響を評価した。その結果、赤色光では、右円偏光の光発芽率が高く、胚軸の伸長率においても明確な左右円偏光の効果の差が確認された。この作用機構は光受容体であるフィトクロム B (phyB)欠損株で伸長阻害が確認され、phyB が円偏光を認識し、光受容機能の大きく関与していることを証明した。

(発表論文) Enkhsukh Lkhamkhuu, Kazunori Zikihara, Hitomi Katsura, Satoru Tokutomi, Takafumi Hosokawa, Yoshihisa Usami, Mitsuyoshi Ichihashi, Junji Yamaguchi, Kenji Monde. Effect of Circularly Polarized Light on Germination, Hypocotyl Elongation and Biomass Production of Arabidopsis and Lettuce; Involvement of Phytochrome B. *Plant Biotechnology* 37, 57-67 (2020).

A02 班 公募研究・市川 聡 (北海道大学大学院薬学研究院・教授)  
「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」



(概要) 新規な抗緑膿菌薬のリードを創生すべく、緑膿菌選択的な抗菌活性を有し、強力な MraY 阻害剤であるムレイドマイシン A 誘導体の合成と生物学的評価を行った。MraY との複合体の X 線結晶構造に基づいた薬物設計による構造活性相関の検討により、ウレアジペプチド部分の側鎖は MraY 阻害に影響を与えないが、抗緑膿菌活性には必須である事がわかった。また、NppA1A2BCD が 3'-ヒドロキシムレイドマイシン A の細胞質への輸送に関与していることも示唆された。さらに系統的な構造活性相関研究を行い、3'-ヒドロキシムレイドマイシン A 誘導体の合理的設計指針を得た。

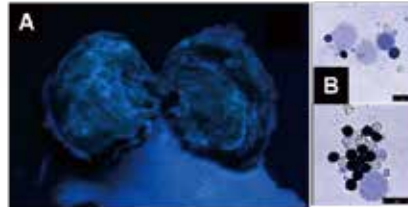
(発表論文) Terasawa, Yuma; Sataka, Chisato; Sato, Toyotaka; Yamamoto, Kazuki; Fukushima, Yukari; Nakajima, Chie; Suzuki, Yasuhiko; Katsuyama, Akira; Matsumaru, Takanori; Yakushiji, Fumika; Yokota, Shin-ichi; Ichikawa, Satoshi. Elucidating the Structural Requirement of Uridylpeptide Antibiotics for Antibacterial Activity. *J. Med. Chem.* 63, 9803-9827 (2020).

A02 班 公募研究・酒井 隆一 (北海道大学大学院水産科学研究院・教授)

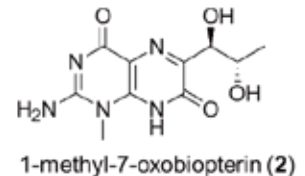
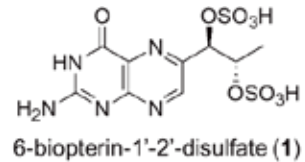
「マルチオミクスで紐解くホヤのケミカルコミュニケーション」



*Cnemidocarpa irene*



A. *C. irene* 解剖図 (Ex: 365nm)  
B. *C. irene* 血球細胞 (Ex: 405nm)



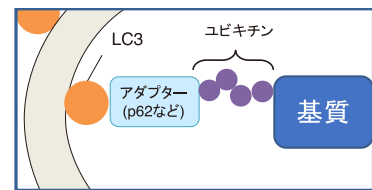
(概要) 先行研究において単体ボヤ *Cnemidocarpa irene* には多様な水溶性芳香族分子が含まれており、体液に蛍光物質 $\beta$ -カルボリン類が高濃度で含まれることを見出した (Tadokoro, Y. *et al.* *ACS Omega*, 2017)。本種よりさらなる生理活性物質の探索を行うとともに、多様な芳香族化合物のホヤにおける機能、役割に関する知見を得ることを目的として未同定物質の分離・精製を行ったところ、10 種の新規化合物を含む 14 種の芳香族化合物を単離・同定した。このうち、6-biopterin-1'-2'-disulfate (1) がイオンチャネル型グルタミン酸受容体に親和性を示すこと、蛍光物質 1-methyl-7-oxobiopterin (2) がホヤ体液の中でも血球に多く含まれることを見出した。

(発表論文) Miyako, K., Yasuno, Y., Shinada, T., Fujita, M. J., Sakai, R. Diverse Aromatic Metabolites in the Solitary Tunicate *Cnemidocarpa irene*. *J. Nat. Prod.* 83, 3156-3165 (2020).

A02 班 公募研究・有本 博一 (東北大学大学院生命科学研究科・教授)

「低分子リガンドの高機能化に関する研究」

(概要) オートファジー受容体は、隔離膜上の脂質化された LC3 タンパク質と結合する。また分解基質とも直接的、または、基質に付加されたユビキチン鎖を介して結合する。このモデルはデグレーダーの設計に利用されており、LC3 と基質をなかだちする ATTEC 分子 (復旦大学) などの例がある。



一方で、このモデルにもとづいた試みで期待するオートファジー分解が起きないという報告もある。例えば、Kroemer らはストレプトアビジンを結合した基質と LC3 とをストレプトアビジン結合ペプチド(SBP)を利用して近接化させたが分解は見られなかった。

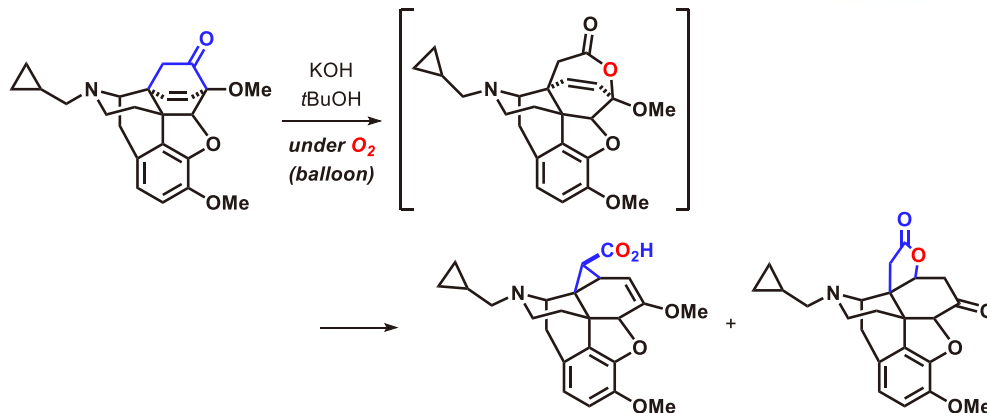
最近の選択的オートファジー研究は、分解基質の細胞内液滴形成の重要性を指摘している。また、オートファジー受容体 p62 の液滴は、オートファジーにおいて隔離膜成長の足場として働くという複数の報告がある [例えば Kageyama, S. *et al.*, *Nat. Commun.*, 12, 16 (2021)]。これらの知見は、選択的オートファジーに関する古典的なモデルの見直しを迫るものになるかもしれない。私たちが研究している AUTAC 技術は経験的に設計されたので、上述のいずれのモデルも考慮してこなかった。現在進めている AUTAC 作用機序研究が選択的オートファジーの機序に新たな知見を与えることを期待している。

(発表論文) 高橋大輝, 有本博一, オートファジー創薬の扉をひらく AUTAC の開発と展望, *実験医学*, 38, 2331-2336 (2020).

## 2020年度研究業績(抜粋)紹介(公募研究 第2期)

A02 班 公募研究・杵村 憲樹 (筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・教授)

「新たな痒み伝達経路の解明と掻痒症治療シーズの開発」

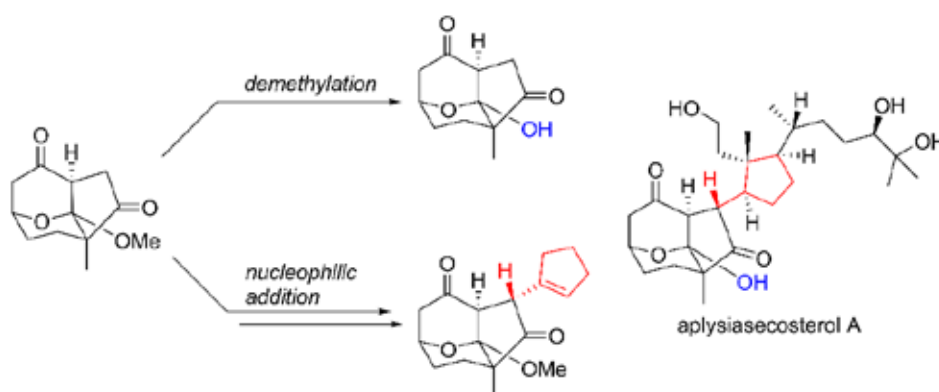


(概要) アレルギー性掻痒症の原因と考えられているオーファン受容体 MRGPR に選択的に作用するリガンドの探索・開発を行っている。その有力な基盤骨格の一つであるモルヒナン誘導体に特異的な空気酸化反応を見出した。すなわち、ビスクロ[2.2.2]オクテノン部位を有するモルヒナンに対し、空气中で水酸化カリウムと共に加熱するだけで、Baeyer-Villiger 型の酸化反応が進行し、新規モルヒナン誘導体が生成する。本反応は、モルヒナン骨格上の塩基性窒素は酸化されないことから、今後のモルヒナン化合物を基盤としたリガンド探索研究において有用な反応である。

(発表論文) Hino, T.; Kutsumura, N.; Saitoh, T.; Yamamoto, N.; Nagumo, Y.; Mogi, Y.; Watanabe, Y.; Nagase, H. Novel Baeyer-Villiger-type oxidation of 4,5-epoxymorphinan derivatives *Tetrahedron Lett.* 63, 152714 (2021).

A02 班 公募研究・木越 英夫 (筑波大学数理物質系・教授)

「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」



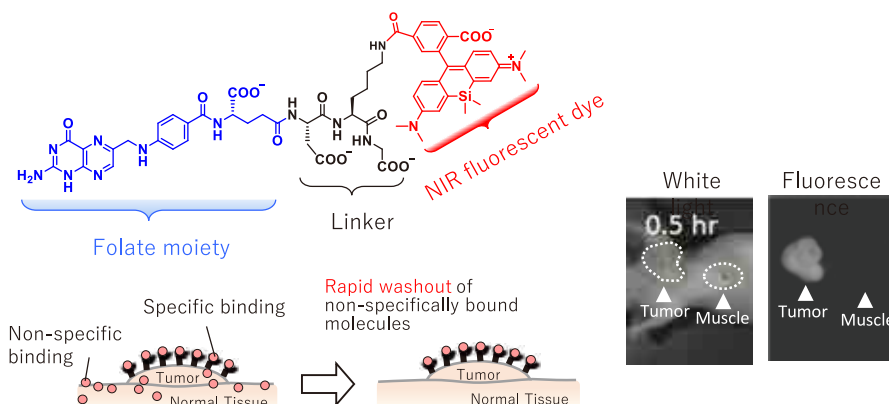
(概要) 海洋産 9,11-セコステロイド・アプリシアセコステロール A は HL-60 細胞に対し細胞毒性を示すが、その活性発現のためには特異な三環性  $\gamma$ -ジケトン骨格が重要である。この天然物の構造活性相関研究による化学コミュニケーションの解析を目指して、天然物やその誘導体の合成に利用できる三環性  $\gamma$ -ジケトン骨格に対する炭素鎖導入法を検討した。その結果、各種有機金属種を利用した簡便な炭素鎖導入手法を開発できた。

(発表論文) Ohyoshi, T., Tano, H., Kigoshi, H. Synthetic studies toward aplysiasecosterol A: concise synthesis of the tricyclic core and its reactions for introduction of D ring part. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* in press (2021), doi:10.1246/bcsj.20200401.



A02 班 公募研究・花岡 健二郎 (東京大学大学院薬学系研究科・准教授)

「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」

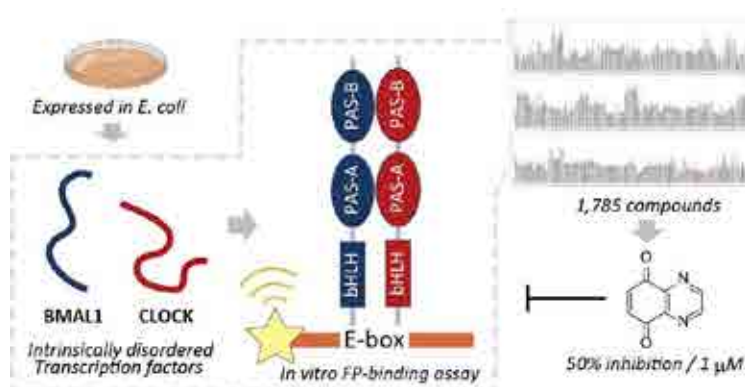


(概要) 生体分子の生体内動態を可視化する蛍光プローブの分子設計法の拡充を目的として、水溶性ビタミンである葉酸にリンカー部位と最適化した蛍光色素部位を結合させた結果、動物体内において非特異的な組織への吸着が殆どなく、葉酸受容体へ特異的に結合し高い S/N で葉酸受容体の発現を可視化できる蛍光プローブの開発に成功した。この蛍光プローブを用いて、葉酸受容体が高発現した腫瘍を持つモデルマウスにて、高い S/N で腫瘍を可視化することに成功した。

(発表論文) Numasawa, K., Hanaoka, K., Saito, N., Yamaguchi, Y., Ikeno, T., Echizen, H., Yasunaga, M., Komatsu, T., Ueno, T., Miura, M., Nagano, T., Urano, Y. A fluorescent probe for rapid, high-contrast visualization of folate-receptor-expressing tumors in vivo. *Angew. Chem. Int. Ed.* 59, 6015-6020 (2020).

A02 班 公募研究・大神田 淳子 (信州大学学術研究院 (農学系)・教授)

「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」



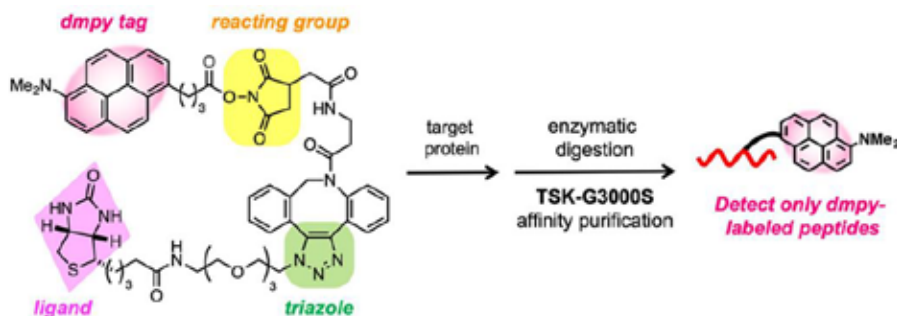
(概要) 天然変性たんぱく質に直接結合してその機能を制御する有機低分子化合物の探索を目的として、概日リズム転写因子 BMAL1 と CLOCK のヘテロ 2 量体と E-box DNA の相互作用を蛍光偏光変化で検出する試験系を確立し HTS スクリーニングを実施した結果、転写因子 2 量体の DNA 結合を顕著に阻害する化合物を見出した。生化学的な検証実験の結果、化合物は BMAL1 の PAS 領域に存在する求核性残基に反応し 2 量体形成と DNA 結合を抑制することが示唆された。以上の結果は天然変性たんぱく質の制御におけるコバレント阻害剤の有用性を示すものである。

(発表論文) Hosoya, Y., Nojo, W., Kii, I., Suzuki, T., Imanishi, M., Ohkanda, J. Identification of synthetic inhibitors for the DNA binding of intrinsically disordered circadian clock transcription factors. *Chem. Commun.* 56, 11203-11206 (2020). (Back Cover).

## 2020年度研究業績(抜粋)紹介(公募研究 第2期)

A02 班 公募研究・北 将樹 (名古屋大学大学院生命農学研究科・教授)

「哺乳動物毒における化学コミュニケーションの解明」

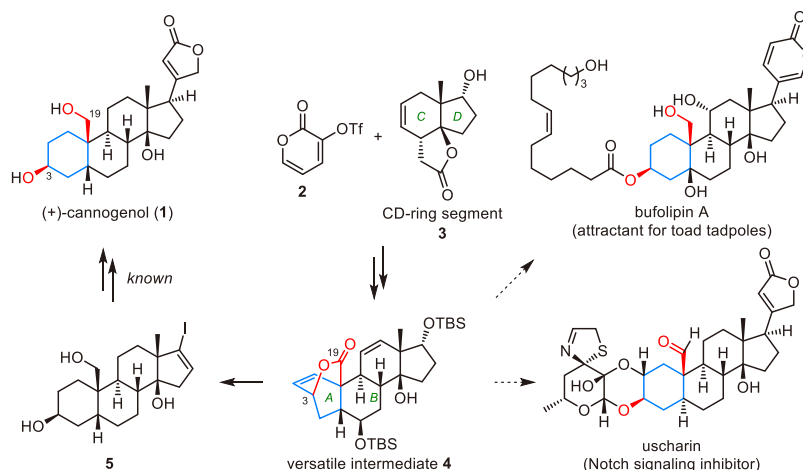


(概要) 標的受容体-リガンド間の相互作用を質量分析法で解析する新手法の開発を目指して、ラベル支援レーザー脱離イオン化質量分析法 (LA-LDI MS) により従来よりも 100 倍以上高感度で検出できる *N,N*-ジメチルアミノピレン (dmpy) 基を創出した。この蛍光基はアフィニティタグとしての性質も有しており、ラベル体の選択的検出と分子モデリング計算を組み合わせることで、標的分子におけるリガンドの結合様式を高精細に解析できることを示した。

(発表論文) Arai, A., Watanabe, R., Hattori, A., Iio, K., Hu, Y., Yoneda, K., Kigoshi, H., Kita, M. *N,N*-Dimethylaminopyrene as a fluorescent affinity mass tag for ligand-binding mode analysis. *Sci. Rep.* 10, 7311 (2020).

A02 班 公募研究・中崎 敦夫 (名古屋大学大学院生命農学研究科・准教授)

「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」

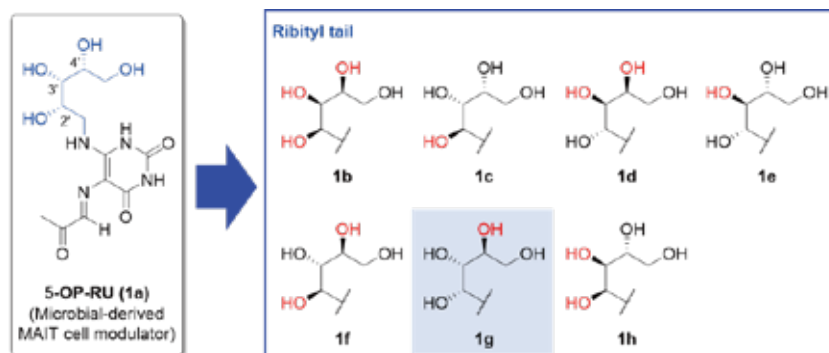


(概要) 多様な強心ステロイドの合成への利用が期待できる汎用性の高い鍵中間体 **4** を起点として、今回、抗腫瘍活性をもつ(+)-cannogenol (**1**) の全合成を達成した。鍵中間体 **4** は、ピロントリフラート **2** と光学的に純粋な CD 環セグメント **3** との溝呂木-Heck 反応とそれに続く分子内 Diels-Alder 反応によって合成した。今回の全合成によって、鍵中間体 **4** に対するサイト選択的な変換を基盤とする我々の合成アプローチが妥当であることを証明できた。

(発表論文) Watanabe, S.; Nishikawa, T.; Nakazaki, A. Total Synthesis of the Cardiotonic Steroid (+)-Cannogenol. *J. Org. Chem.* 86, in press (2021).

A02 班 公募研究・井貫 晋輔 (京都大学大学院薬学研究科・准教授)

「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」

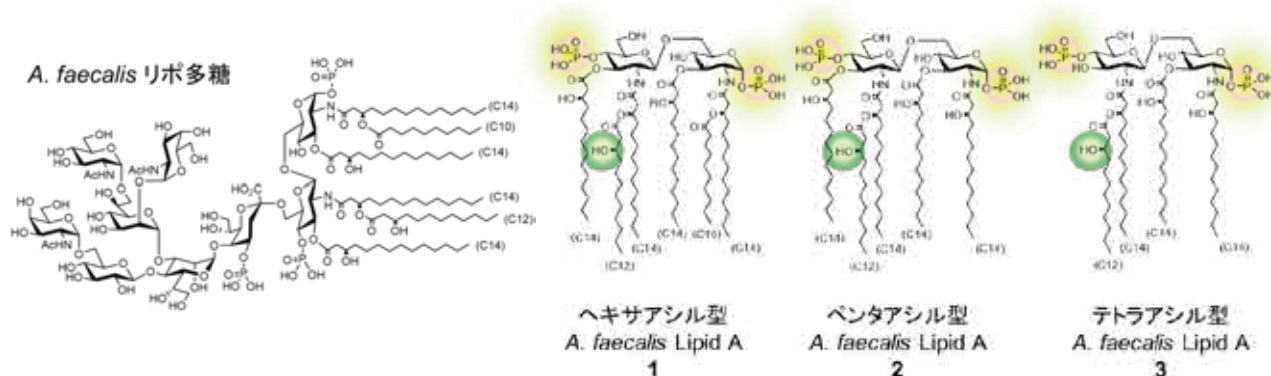


(概要) 粘膜免疫において重要な役割を担う mucosal-associated invariant T (MAIT) 細胞と抗原提示細胞間の化学コミュニケーションを制御する分子である微生物由来代謝物 5-OP-RU (1a) の構造活性相関研究を行った。特に分子認識の鍵となる部分構造である ribityl 基の全立体異性体を合成した。活性評価の結果、4'位の水ドロキシ基のエピマー体 (1g) のみが、活性を維持することが明らかとなった。これらの結果と計算化学的解析により、ribityl 基の2'位、3'位の水ドロキシ基の立体化学が、活性発現に重要であることが分かった。

(発表論文) Matsuoka, T., Motozono, C., Hattori, A., Kakeya, H., Yamasaki, S., Oishi, S., Ohno, H., Inuki, S. The effects of 5-OP-RU stereochemistry on its stability and MAIT-MR1 axis. *ChemBioChem* 22, 672-678 (2021).

A02 班 公募研究・下山 敦史 (大阪大学大学院理学研究科・助教)

「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」



(概要) 宿主と腸内細菌叢との化学コミュニケーションの理解と低毒性で安全なワクチンアジュバントの探索を進めるため、腸管関連リンパ組織であるパイエル板の共生菌 *Alcaligenes faecalis* に着目し、そのリポ多糖の化学構造を明らかにした(左上図)。さらには、そのリポド A 群 (1-3) (右上図) の系統的化学合成と機能評価を達成し、ヘキサアシル型 *A. faecalis* リポド A 1 が活性中心であること明らかにするとともに、低毒性ながら強力なアジュバント作用を示すことも明らかにした。

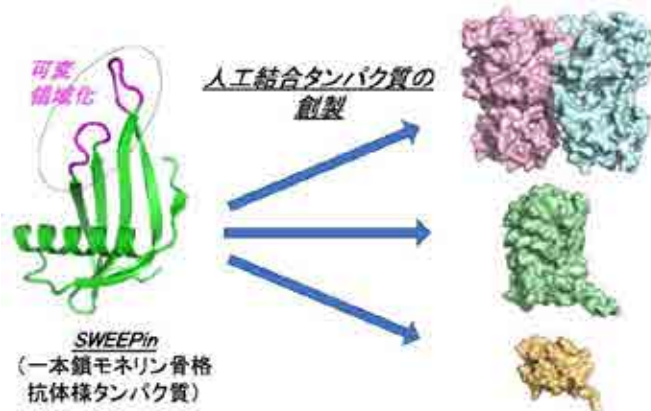
(発表論文) Shimoyama, A., Lorenzo, F. D., Yamaura, H., Mizote, K., Palmigiano, A., Pither, M. D., Speciale, I., Uto, T., Masui, S., Sturiale, L., Garozzo, D., Hosomi, K., Shibata, N., Kabayama, K., Fujimoto, Y., Silipo, A., Kunisawa, J., Kiyono, H., Molinaro, A., Fukase, K. Lipopolysaccharide from Gut-Associated Lymphoid Tissue-Resident *Alcaligenes faecalis*: Complete Structure Determination and Chemical Synthesis of its Lipid As, *Angew. Chem. Int. Ed.* in press (2021).



## 2020年度研究業績(抜粋)紹介(公募研究 第2期)

A02 班 公募研究・山下 敦子 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・教授)

「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」

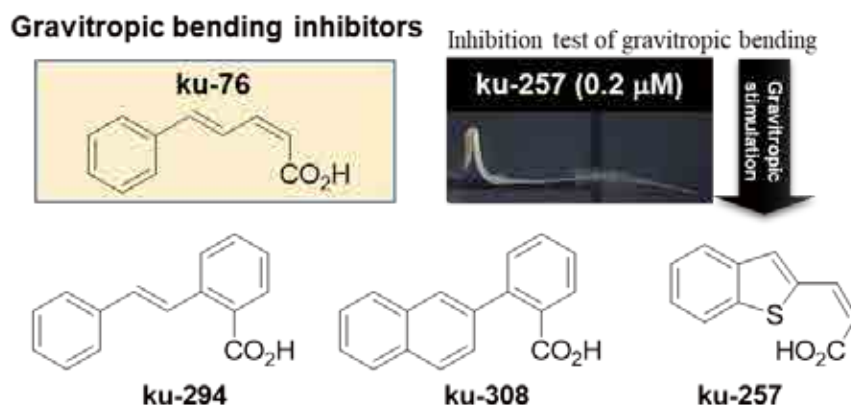


(概要) 味覚受容体 T1r が感知する幅広い化学物質の 1 つに甘味タンパク質がある。この甘味タンパク質の 1 つである、アフリカ原産 *D. cumminsii* 果実由来のモノネリンが、タンパク質分子間相互作用に適したシスタチン様フォールドを持つことに着目し、一本鎖モノネリンを分子骨格として、進化分子工学的手法により任意の標的分子に対して人工結合タンパク質を作製できる、ファージディスプレイライブラリを構築した。これを用いて、モデルタンパク質 GFP および酵母 SUMO タンパク質に対する新規人工結合タンパク質の取得に成功し、構築した系の有効性を立証した。

(発表論文) Yasui, N.<sup>\*</sup>, Nakamura, K., Yamashita, A. A sweet protein monellin as a non-antibody scaffold for synthetic binding proteins. *J. Biochem.* in press (2021).

A02 班 公募研究・新藤 充 (九州大学先導物質化学研究所・教授)

「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」



(概要) 植物間コミュニケーション分子であるアレロケミカルをリード化合物とした重力屈性阻害化合物の創製を目指した。ユキヤナギ由来のシス桂皮酸に重力屈性阻害作用があることを見出し、それから誘導した ku-76 の構造活性相関を明らかにした。さらに、その立体配座を固定化した誘導体を合成し、より阻害活性の強い化合物を見出した。

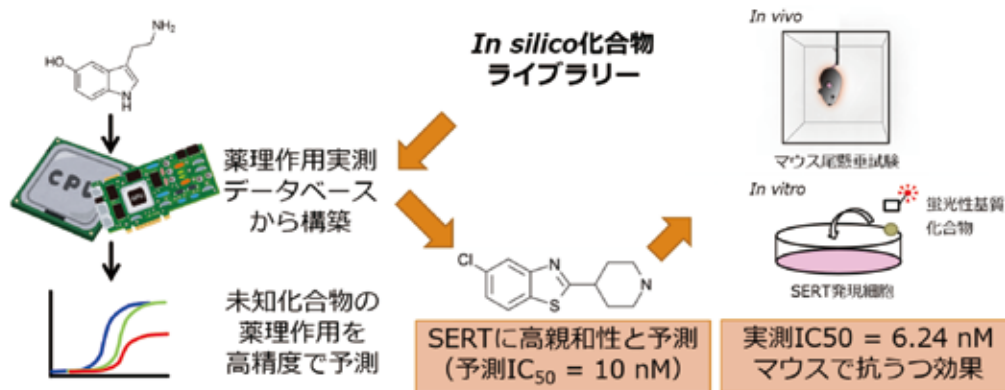
(発表論文) Essential structural features of (2Z,4E)-5-phenylpenta-2,4-dienoic acid for inhibition of root gravitropism, Shindo, M., Makigawa, S., Matsumoto, K., Iwata, T., Wasano, N., Kano, A., Terao Morita, M., Fujii, Y. *Phytochemistry* 172, 112287 (2020). Design and chemical synthesis of root gravitropism inhibitors: Bridged analogues of ku-76 have more potent activity, Shindo, M., Makigawa, S., Kodama, K., Sugiyama, H., Matsumoto, K., Iwata, T., Wasano, N., Kano, A., Terao Morita, M., Fujii, Y. *Phytochemistry* 179, 112508 (2020).



## 2020年度研究業績(抜粋)紹介(公募研究 第2期)

A03 班 公募研究・永安 一樹 (京都大学大学院薬学研究科・助教)

「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」

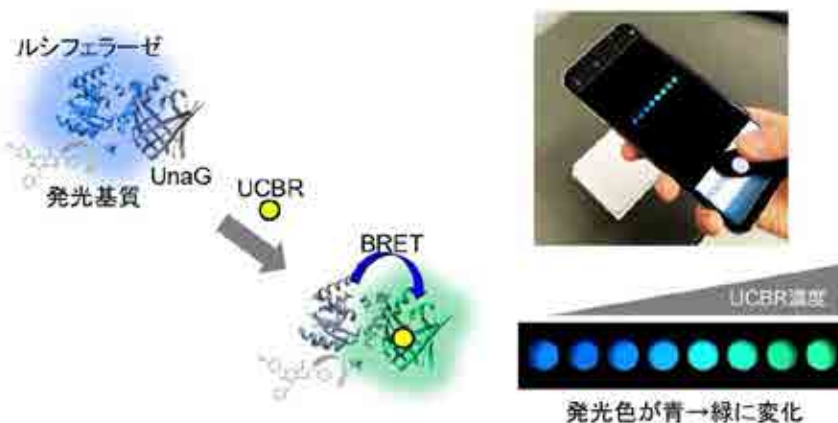


(概要) 深層学習技術の一手法であるグラフ畳込みニューラルネットワークを用いることで、医薬品の作用標的として特に重要な 127 種類のタンパク質に対する親和性を化合物の構造情報から予測できる手法を開発した。さらにこの手法で、抗うつ薬の作用点として知られるセロトニントランスポーター (SERT) に強く作用する化合物を特定し、その化合物がマウスで抗うつ作用を示すことを見出した。

(発表論文) Sakai, M., Nagayasu, K., Shibui, N., Andoh, C., Takayama, K., Shirakawa, H., Kaneko, S. Prediction of pharmacological activities from chemical structures with graph convolutional neural networks. *Sci. Rep.* 11, 525 (2021).

A03 班 公募研究・服部 満 (大阪大学産業科学研究所・助教)

「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」



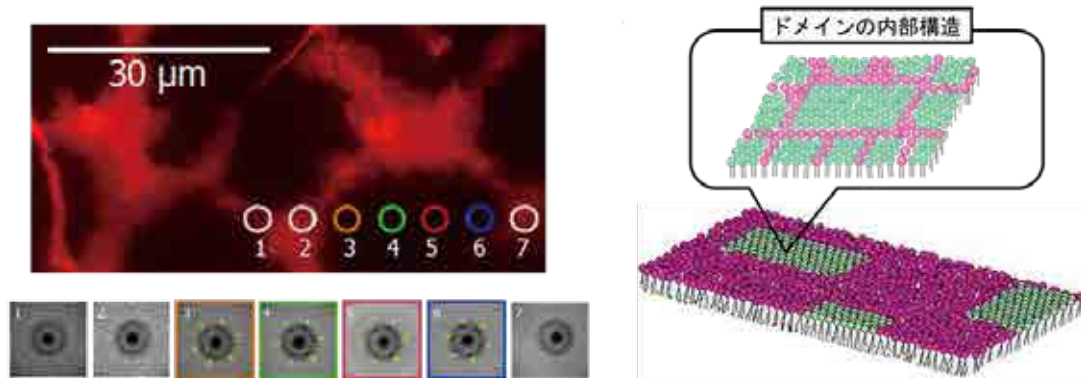
(概要) 血中の非抱合型ビリルビン (UCBR) を高感度かつ簡便に検出する目的で生物発光センサー “BABI” を開発した。BABIは青色発光を呈するルシフェラーゼと UCBR 結合タンパク質 UnaG から構成され、UCBR の結合により UnaG が蛍光性を有するとルシフェラーゼから UnaG へ共鳴エネルギー移動 BRET が生じ、発光色が青から緑へと変化する。実際にマウス血液へ BABI を添加し発光を検出した結果、UCBR 濃度に応じた発光色の変化を確認した。さらにスマートフォンカメラによる撮影を利用した UCBR 濃度計測法も確立した。

(発表論文) Itoh, Y., Hattori, M., Tetsuichi W., Arai, Y., Nagai, T. Ratiometric Bioluminescent Indicator for Simple and Rapid Diagnosis of Bilirubin. *ACS Sens.* in press (2021). doi:10.1021/acssensors.0c02000



A03 班 公募研究・松森 信明 (九州大学大学院理学研究院・教授)

「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」

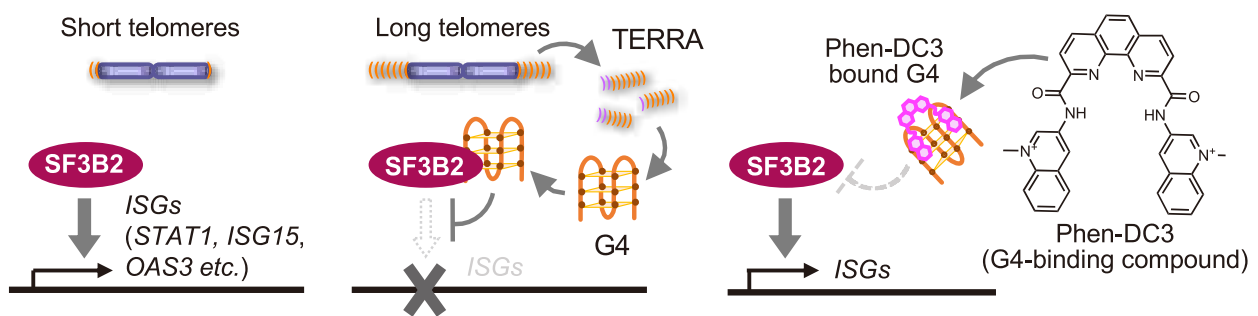


(概要) 細胞膜に存在する固い膜ドメイン「脂質ラフト」は、生体機能発現のプラットフォームを形成することが示唆され注目されている。本研究では収束性に優れた電子線を脂質膜に適用することで、ラフト「内部」における脂質炭素鎖充填構造の解析を試みた。低流量の直径わずか  $2.8 \mu\text{m}$  の電子線を走査することで、脂質膜の破壊を抑え、ラフトドメイン内部の構造解析が可能となった(左図、黒い領域がラフト様ドメイン。1~7部分を電子線でスキャンした)。その結果ドメイン内部には異なる向きに脂質分子が充填した複数のサブ構造が存在することがわかった(右図)。このように低流量走査電子線散乱法により、これまで困難であった脂質膜の局所的な構造解析が可能となった。

(発表論文) Kinoshita, M., Yamaguchi, S., Matsumori, N. Low-flux scanning electron diffraction reveals substructures inside the ordered membrane domain. *Sci. Rep.* 10, 22188 (2020).

A03 班 公募研究・清宮 啓之 (がん研究会がん化学療法センター分子生物治療研究部・部長)

「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」



ISGs: interferon-stimulated/innate immune genes; G4: G-quadruplex

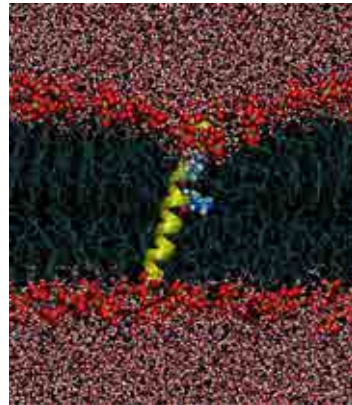
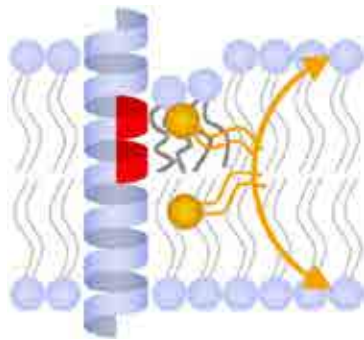
(概要) 染色体末端テロメアを過度に伸長させた腫瘍では、自然免疫遺伝子群 (ISGs) の発現が低下する。その仕組みとして、テロメア非コード RNA (TERRA) 由来の四重鎖核酸 (G4) が ISGs の発現を抑制するが、詳細な分子機構は不明であった。今回、液体クロマトグラフ質量分析 (LC-MS/MS) により、ISGs の発現誘導に寄与する G4 結合タンパク質 SF3B2 を同定した。G4 結合化合物 Phen-DC3 は試験管内で SF3B2 と G4 の結合を阻害し、細胞内で ISGs の発現を亢進させた。以上より、G4 は SF3B2 に結合することで ISGs の発現を抑制することが示唆された。

(発表論文) Matsumoto, K., Okamoto, K., Okabe, S., Fujii, R., Ueda, K., Ohashi, K., Seimiya, H. G-quadruplex-forming nucleic acids interact with splicing factor 3B subunit 2 and suppress innate immune gene expression. *Genes Cells.* 26, 65-82 (2021).

## 2020年度研究業績(抜粋)紹介(公募研究 第2期)

A03 班 公募研究・齋藤 大明 (北陸大学薬学部・准教授)

「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」



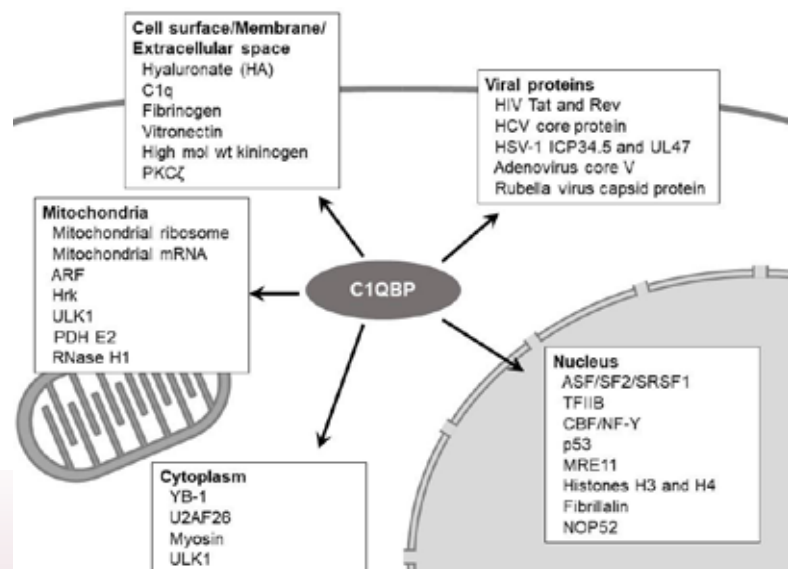
(概要) 人工脂質膜と合成ペプチドを用いて、親水性アミノ酸残基と疎水性配列の長さがスクランブラーゼ活性に与える影響を評価し、その中で特徴的な振る舞いを示したペプチドについて、全原子 MD シミュレーションを用いてその起源を明らかにした。

(発表論文) Hiroyuki Nakao, Yuta Sugimoto, Keisuke Ikeda, Hiroaki Saito, and Minoru Nakano, “Structural Feature of Lipid Scrambling Model Transmembrane Peptides: Same-Side Positioning of Hydrophilic Residues and Their Deeper Position”, *J. Phys. Chem. Lett.*, 11, 1662–1667 (2020).

A03 班 公募研究・松本 健 (理化学研究所環境資源科学研究センター・専任研究員)

「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」

(概要) 我々は以前、RNA 結合蛋白質 YB-1 の結合蛋白質として C1QBP/YBAP1 を同定した (Matsumoto et al., 2005; 2018)。C1QBP は、ミトコンドリアや細胞表面などに存在し、多くの蛋白質やヒアルロン酸、RNA などに結合することで様々な機能を果たすと考えられる酸性蛋白質である。この総説では、C1QBP の細胞内機能およびヒトの癌における重要性についてまとめた。構造予測ツールでの解析により、多くの結合蛋白質の C1QBP 結合ドメインが、塩基性アミノ酸に富む天然非変性領域にあることを見出した。



(発表論文) Matsumoto, K., Bay, B. H.

Role of C1QBP/p32 and its therapeutic potential in breast carcinoma and other cancers. *Curr. Med. Chem.* in press (2021). doi: 10.2174/0929867328666201231124038.

私は学生時代、大阪市立大学の下田親特任教授の最後の弟子として、酵母の有性生殖について多くのことを学びました。その時に「酵母のフェロモン」に魅了され、これまで一貫してフェロモンを介した酵母の交配に関する研究を進めてきました。遺伝研(学振PD)では、仁木宏典教授の元で野生酵母に見られるフェロモンの構造の多様性調査を行い、続く理研(基礎特研)では、古澤力氏と共同して酵母のフェロモンと受容体の共進化の実験的解明を目指してきました。そして昨年の9月からは大阪大学の松田史生教授の研究室に助教として異動し、現在に至ります。

酵母にも動物と同じく性別があり、異性間でのペプチドフェロモンのやり取りが交配には必須です。これまでの研究から、酵母では片方のフェロモンの構造が柔軟に変化しうることが判ってきました。フェロモンの認識には厳密さに加え、曖昧さが備わっており、別種にも作用してしまうこうした「柔軟性」が生物の進化の原動力になっていると推測しています。本領域では、酵母の化学コミュニケーションの非対称性の仕組みを遺伝学的に解明することで、フェロモンの生物学的意義に迫り、動物にも普遍的に成り立つようなフェロモン認識の新たなモデルを提唱したいと考えています。



清家 泰介  
(A01班、大阪大院情報科・助教)

私は金子周司教授(京都大院薬)、中川貴之准教授(京都大院薬(当時))の指導のもとで、薬理学の研究をはじめました。学生時代には、違法ドラッグの一つであるMDMAや、抗うつ薬として使われているSSRI・SNRI、治療抵抗性のうつ病に対する有効性が報告されていた統合失調症治療薬と抗うつ薬の併用療法の作用メカニズムについて研究を行い学位を取得いたしました。その後、大阪大学の橋本均教授(大阪大院薬)の研究室に着任し、精神疾患患者由来のiPS細胞を用いた疾患病態のin vitroモデル化や、MDMAや抗うつ薬の作用点であるセロトニン神経への分化誘導法の開発などを行ってまいりました。

その後、金子周司教授の研究室に着任することになり、学生時代から行っていたセロトニン神経に関する研究を継続して行っております。学生時代に、共同研究者であった英国のSergey Kasparov教授(University of Bristol)のもとに留学する機会を得て、ウイルスベクターを使った神経回路機能操作法について学び、現在もその当時開発していたウイルスベクターを用いて、精神疾患や意思決定のバイアス、依存性薬物の作用機構におけるセロトニン神経の役割について研究しています。

教員として京都に戻ってからは、PIの金子周司教授の“wet”も“dry”もという姿勢に影響を受け、上記の様な“wet”の研究だけでなく“dry”の研究を進めており、本新学術領域では、臨床情報のデータベースと薬理作用のデータベースの情報を学習・統合することで、新規の化合物がヒトでどのような作用・副作用を引き起こすかを予測する技術を開発しています。臨床情報のデータベースは、見方によっては、3000種類以上の医薬品の世界最大の「臨床試験」の結果と見なすこともできます。これからの10年で、その規模が飛躍的に増大するのはほぼ疑いの余地がありません。このようなデータベースから、将来の医薬品のタネを探したり、治験を行う際に(あるいはそれより前に)副作用の発症頻度を予測する技術を確立することで、微生物や植物・海洋生物が作り出す多種多様な生理活性リガンドがヒト・生物でどのような作用を引き起こし得るかを予測できるようなプラットフォームを作っていきたいと考えております。



永安 一樹  
(A03班、京都大院薬・助教)

(写真は次男と)



## 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/オンライン(未定)  
実行委員長:上田実(東北大院理・教授)  
(第9回総括班班会議、第8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/オンライン(未定)  
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(ISCC2021)(PACIFICHEM2021, Symposium))

2021年12月18日(土)  
Honolulu, Hawaii, USA

### 【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

2020年6月

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)

### 第2回領域リトリート

2020年12月15日(火)～16日(水)

オンライン開催  
実行委員長:掛谷秀昭(京大院薬・教授)  
(第8回総括班班会議・第7回領域全体会議を開催)

## 関連学会等

### 日本農芸化学会2021年度 仙台大会

2021年3月18日(木)～21日(日)

オンライン開催

### 日本化学会第101春季年会

2021年3月19日(金)～22日(月)

オンライン開催

### 日本薬学会第141年会

2021年3月26日(金)～29日(月)

オンライン開催

### 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会

2021年5月26日(水)～28日(金)

東京(御茶ノ水ソラシティカンファレンスセンター)

### 日本ケミカルバイオロジー学会第15回年会

2021年6月21日(月)～23日(水)

オンライン開催

### 第63回天然有機化合物討論会

2021年9月15日(水)～17日(金)

大阪(大阪市中央公会堂)

### 第94回日本生化学会大会

2021年11月3日(水)～5日(金)

横浜(パシフィコ横浜ノース)

### 第44回日本分子生物学会年会

2021年12月1日(水)～3日(金)

横浜(パシフィコ横浜)

### 環太平洋国際化学会議2021(PACIFICHEM 2021)

2021年12月16日(木)～21日(火)

Honolulu, Hawaii, USA



## 編集後記

ニュースレター (vol.7) をお届けします。2020年度はシンポジウム開催や海外・国内派遣などの活動が大きく制限されました。そのため、今号では領域の活動状況を発信する新企画として、領域の研究代表者全員に本年度の研究業績(抜粋)の概要を紹介して頂きました。ご多用のところ短期間での原稿執筆にご協力いただき、深謝申し上げます。(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.7



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 : 2021年3月  
領域ホームページ : [http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/fr\\_chemcomm](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](mailto:fr_chemcomm@pharm.kyoto-u.ac.jp)