

Front Res
ChemComm

vol.

03

2019.03

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

シンポジウム報告

第1回国際シンポジウム

第2回若手シンポジウム

海外派遣・招聘だより

若手の窓

研究トピックス

お知らせ

領域代表挨拶



領域代表・掛谷 秀昭
(京都大学・薬学研究所・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. 3)が完成いたしましたのでお届けします。周知の通り、本年5月1日に新元号が施行されますので、本号は平成最後の発刊になります。

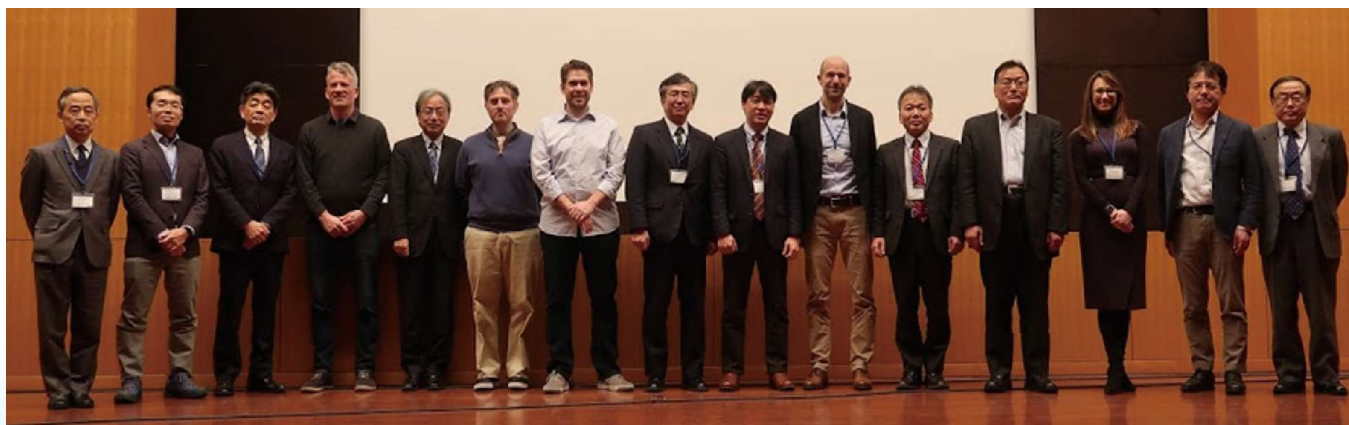
本領域では、多種多様な化学コミュニケーションの統合的理解にきわめて有効な「革新的高次機能解析プラットフォームの構築」を行い、「天然物リガンドの真の生物学的意義の解明」及び「ケミカルツール分子・創薬シーズ開発」を推進することにより、医療・農業・食糧分野などへの貢献を目的としています。最終的には、自然環境における多様な生物種における化学コミュニケーションの解明と制御を主眼とした「分子社会学」という新しい学問領域の確立を目指しています。

本年1月に、第4回公開シンポジウムをThe 1st International Symposium on Chemical Communication (ISCC 2019) (長田裕之(理研CSRS)実行委員長)として東京にて開催し、国内外からの特別講演・招待講演、ポスター発表などにおける全研究課題の最新の研究成果を通じて、本領域のプレゼンスをグローバルに発信いたしました。一方、日本化学会第99春季年会、日本農芸化学会2019年度大会、第23回がん分子標的治療学会学術集会、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・合同年次大会などにおける本領域主催・共催シンポジウムなどを通して、本領域の研究成果を発信予定です。

本号では、“シンポジウム報告”、“海外派遣だより”、“海外招聘だより”、“若手の窓”などに加えて、計画研究・研究代表者の先生方にこれまでに得られた研究成果および今後の展開などを“研究トピックス”として分かり易く紹介して頂いています。ぜひ、ご一読いただき、平成から新元号へ改元される歴史的瞬間に、“化学コミュニケーション”をキーワードとした異分野融合・連携を推進している本領域の方向性を感じて頂けたら幸いです。次号以降は、公募研究・研究代表者の先生方からの“研究トピックス”を掲載予定です。

巻末のお知らせ欄に掲載した通り、第5回公開シンポジウム&第3回若手シンポジウム(2019年6月25~26日, 大阪)、第6回公開シンポジウム&第4回若手シンポジウム(2019年12月9~10日, 神奈川)の開催日程も決定しています。ポスター発表では、領域外の先生方との研究交流などを目的に一般演題を公募していますので、奮ってご応募ください。

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、よろしく願い申し上げます。



第1回国際シンポジウム(ISCC2019)集合写真

(左から 入江 一浩、東樹 宏和、河岸 洋和、Charles Boone、西尾 和人、Mohammad R. Seyedsayamdost、Chad L. Myers、松田 一彦、伊丹 健一郎、Christian Hertweck、掛谷 秀昭、上田 実、Meghan L. Matthews、菊地 和也、長田 裕之〔敬称略〕)

第1回国際シンポジウム(第4回公開シンポジウム) The 1st International Symposium on Chemical Communication (ISCC 2019) 報告

平成31年1月9-10日に本新学術領域研究主催の「第1回国際シンポジウム」を東京都千代田区の学術総合センター(一ツ橋講堂)において開催いたしました。当日は、天候にも恵まれ、お蔭をもちまして150名以上の参加者を得て、活発な討論の下、盛会裏に終了することができました。本シンポジウムにおきましては、領域代表の掛谷先生、班長の菊地先生、入江先生と相談しながら、企画を立て準備を進めてきました。

基調講演者のChristian Hertweck先生(ライプニッツ研究所・ハンスクノール研究所)には、微生物が生産するユニークな化合物とその生合成機構について、伊丹健一郎先生(名大ITbM)には、寄生植物ストライガーの防除効を示す化合物スーパーストリゴラクトンを中心にご講演頂きました。いずれも、化学コミュニケーションに関する世界トップレベルのご講演で聴衆に感動を与える内容でした。各班から推薦して頂いた三名の先生方、Mohammad R. Seyedsayamdost先生(プリンストン大学)、Megan L. Matthews先生(ペンシルバニア大学)、Chad L. Myers先生(ミネソタ大学)を海外からお招きしました。Seyedsayamdost先生からは、通常の微生物培養条件では生産されていない抗生物質の発現誘導に関する研究成果、Matthews先生からは、新しいプロテオーム解析手法による翻訳後修飾の解析に関する研究成果、Myers先生からは、遺伝子変異と化合物を組み合わせたケミカルゲノミクス研究で得られる大規模データのインフォマティクスに関する研究成果をして頂きました。また、日本人招待講演者として、東樹宏和先生(京大)、松田一彦先生(近大) 荒井緑先生(千葉大)をお招きしました。班員からは、河岸洋和先生(静岡大)、上杉志成先生(京大)、榊原康文(慶応大)に研究成果を発表して頂きました。各領域で世界をリードする演者の先生方には、未発表のデータまで含め、最新の研究成果をご発表頂き、聴衆一同、聞き入っていました。ポスター発表には、62題の申し込みがあり、奇数番号は1日目、偶数番号は2日目に発表して頂き、活発な議論が交わされていました。また、限られた時間ではありましたが、ポスターを見るだけでなく、参加者同士の情報交換の場としても有意義に過ごして頂きました。

懇親会には101名の方が参加し、知り合いの人だけでなく異分野の人も積極的に話をされて人脈形成に役立てて頂いたようです。本シンポジウムが、「化学コミュニケーション」という新学術の確立に役立ったものと思います。

末筆ながら、ご参加頂いた班員の先生方のご研究が、これを機会に益々ご発展することを祈念申し上げます。

(長田 裕之)



◆ 第1回国際シンポジウム発表題目

▶ 口頭発表

- Christian Hertweck先生 (Leibniz Institute for Natural Product Research and Infection Biology - Hans Knöll Institute)
「Chemical innovation in microbial interactions」
- 伊丹 健一郎先生 (名古屋大学ITbM・教授)
「Synthetic chemistry meets plant biology and chronobiology」
- Mohammad R. Seyedsayamdost先生 (Princeton University)
「Discovering new antibiotics using old ones:
Elicitation of cryptic secondary metabolites by cytotoxic molecules」
- Megan L. Matthews先生 (University of Pennsylvania)
「Chemical biology to discover functional post-translational modifications of proteins」
- Chad L. Myers先生 (University of Minnesota)
「Small molecules that control energy metabolism」
- 東樹 宏和先生 (京大大学生態学研究中心・准教授)
「Bird's-eye views of microbe-microbe interactions for managing ecosystems」
- 松田 一彦先生 (近畿大学農学部・教授)
「Viewing microbial products from a distinct angle」
- 荒井 緑先生 (千葉大学大学院薬学研究院・准教授)
「Approach to cancer cells based on natural products」
- 河岸 洋和先生 (A01班、静岡大学グリーン科学技術研究所・教授)
「Are fairy chemicals a new family of plant hormone?」
- 上杉 志成先生 (A02班、京都大学化学研究所・教授)
「Computational methods for mining genetic and chemical genetic interaction networks」
- 榊原 康文先生 (A03班、慶応大学理工学部・教授)
「Construction of deep chemical space that accelerates AI drug discovery」

▶ ポスター発表(62件) 班員演題および一般演題



第2回若手シンポジウム報告

平成31年1月10日午後、東京都千代田区学術総合センターにおいて、第2回若手シンポジウムを開催しました。当日は領域内外から89名の方々にご参加いただき、議論する時間が足りないほど盛会裏に終えることができました。

今回のシンポジウムは、「異分野融合のススメ」をメインテーマに掲げ、研究分野がそれぞれ異なる若手研究者による講演を企画しました。プログラムは、領域外から東京大学の吉澤晋先生と筑波大学の豊福雅典先生による特別講演2題と、領域内の先生方による班員講演4題です。

前半のセッションIでは、近畿大学の高濱隆幸先生が、大腸がんおよび炎症性腸疾患における腸内細菌叢と宿主との関連を調べるために、臨床検体を用いた腸内細菌叢のメタゲノム解析について紹介されました。東京大学の花岡健二郎先生は、生命現象を視るための蛍光プローブ開発について、細胞内酸性pHを定量測定できるレシオ型pHプローブなどの最近の知見も含め発表されました。東京大学の吉澤晋先生は、さまざまな海域から採取した発光細菌の遺伝子と発光色の関係を調べ、発光細菌の光コミュニケーションという新しい概念について述べられました。

後半のセッションIIでは、京都大学の井貫晋輔先生が、CD1dリガンド α -GalCerや海洋天然物jaspine Bの構造活性相関研究から、活性あるいは選択性のより高い誘導体の創製について発表されました。産業技術総合研究所の齋藤裕先生は、人口知能を駆使した生物工学研究を行っており、学習データを用いた蛍光タンパク質の改変やコドン最適化に関する成果を述べられました。最後に、筑波大学の豊福雅典先生は、細菌のメンブレンベシクルを介した情報伝達機構を発見し、細菌間コミュニケーションの新知見について紹介されました。

シンポジウム終了後の懇親会には41名が参加しました。「普段参加している学会や勉強会では出会えないような方々と交流できた」と複数の参加者から言っていたいただき、今後の異分野交流や新たな共同研究、若手ネットワークの構築に少しでもつながれば幸いです。

最後に、本シンポジウムの開催にあたり、ご講演いただいた先生方、世話人を務めていただいた先生方、ご協力いただいた諸先生方およびスタッフの方々に深く感謝申し上げます。

(川谷 誠)



第2回若手シンポジウムを終えて ～トップランナーの視点に学ぶ、「化学コミュニケーションのフロンティア」の未来～

前回の企画が好評でしたので、第2回の若手シンポジウムに登壇いただいた先生方にも、同じ質問をしてみました。

1. 次に挑戦したい課題
2. 10年～20年をかけて挑戦したい課題や研究テーマ

東京大学大学院新領域創成科学研究科・准教授 吉澤 晋先生

1. クロロフィルやロドプシンによる光エネルギー受容機構は微生物の幅広い分類群に存在することが分かってきた。おおよそ光が降り注ぐ水圏には必ずこれらの機構を持つ微生物が存在すると言えるだろう。では、まだ見つかっていない未知の光受容機構も存在するのだろうか？これまでになされた膨大なメタゲノムデータの比較解析から、新規光受容体の探索に挑戦したい。
2. 陸上生態系ではいわゆる自然豊かな場所といえ、緑色の植物が繁茂する環境を想像する人がほとんどであろう。しかしながら、過酷な生存競争が四六時中繰り広げられる生態系において、緑色光をエネルギーとして使う生物がほとんどいないのはなぜなのだろうか？陸上生態系に緑色光を利用する生物が“ほとんどいない理由”を、生物の光利用の進化史を紐解くことで解き明かしたい。



吉澤 先生



豊福 先生



高濱 先生



花岡 先生



井貫 先生



齋藤 先生

筑波大学大学院生命環境系研究科・助教 豊福 雅典先生

1. これまでに細菌が放出するメンブレンベシクル(MV)の形成メカニズムや機能は研究されてきた。一方、MVと細胞の相互作用についての知見はほとんどない。MVの作用や機能性を十分に理解するためにも、環境中でMVの動態やMVから細胞への積荷の受け渡し機構を明らかにしたい。
2. 動物園にいる動物だけを観察して、その動物の習性や生態を十分に理解できないように、我々は微生物のごく一面しか捉えきれていない。今後、微生物の種や界を超えたコミュニケーションについての理解を深めつつ、複合生物系である実環境で実際に何が起きているのかについて、技術開発と合わせて知見を深めていきたい。

近畿大医学部・高濱 隆幸先生(A01班)

1. 低侵襲検査で採取される検体を用いた診断・治療のバイオマーカー検討。
2. 臨床サンプルを用いたbedside-to-bench研究の推進を通じて、個別化医療の推進。

東京大学大学院薬学系研究科・花岡 健二郎先生(A02班)

1. 蛍光プローブの1つの醜態は、今まで見えなかったものを見えるようにすることであり、現在、独自の色素化学が確立できてきたので、次は真の意味で「世界初」の可視化プローブを開発したい。
2. 独自の創薬アプローチに向けた、標的探索・同定、生体分子機能の可視化・制御などを達成するケミカルツール技術の確立とそれを用いた薬の開発を行いたい。

京都大学大学院薬学研究科・井貫 晋輔先生(A02班)

1. 免疫システムを分子レベルで理解し制御するための機能性分子の創製と、それらを活用した創薬シーズの創出に取り組みたい。
2. 「この化合物がなければ、この生命現象の解明はここまで進まなかったであろう」と言われるような化合物(ケミカルツール)の創製に携わりたい。

産業技術総合研究所・齋藤 裕先生(A03班)

1. 機械学習などの情報科学的な手法に基づいて、生体を制御するための機能性分子の開発に取り組みたいと考えています。例えば、目的の薬理活性を有する少分子化合物の探索、抗体や酵素などの機能性タンパク質の設計、有用遺伝子の発現を向上するmRNAの設計など。
2. 学生時代から継続している研究テーマであるゲノム科学(非コードRNA・エピゲノム)と、最近の研究テーマである機能性分子の開発を融合させて、新しい研究を展開したいと考えています。例えば、エピゲノム編集のための機能性タンパク質、ヒストン修飾やクロマチン高次構造に干渉する少分子化合物の探索と設計などに挑戦してみたいです。

技術革新著しい現代で、研究の長期的な展望を考えることは簡単ではありませんが、今回もまた、トップランナーの独創的な発想の一端を垣間見ることができました。また、もちろん異分野融合の前に自分の領域を深めることが重要であり、その先には必然的に異分野の融合が必要となることを、同時に実感させられた内容かと思えます。本領域の若手研究者の皆様のご研究の一助になれば幸いです。ご協力いただきました先生方、ありがとうございました。

(高岡 洋輔、高田 健太郎)

海外派遣・招聘だより

海外派遣だより

私は2018年8月末から12月末までの約4ヶ月間、カナダ・トロント大学・ドネリーセンターにて、Charles Boone先生(A03班)、Jason Moffat先生のご指導のもと、CRISPRスクリーニングによりマイトトキシン(maitotoxin, MTX)の標的分子を探索する実験を行いました。簡単に流れを説明しますと、まず、培養細胞に発現する約71000種類の遺伝子が一つずつ欠損したライブラリーを作製します。次に、MTXを投与しながら培養を継続します。最後に、MTX耐性の細胞株を収穫して欠損遺伝子を決定し、MTXの作用発現経路を考察します。様々な失敗を経て耐性株の取得まで漕ぎ着けましたが、欠損遺伝子の配列解析を残して帰国しましたので、詳細は後日改めてご報告させていただきます。

さて、これまでも単身、海外に旅行しましたが、この留学は初の長期滞在であり、研究だけでなく、現地の生活や文化など多くのことを学ぶことができました。中でも、「わからない事はわからない」と明確に伝えることが相手との信頼関係を作り、研究を進める上で大変重要であることを学びました。終わってみればあっという間の4ヶ月でしたが、人として自分の至らぬ部分を見出す良い機会であり、非常に充実していたと思います。

本研究留学にご援助頂きまして、大変ありがとうございました。この場を借りて御礼申し上げます。この貴重な経験を今後の研究活動に活かして行きたいと思っております。今後ともどうぞ宜しくお願い致します。

(東北大院農・M1 角替 俊輔, 写真前列中央)



海外招聘だより

I am a graduate student at the University of Toronto in Canada where I am working to develop a novel chemical screening approach that will help in quick and accurate target- ligand identification using *Saccharomyces cerevisiae* as my model organism. Last September, I had the opportunity to visit and work with the Molecular Ligand Target team at the RIKEN institute in Japan for three weeks under the supervision of Dr. Charles Boone. My visit to RIKEN and Japan was an incredible and unique experience and I would like to thank “Frontier Research on Chemical Communications” for funding this trip. RIKEN has a great interdisciplinary and collaborative environment which allowed me to learn from people of diverse backgrounds and with different expertise through weekly group meetings. During my sojourn, with the help and support from members of the Molecular Ligand Target team, I was able to test and optimize, on a small scale, a CRISPR- based tiling mutagenesis approach that can be used as novel chemical- screening tool. This involved learning several new techniques such as barcode sequencing and adapting the data analysis pipeline that has been employed in previous chemical- genomics projects at the RIKEN. In addition to great research teams, RIKEN also has a wonderful collection of natural products (NPDepo). My goal is to apply my chemical- screening platform to screen the NPDepo library in search of novel antifungal, chemical probes and therapeutic compounds. Together with an amazing learning opportunity at the RIKEN, I had the chance to discover and experience the incredible Japanese culture and cuisine, which I look forward to visiting again sometime in the future.

(University of Toronto・Urvi Bhojoo, Center of photo)





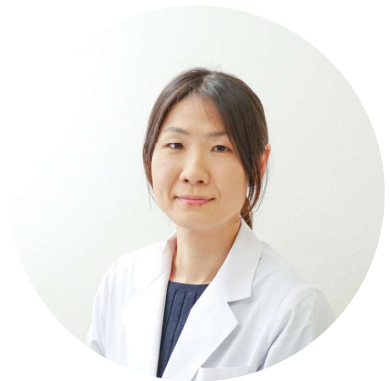
西村 慎一
(A01班、東大院農・講師)

教養学部時代に出席した数少ない講義でわたくしは、海洋天然物化学という研究分野の存在を知りました。けったいな化学構造を有し、強烈な生物活性を示す海洋天然物を紹介しておられたのは風貌もユニークな伏谷伸宏先生。学部4年生のときに伏谷研究室(東大農学部)の門をたたき、わたくしの天然物とのお付き合いが始まりました。学位取得後は理化学研究所、京都大学、カリフォルニア大学サンディエゴ校を経て2018年3月より現職に至ります。

わたくしたちは今、脂質やイオンなどの遺伝子に直接コードされていない non-coded molecule に作用する天然物の探索と機能解析を行っています。この研究はポストク時代に吉田稔先生らと、海綿が含有するセオネラミドという化合物が膜中のステロールを認識することを明らかにしたことがきっかけです。その後、掛谷秀昭先生、William Fenical 先生の研究室で探索研究を行い、生体膜に作用する新しい化合物を取得してきました。文献を読み返してみても、膜脂質に作用する天然物は意外と多いようです。Non-coded molecule の機能解析には遺伝学が適用しづらいため、それらの機能解析には不自由な点が多いです。天然物を用いる化学遺伝学的なアプローチがそれを解決する一助になれば嬉しいです。

言うまでも無く天然物は、地球環境に棲む生物が作っています。それらは生物間のコミュニケーションなど、生態環境中で何らかの機能を持つはずで、それらは地球環境中のイオンやガスの動態制御にも寄与しているかもしれません。天然物の機能解析を通じて whole earth を科学し理解する、そういった研究も進めたいとわたくしは最近考えています。

私は学生時代に構造生物学の研究室でタンパク質のフォールディングを学んでいましたが、大鵬薬品工業株式会社第一研究所に入職し、がんの創薬研究に携わるようになりました。穏やかな会社員生活を送っていたのですが、現在のポストである西尾和人先生の研究室への国内留学がその後の人生を変えることになってしまいました。当時、肺がんにおけるEGFR遺伝子変異とEGFR阻害薬との関連が報告されたこともあり、臨床検体を用いたmolecular-correlative study (TR研究) に夢中になりました。以来、近畿大学医学部に着任してからも年間1000例を超えるTR研究に飽きることなく取り組んでいます。膨大な数をこなしてこそ見えてくるものがあり、また、近年のゲノム解析技術の発展は目覚しく、大容量のデータが容易に得られるようになったことから、バイオインフォマティクスをはじめとする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となります。「化学コミュニケーションのフロンティア」の研究班では、これまでの経験をフルに生かして、基礎データと臨床検体を組み合わせ、微小環境における腸内細菌叢と宿主との相互作用から、がんの発生、進展、抗がん薬の有効性との関連までを明らかにしたいと考えています。前述したように、われわれの強みである臨床検体を用いたTR研究を生かして、基礎研究分野、情報科学分野の先生方と共同して、成果を出していきたいと考えています。



坂井 和子
(A01班、近大医・講師)

若手の窓

若手の窓

私は、京大工学研究科にて浜地 格先生のご指導の下で学位を取得し、東大医・神経生物学教室(廣瀬 建造先生)でのポスドク、浜地研での助教時代まで、細胞内在性タンパク質をラベルあるいは検出できる方法論の開発と、モデルタンパク質を用いて実証する、生体機能関連化学的な側面からのケミカルバイオロジー研究を行ってきました。助教の頃に上田 実先生が代表の天然物ケミカルバイオロジー領域に参画し、縁あって上田先生の研究室に着任することになって、現在は主に植物の生命現象を理解し制御するための新しいケミカルツールの開発、特にタンパク質が関わる相互作用を制御する天然物研究を行っています。ケミカルバイオロジーへの興味の発端は、学部頃の授業で習ったタンパク質の有機化学的魅力であり、アミノ酸で連なった分子がそれぞれの側鎖を規則正しく折りたたんで出来た穴やデコボコをうまく使って認識したり反応したり、タンパク質間相互作用を介して情報を伝達しているという、分子、細胞、個体まで続く化学的な視点が、自分の研究の根幹だと思います。また、タンパク質/核酸/脂質/糖質などがひしめき合う細胞内という特殊な環境で如何に人工分子を働かせ、狙った場所に送り届けるか、という課題にもチャレンジしています。全ての現象は分子レベルで理解できないはずがない、と信じていますが、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行くと未解明な部分が多いのが現状ですので、これを真の意味で化学的に理解していくことを目指して、日々もがいているところです。よろしくお願いたします。



高岡 洋輔

(A02班、東北大院理・講師、JSTさきがけ兼任)



土川 博史

(A02班、阪大院理・助教)

私は関西学院大学時代に、恩師の一人である勝村成雄先生の授業で天然物化学の魅力に触れ、それ以降、常に有機合成化学を基盤とした研究に身を置いています。大学院では阪大院理 村田道雄先生のご指導の下、ホヤ精子活性化・誘引物質の合成、および抗生物質アンフォテリシンBの膜中での構造解析を意図した同位体標識体の合成を行いました。特に修士課程では、共同研究先の東大臨海実験所にお邪魔し、湾に出てホヤを捕まえ精子を採取した後、顕微鏡観察により合成品の活性測定を自ら実施しました。その結果、ほんの少し(10 nM)添加しただけで、ホヤ精子が急に活発に動きだしたことから、活性を示したという安心感とともに、初めて目の当たりにした「化学コミュニケーション」に強く感動したことを覚えています。学位取得後、関西学院大、理研での博士研究員を経て再び村田研究室に戻り、現在は天然小分子や脂質分子に焦点をあて、脂質膜中で形成される分子複合体やドメイン構造の解析を中心に研究を進めています。生物間の化学コミュニケーションでは、膜を介した情報伝達が鍵となる場合が多く、それを正確に理解するには脂質膜を分子として捉えた物理化学的解析が必須であると言えます。

本領域研究では、我々が得意とする膜環境での解析手法を駆使することで、生命の根幹に関わる膜タンパク質の生物機能を、天然物リガンド構造に基づいて解明することを目指します。さらにこれらの測定技術を他の班員の皆様とも積極的に共有することで、領域全体の推進に貢献したいと考えています。

計画研究トピックス

A01 班 計画研究・研究代表者 掛谷秀昭 (京都大学・薬学研究科・教授)

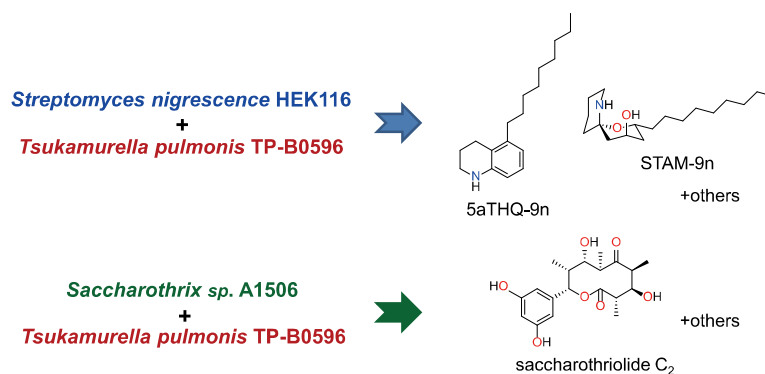
「微生物間化学コミュニケーションの利活用によるケミカルスペース拡充戦略」

近年のゲノム解析技術の発展に伴い、多様な二次代謝産物を産生する土壌細菌として広く知られている放線菌には、1株あたり約40種類程度の二次代謝生合成遺伝子クラスターが存在することが判明しているが、多くの場合、対応する二次代謝産物の生産数の割合は通常10~30%と非常に低い。これは、対応する生合成遺伝子クラスターが活性化されず二次代謝産物が生産されていないか、あるいは、生産量が極微量のため検出されていないと推定できる。したがって、「休眠しているクリプティック (cryptic) 遺伝子の活性化を狙った異なる微生物の複合培養 (combined-culture)」が新規二次代謝産物のケミカルスペース拡充にもたらすインパクトは大きい。そこで我々は、この複合培養時の微生物間化学コミュニケーションを活用することで、生物活性リガンドのケミカルスペースの拡充を図るとともにそれら新規二次代謝産物の生合成機構解析研究及び作用機序解析研究などに取り組んでいる。

これまでに、放線菌 *Streptomyces nigrescence* HEK616 とミコール酸含有細菌 *Tsukamurella pulmonis* TP-B0596 の複合培養によって生産される新規抗真菌物質 5-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines (5aTHQs) 類及び新規抗菌物質 streptoaminals (STAMs) 類を見出している [*Org. Lett.* 17, 1918 (2015), *Angew. Chem. Int. Ed.* 55, 10278 (2016)]。続いて、[1-¹³C]酢酸、[1,2-¹³C]酢酸を用いた標識実験、ならびに生産菌 *S. nigrescence* HEK116 のゲノム解析と異種発現によって生合成遺伝子を同定し、酸化度・環化様式が異なる 5aTHQs 及び STAMs がいずれも新規の II 型 PKS によって生合成されることを明らかにした¹⁾。複合培養時における当該生合成遺伝子クラスターの活性化機構に関する詳細は検討中である。ところで、5aTHQ 類はエルゴステロール生合成経路に変異を持つ複数の分裂酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) を用いた表現型スクリーニングにおいて見出した。例えば、5aTHQ-9n は野生株には増殖抑制活性を示すが、エルゴステロール変異株 (*erg2 Δ, erg31 Δ, erg32 Δ*) には不活性である。ごく最近、5aTHQ-9n の凝集体が細胞膜脂質と高い親和性を有し細胞内に取り込まれ脂質的に蓄積して生物活性を発現することや 5aTHQ 類の活性体・不活性体の混合物の生物活性発現機構を明らかにすることができ、これら 5aTHQ 類は新しいタイプの細胞膜シグナル制御物質であることが示唆された²⁾。

一方、生物活性リガンドのケミカルスペース拡充戦略において、希少放線菌の利用は有効である。我々は、希少放線菌 *Saccharothrix* sp. A1506 が産生する新規抗がん物質 saccharothriolide 類を見出した³⁾。さらに、*Saccharothrix* sp. A1506 と *T. Pulmonis* TP-B0596 の複合培養により、saccharothriolide 類の生産性が向上することや新規類縁化合物 saccharothriolide C₂ が生産されることを見出した⁴⁾。

引き続き、領域内連携を活用して、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研究を推進していく。(共同研究者：尾仲宏康 (東大院農)、Charles Boone (理研 CSRS, A03 班)、村田道雄 (阪大院理, A02) ら)



- Ozaki, T., Sugiyama, R., Shimomura, M., Nishimura, S., Asamizu, S., Katsuyama, Y., Takeya, H., Onaka, H. Identification of the common biosynthetic gene cluster for both antimicrobial streptoaminals and antifungal 5-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolins. *Org. Biomol. Chem.* in press, 2019.
- Sugiyama, R., Nakatani, T., Nishimura, S., Takenaka, K., Ozaki, T., Asamizu, S., Onaka, H., Takeya, H. Membrane and biological activities of a suite of 5aTHQs, cryptic actinomycete metabolites. *Submitted*.
- Lu, S., Nishimura, S., Takenaka, K., Ito, M., Kato, T., Takeya, H. Discovery of presaccharothriolide X, a retro-Michael product of saccharothriolide B, from the rare actinomycete *Saccharothrix* sp. A1506. *Org. Lett.* 20, 4406, 2018.
- Jiang, Y., Lu, S., Hirai, G., Kato, T., Onaka, H., Takeya, H. Enhancement of saccharothriolide production and discovery of a new metabolite, saccharothriolide C₂, by combined-culture of *Saccharothrix* sp. and *Tsukamurella pulmonis*. *Submitted*.

A01 班 計画研究・研究代表者 掛谷秀昭 (京都大学・薬学研究科・教授)

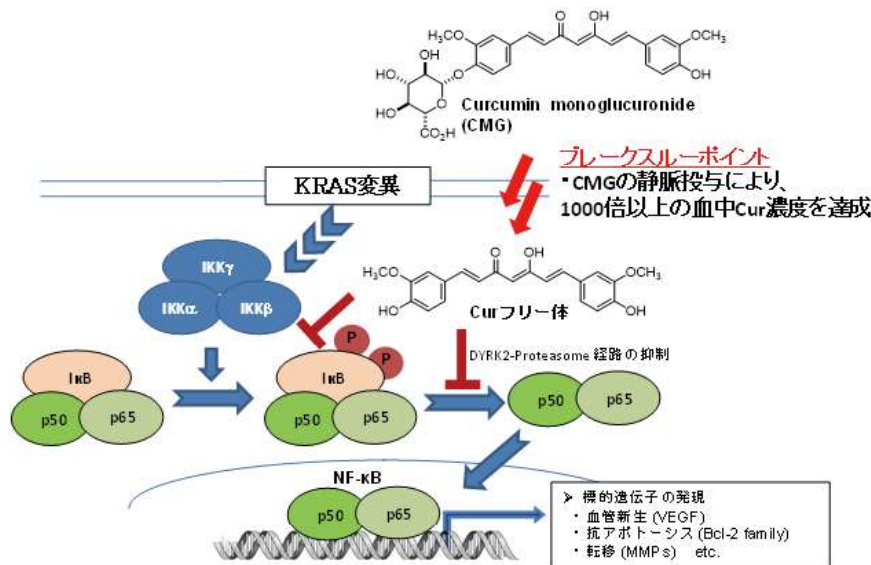
「がんと宿主の化学コミュニケーション阻害を指向した水溶性プロドラッグ型抗がん剤 CMG の開発研究」

KRAS 変異による NF-κB 古典的経路の恒常的活性化は、腫瘍の進行・悪性化と密接な関係があり、この経路を阻害することにより腫瘍縮小効果が得られることが、大腸がんや膵がんモデルを用いた基礎研究で明らかにされている。

一方、ショウガ科ウコンの成分であるポリフェノール系化合物クルクミン (Cur) は、NF-κB と結合している IκB のリン酸化及びプロテアソームによる分解を抑制することにより、NF-κB 経路の活性化を阻害する。最近、Cur の分子標的としてプロテアソーム活性を亢進させる Dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 (DYRK2) が同定され (IC₅₀: 5 nM)、上述の Cur による NF-κB 経路の活性化阻害と合致する。すでに基礎研究では、Cur は、KRAS/ NF-κB 経路が活性化している大腸がんや膵がんモデルで抗がん作用を発揮することが報告されており、がん治療への臨床応用が試みられてきた。しかし生物学的利用能 (バイオアベイラビリティ) が低く、さらに腸管からの吸収時に抗がん活性を有する Cur フリー体が代謝を受け活性が低下するために、経口剤では十分な抗がん効果が得られないという大きな問題を抱えていた。

そこで我々は、新たに静脈投与可能な安全性の高い水溶性プロドラッグ型クルクミン (curcumin monoglucuronide, CMG) を開発し、従来の Cur 原末の経口投与と比して 1000 倍以上の Cur フリー体血中濃度を達成することに成功し、ヒト大腸がん細胞 HCT116 (KRAS 変異) を移植したマウス xenograft モデルを用いて、CMG の顕著な抗腫瘍効果を明らかにしたり。さらに、CMG はオキサリプラチン (Oxali) と同等の抗がん作用を示し、Oxali 抵抗性の大腸がん細胞株に対しても抗がん作用を発揮した (投稿論文準備中)。

今後、大腸がん患者由来のスフェロイド培養細胞を用いた薬効薬理試験などを行うとともに、CMG の GMP 製剤の剤型確立および GMP 製剤を用いた非臨床安全性試験などを行い、CMG を用いた first-in-human (FIH) 治験の礎を築いていく予定である。また、大腸がんや多発性硬化症などの各種疾病モデルにおける CMG の薬効と腸内細菌叢への影響などについても解析予定である。(共同研究者: 西尾和人 (近畿大・医, A01 班)、角田郁生 (近畿大・医, A01 班) 金井雅史 (京大院医)、セラバイオファーマ (株) ら)



- Ozawa, H., Imaizumi, A., Sumi, Y., Hashimoto, T., Kanai, M., Makino, Y., Tsuda, T., Takahashi, N., Kakeya, H. Curcumin β-D-glucuronide plays an important role to keep high levels of free-form curcumin in the blood. *Biol. Pharm. Bull.* 40, 1515-1524, 2017.

A01 班 計画研究・研究代表者 河岸洋和 (静岡大学・グリーン科学技術研究所・教授)

「フェアリー化合物の生合成・代謝経路解明の試み」

フェアリーリングを惹起する化合物として得られた3つのフェアリー化合物 (fairy chemicals, FCs), 2-azahypoxanthine (AHX, **1**), imidazole-4-carboxamide (ICA, **2**), 2-aza-8-oxohypoxanthine (AOH, **3**)は普遍的に植物に内生しており, 我々は「FCs は新しい植物ホルモンである」と考え研究を行っている^{1,2)}。そして, FCs は植物中で 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AICA, **4**) から生合成されていることを証明している (**2** については投稿中)^{1,2)}。

1 と **3** のさらなる代謝を知るために, イネの幼苗を **1** の溶液で処理した。HPLC 分析によってコントロールのイネからは検出されないピークが現れ, それらの精製を試みた。その結果, 3つの化合物の精製, 構造決定に成功した。これらは全て新規化合物であり, **1** あるいは **3** のグルコシド (**5, 6, 7**) であった。**3** を用いた実験では **6, 7** が得られた³⁾。これらのグルコシドはコントロールのイネにも内生していることが LC-MS/MS で判明した (下図, 投稿中)。核酸系植物ホルモンであるサイトカイニン は, 植物体内で不活性化グルコシドになることによって, その活性が調節されている。得られた配糖体 (**5, 6, 7**) も, イネに対して **6** と **7** は全く成長促進活性を示さず, **5** は極めて弱い活性を示した (投稿中)。植物はサイトカイニンと同様な機構で, **1** と **3** の活性を調節していると考えられる。しかし FCs はサイトカイニンの類縁体として働いているのではなく, 全く別の化合物群として植物は認識していることは, これまでの遺伝子レベルでの解析, 生物活性, 作用機構から明白である^{1,2)}。最近, イネから **1** と **3** をグルコシル化する酵素の精製を試み, その粗酵素の情報から, イネ中の配糖化酵素 (glucosyltransferase, GT) の大腸菌による異種発現に成功し, 酵素活性も確認した。この酵素はサイトカイニンに対しては活性を示さなかった (投稿準備中)。また, AHX の aryl 誘導体が AHX よりも強い活性を示すことを明らかにし, この論文を紹介した *Chemical & Engineering News* における記事では, その副題で AHX は「hormone」と表現している。[共同研究者: 伊丹健一郎 (名大 ITbM)]。^{4,5)}

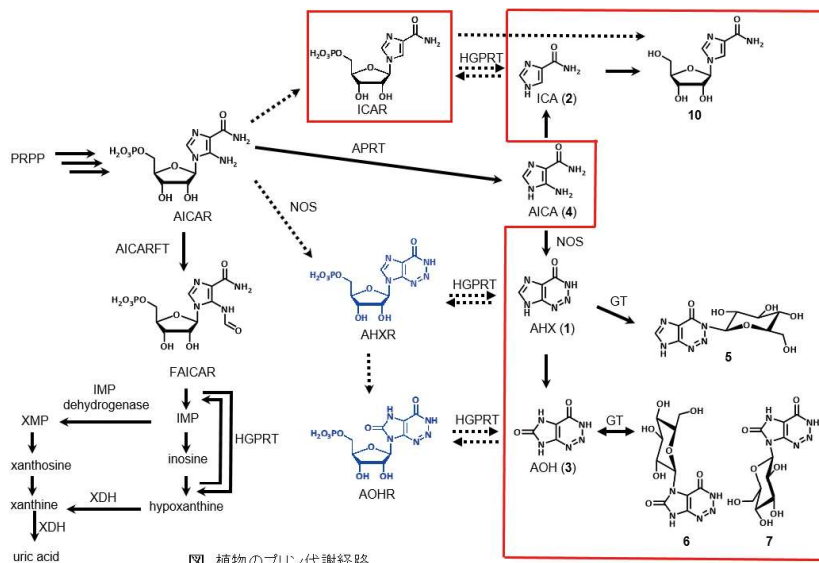


図 植物のプリン代謝経路
赤枠は新経路と新代謝産物、点線は予想経路、青で記した化合物は予想代謝産物

1. [Kawagishi, H.](#), Fairy chemicals – a candidate for a new family of plant hormones and possibility of practical use in agriculture –, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 82, 752–758, 2018.
2. [Kawagishi, H.](#), Are fairy chemicals a new family of plant hormones?, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B*, 95, 29-38, 2019.
3. [Choi, J-H.](#), [Wu, J.](#), [Sawada, A.](#), [Takemura, H.](#), [Yogosawa, K.](#), [Hirai, H.](#), [Kondo, M.](#), [Sugimoto, K.](#), [Asakawa, T.](#), [Inai, M.](#), [Kan, T.](#), [Kawagishi, H.](#), N-Glucosides of fairy chemicals, 2-azahypoxanthine and 2-aza-8-oxohypoxanthine, in rice, *Org. Lett.*, 20, 312–314, 2018.
4. [Kitano, H.](#), [Choi, J-H.](#), [Ueda, A.](#), [Ito, H.](#), [Hagihara, S.](#), [Kan, T.](#), [Kawagishi, H.](#), [Itami, K.](#), Discovery of plant growth stimulants by C–H arylation of 2-azahypoxanthine, *Org Lett.*, 20, 5684–5687, 2018.
5. *C&EN*, 99, Sep. 26, 2018: online version, Oct. 1, 2018, <https://cen.acs.org/biological-chemistry/chemical-communication/Charmed-fairy-chemical-derivatives-work/96/i39>

A01 班 計画研究・研究代表者 松永茂樹 (東京大学・農学生命科学研究科・教授)

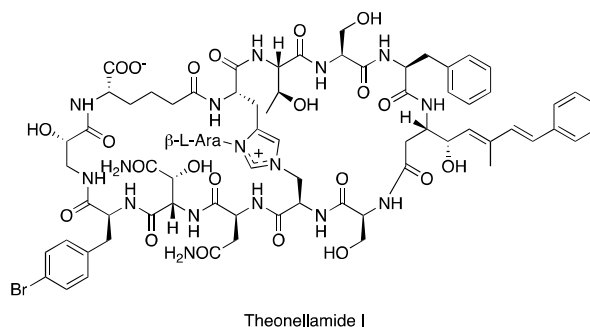
「カイメン-共生微生物間化学コミュニケーションの解析と有用微生物の可培養化」

海洋生物の成分研究が始まった当初の 1960 年頃から、カイメンは海洋天然物化学者にとって主要な研究材料であった。カイメンは他の海洋生物と比べ、生物活性スクリーニングで活性を示す試料の割合が顕著に高く、スキューバダイビングなどで試料の収集が容易なため、含有成分の研究が精力的に進められ、多数の新規生物活性物質が見いだされた。その中には、他生物からみつけられずカイメンにだけ含まれる化合物がある一方、陸上細菌などから同一あるいは類縁化合物が見つかるものもあった。カイメンは海水を濾過して海洋細菌を栄養源とすること、ならびに、ある種のカイメンの体内には多種多様な共生微生物が息することなどから、カイメンから単離された化合物は微生物起源であろうと想像されていた。しかし、それを証明することは困難であった。そのような中で、研究代表者は Joern Piel 博士 (現所属 ETH) との共同研究を通して、八丈島産カイメン *Theonella swinhoei* (内部が黄色、以下黄と表記) に含まれる onnamide 類が、カイメン組織中に多数認められる数珠状につながった細菌 *Entotheonella* によって生合成されることを明らかにした。

Entotheonella は他の共生微生物と比べて大型で、形状に特徴があるため、遠心分離により濃縮することができる。われわれの前にも、他研究者によって培養が試みられていたが、成功例は報告されていない。顕微鏡観察から *Entotheonella* はカイメンの細胞間に埋まるようにして存在することがわかっているため、カイメンが分泌する化合物 (カイメンとのケミカルコミュニケーション) の存在下で増殖可能ではないかと考えた。われわれは、カイメン中の環境を模した種々の条件で、*Entotheonella* の培養を試みている。

同一海域に生息する同種カイメンの含有成分はほぼ同じと捉えられることが多かったが、カイメン *T. swinhoei* (黄) を用いて、この点の検証を行った。すると、すべての個体に onnamide 類が共通に含まれていたが、10 個体にひとつ程度の割合で、分子量がおおよそ 1700 の化合物が含まれることが判明した。この化合物を単離したところ、過去に *T. swinhoei* (内部が白色) から単離例があった theonellamide の新規誘導体の theonellamide I であった¹⁾。なお、theonellamide 類は onnamide 生産者とは別種の *Entotheonella* が生産することが知られている。この発見によって、*T. swinhoei* (黄) のおおよそ 10% のものは onnamide 生産性の *Entotheonella* に加えて、theonellamide 生産性の *Entotheonella* を保有していることが判明した。すなわち、複数種の *Entotheonella* が八丈島のカイメン *T. swinhoei* (黄) の物質生産に寄与していることが明らかとなった。

今後は、カイメンとのケミカルコミュニケーションにもとづく *Entotheonella* の可培養化に向けた研究を引き続き進めたい。



1. Fukuhara, K., Takada, K., Watanabe, R., Suzuki, T., Okada, S., Matsunaga, S. Colony-wise analysis of a *Theonella swinhoei* marine sponge with a yellow interior permitted the isolation of theonellamide I. *J. Nat. Prod.* 81, 2595-2599, 2018.