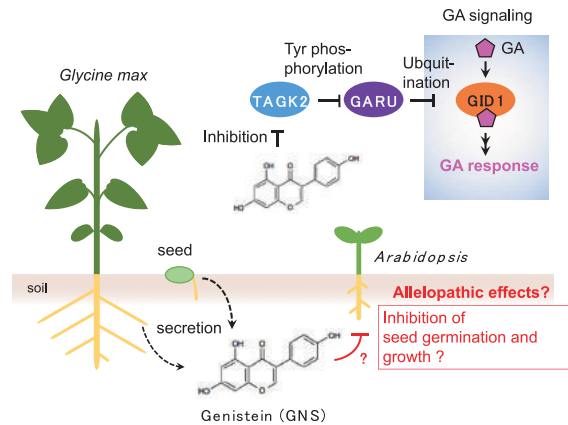


A01 班 公募研究・研究代表者 根本 圭一郎 (岩手生物工学研究センター・主任研究員)

「植物チロシンキナーゼを標的とするゲニステインのアレロパシー効果の分子機序の解明」

ゲニステイン(GNS)は主にダイズなどのマメ科植物が生産する二次代謝産物イソフラボン的一种であり、マメ科植物と根粒菌とのコミュニケーション分子として機能することが明らかになってきている。一方、後生動物を対象にした研究において、チロシンキナーゼ活性阻害、抗腫瘍、抗炎症効果などの様々な機能性が見出されており、生化学的および薬理学的研究においても注目を集める低分子化合物である。これらの背景から、GNSを含むフラボノイド系化合物の機能性に注目が集まり、創薬への利用開発が試みられているが、本来、GNSが植物体内でどのような働きをしているのかは不明である。



これまでに、我々は、発芽・生育制御に深く関与する植物ホルモン・ジベレリンの受容体 GID1 が新規因子 E3 ユビキチンリガーゼ GARU によって分解誘導され、さらに、GARU は植物特異的なチロシンリン酸化プロテインキナーゼ・TAGK2 によってリン酸化依存的に抑制されるという新たな GA シグナル調節機構を明らかにしている[*Nat. Commun.* 8, 1004 (2017)]. また、興味深いことに、TAGK2 は GNS によって活性が著しく抑制されることから、GNS は TAGK2 を標的とした GA シグナル抑制因子として機能している可能性が考えられる。そこで、上記の仮説を検証したところ、モデル植物シロイヌナズナに GNS を処理すると、受容体 GID1 の分解が誘起されることで、典型的な GA 応答である種子発芽や胚軸伸長などの抑制、さらには GA 応答性遺伝子の発現変動抑制などが引き起こされることが明らかになった。一方で、GNS 標的分子 TAGK2 遺伝子の高発現体や、GID1 分解因子 GARU 遺伝子の欠損体は GNS による抑制効果がほとんど観察されなかった。さらに、GNS を高蓄積するダイズ品種の実生培養液は、GARU による GID1 のユビキチン化依存的な分解を誘導すること、種子発芽を顕著に抑制することなどを明らかにした。一方で、GNS 低蓄積品種の培養液にはそのような活性はほとんど観察されなかったことから、ダイズは他の植物の GA シグナルを抑制する目的で GNS を生産および分泌していると考えられる。しかしながら、GNS 高蓄積ダイズ品種から調整した培養液には、GNS 単独試験では再現できないほどの種子発芽抑制効果が認められたことから、GNS 効果を増強、もしくは GNS よりも活性の高い阻害物質が存在する可能性が予想される。現在、GC-MS などの質量分析を用いたメタボローム分析により新規物質の探索を実施している。

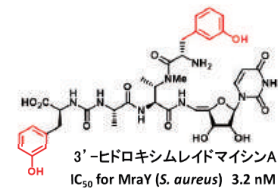
また、TAGK2 依存的なチロシンリン酸化シグナルの生物学的な意義を明らかにするために、領域内共同研究(A01 班 有村源一郎 (東京理科大))を実施している。ハスモンヨトウ幼虫は野菜などの農作物の葉を食害する農業害虫である。興味深いことに、TAGK2 遺伝子は食害などの傷害ストレスに応答して発現量が上昇し、防御応答遺伝子 PDF1.2 の発現調整に関与すること、さらに、TAGK2 遺伝子機能はハスモンヨトウ幼虫抵抗性に関与していることを明らかにした¹⁾。また、TAGK2 遺伝子は環境ストレス耐性にも関与することを見出ししており、これらの結果から、TAGK2 によるチロシンリン酸化シグナルは食害や環境などの広範なストレスに対応するために重要な機能を果たしていることが示唆された。さらに、GNS は TAGK2 を標的としていることから、GA シグナルだけでなく植物の広範なストレス耐性を抑制する機能性分子である可能性が示唆され、今後さらなる解析を行う予定である。

1. Miyamoto, T., Uemura, T., Nemoto, K., Daito, M., Nozawa, A., Sawasaki, T., Arimura, GI. Tyrosine Kinase-Dependent Defense Responses Against Herbivory in Arabidopsis. *Front. Plant Sci.* 10, 776, 2019.

A02 班 公募研究・研究代表者 市川 聡 (北海道大学・薬学研究院・教授)

「緑膿菌選択的化学コミュニケーション分子の機能解明と創薬シーズへの展開」

緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) は、他のバクテリアに比べて、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のに、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。この「多剤耐性緑膿菌」に有効な薬はほとんどなく、新規薬剤の開発は世界的急務である。ムレイドマイシンAは、抗緑膿菌活性(MIC 0.1–3.12 µg/mL)を示し、マウス *in vivo* 毒性試験においても、ほとんど毒性を示さないことから「多剤耐性緑膿菌」にも有効な新規抗菌剤リードとして期待されている。ムレイドマイシンAの興味深い特徴はその抗菌スペクトラムである。ムレイドマイシンは緑膿菌にしか抗菌活性を示さず、緑膿菌が有する特有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ものである。この緑膿菌選択的化学コミュニケーション分子の作用機構を理解し、それを更に応用する事で創薬シーズへと展開すべく研究を行っている。まず我々は、誘導体である3'-ヒドロキシムレイドマイシン(図1) 耐性菌の全ゲノムシークエ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誘導体選択的なトランスポーターである事を同定した。ムレイドマイシン類の抗菌活性発現機構は、細菌細胞壁であるペプチドグリカンの生合成酵素の一つである MraY トランスフェラーゼの強力に阻害による(IC₅₀ 0.05 µg/mL)。標的である MraY は膜内在型タンパクであり、標的構造情報に基づいた薬物設計を行うのは困難であった。我々は、ムレイドマイシン誘導体を含むヌクレオシド系天然物群との網羅的な複合体との X 線結晶構造解析に成功した[*Nat. Commun.* 10, 2917 (2019)]。複合体 X 線結晶構造解析から、ウレアジペプチド部の2つの



<i>P. aeruginosa</i>	serotype	MIC (µg/mL)
1001	A	64
5004	B	16
1021	C	32
1004	D	16
1130	E	32
1006	F	128
1020	G	16
1009	H	32
1010	I	32
1011	J	32
1012	K	32
5141	L	16
1015	M	32
ATCC27853		16
MDRP62	clinical isolate	32
1483	clinical isolate	32
1485	clinical isolate	8
2931	clinical isolate	16
mucoid	clinical isolate	32
PAO1		16

図1. 3'-ヒドロキシムレイドマイシンの抗菌活性

アミノ酸残基は MraY との結合に関与せず、実際に MraY 阻害活性にも影響は与えない事が分かった。一方でこのアミノ酸残基の改変は抗緑膿菌活性に大きな影響を与える事がわかっており、NppA1A2BCD による分子認識に依存すると予想された。そこで、NppA1A2BCD による分子認識に焦点を当てたムレイドマイシンの構造活性相関を検討した。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い、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、変換可能である事がわかった[*Bioorg. Med. Chem.* 27, 1714 (2019)]。緑膿菌選択的に抗菌活性を示すウリジル

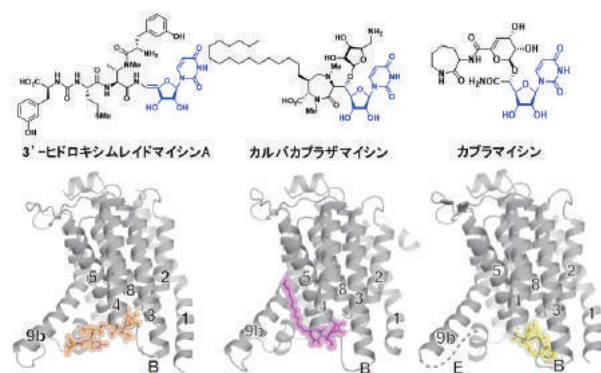


図2. MraY 阻害ヌクレオシド系天然物と MraY 複合体の網羅的な X 線結晶構造の解明と構造に基づいた薬物設計

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、研究を進めている。また、本領域内で、領域代表掛谷グループ (A01)、河岸グループ (A01)、下山グループ(A02)、長田グループ (A03) と共同研究も実施している。

1. Mashalidis, E. H.; Kaeser, B.; Terasawa, Y.; Katsuyama, A.; Kwon, D.-Y.; Lee, K.; Hong, J.; Ichikawa, S.; Lee, S.-Y. Chemical logic of MraY inhibition by antibacterial nucleoside natural products. *Nat. Commun.* 10, 2917, 2019.
2. Yamamoto K.; Katsuyama A.; Ichikawa S. Structural requirement of tunicamycin V for MraY inhibition. *Bioorg. Med. Chem.* 27, 1714-1719, 2019.

A02 班 公募研究・研究代表者 叶 直樹 (星薬科大学・医薬品化学研究所・教授)

「細胞膜に結合する天然物リガンドの分子プローブ化を基軸とした化学シグナル解析」

ポリエンマクロラクタム類は、ゲノム解析技術の進歩により、その生合成遺伝子が多くの微生物中に見いだされ、単離報告が近年相次いでいる化合物群である。興味深いことに、これらの化合物が2種の微生物の共培養により高発現する例や、他の生物に寄生した微生物から得られる例が多数報告されている。一方、これらの化合物群は、高度共役系ゆえの高反応性により、温度変化や光照射条件下で、主にペリ環状反応を介して骨格の異なる化合物群に変換される短寿命性も有している。他の生物種との接触により発現し、周辺環境の変化により容易に構造変化することから、微生物—微生物間(または微生物—宿主間)の化学コミュニケーションや、微生物が環境に応答する際の過渡的な化学コミュニケーションを担っている可能性が示唆されている。しかし、分子自身の反応性から生物活性、更に生物活性発現メカニズムまで、詳細かつ総合的に解析されている例は我々の知る限り無い。

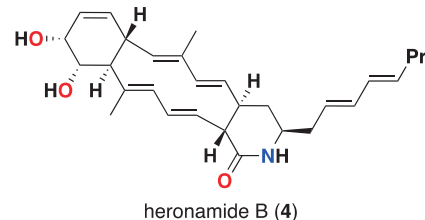
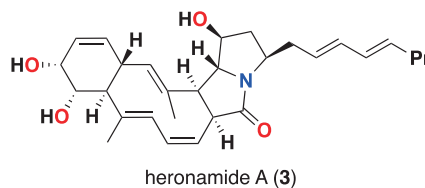
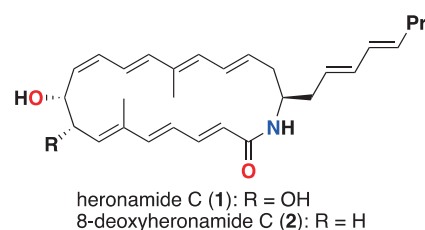
Heronamide C (1) および 8-deoxyheronamide C (2) は、海洋放線菌から単離され、構造決定されたポリエンマクロラクタムである。化合物 2 の単離構造決定を報告した本領域代表者の京都大学・掛谷教授らは、主に *in vitro* での解析により、heronamide C 類が細胞膜脂質中の飽和脂肪酸を標的とした極めてユニークな抗真菌物質であることを見いだした (*J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5209)。細胞膜は生物間を隔てるバリアの一つであるため、細胞膜を標的とする化合物は、生物間コミュニケーションの初期を担う鍵物質(化学シグナル)と捉えることができる。一方、化合物 1 や 2 が生産菌もしくは真菌細胞内のどこにどのような分子間相互作用を介していつ局在し、生物活性を発現するかの詳細は未解明であった。

我々は、数年前より、heronamide 類のユニークな構造と活性発現機構に興味を持ち、構造決定・作用機作解析を目的とした共同研究を掛谷グループと進めてきた。これまでに、豪州のグループにより heronamide C として報告されていた初期提唱構造の合成と、その構造の誤りの指摘を行い (*Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1376)、構造 1 への構造改訂とその合成化学的な証明を行った。更に、化合物 1 から類縁体である heronamide A (3) と B (4) への非酵素的な変換と、得られた類縁体を用いた構造活性相関を報告した

(*Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8586)。ごく最近、heronamide C 類の第三代合成法の開発と、それに基づいた 1 の鏡像異性体 (*ent*-1) と 2 の全合成、および各種誘導体の合成に成功している。現在のところ、heronamide 類の化学合成を達成し、報告しているのは世界で我々のみである。また、これらの構造活性相関研究の過程で、化合物 1 構造のごく微細な改変がその生物活性に多大な影響を及ぼすという大変興味深い結果も最近得ている(論文準備中)。現在は、これらの構造活性相関の結果と、共同研究者である A03 班公募班員の理化学研究所生命機能科学研究センター・齋藤大明研究員による脂質二重膜中の heronamide 類の分子動力学 (MD) シミュレーション、および A02 班計画班員村田教授ら(阪大院理)との領域内連携を活用して、heronamide 類の生物活性発現機構の解明を進める予定である。また、同時に、不安定・不飽和結合を分子内に含む天然物リガンドの作用機作解明の迅速化を企図した、有機小分子の化学修飾法の開発¹⁻³⁾も進めている。

(共同研究者: 掛谷秀昭(京大院薬, A01)、西村慎一(東大院農, A01)、齋藤大明(理研, A03)、袖岡幹子(理研))

1. Kanoh, N., Okamura, T., Suzuki, T., Iwabuchi, Y. A mild two-step propargylation of aromatic bioactive small molecules. *Org. Biomol. Chem.* **15**, 7190-7195, 2017.
2. Okamura, T., Egoshi, S., Dodo, K., Sodeoka, M., Iwabuchi, Y., Kanoh, N. Highly chemoselective gem-difluoropropargylation of aliphatic alcohols. *Chem. Eur. J.* **25**, 16002-16006, 2019.
3. Okamura, T., Fujiki, S., Iwabuchi, Y., Kanoh, N. Gold(I)-catalyzed Nicholas reaction with aromatic molecules utilizing a bifunctional propargyl dicobalt hexacarbonyl complex. *Org. Biomol. Chem.* **17**, 8522-8526, 2019.



A02 班 公募研究・研究代表者 有本 博一 (東北大学・生命科学研究所・教授)

「天然物リガンドの高機能化に関する研究」

【学術的背景・研究目的】

天然物由来を含む従来の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割程度に対して実績を挙げてきた一方で、大多数がアンドラッグブルとして残る原因ともなっている。

低分子の利用可能性を拡大する創薬モダリティとして、標的の分解(Targeted degradation)が現在大きな注目を集めている。本領域で見出される新規化合物の利用方法としても魅力的と考えている。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。しかし、これらが依拠する細胞内のユビキチン-プロテアソーム系は基本的に可溶性タンパク質のみを分解するため、疾患と関連が深い重要標的、例えばタンパク質凝集体、オルガネラには直接適用できない。

本研究では、既存のデグレーダーと一線を画した選択的オートファジーにもとづくデグレーダーを開発している。ヘテロ2官能性のデグレーダーでは、標的化リガンドとして低分子が必要となるため天然物の高機能化という視点でも有用である。

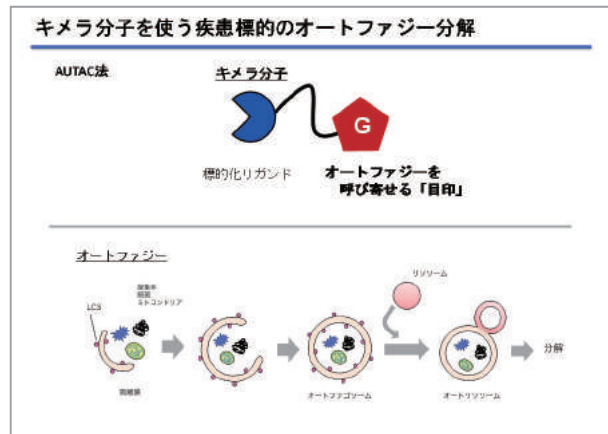
【研究成果】

我々は A 群連鎖球菌の選択的オートファジーにおいて S-グアニル化修飾¹が基質選択の「目印」として働くことを見出した²。この目印は、内因性化合物 8-ニトロ cGMP とシステイン残基との反応で導入される。

グアニル化は、単独でオートファジー機構をリクルートする機能を持つので、S-グアニル化を分解タグとするデグレーダーAUTAC を開発した^{3,4}。オートファジーにもとづく世界初のデグレーダーとして幸いにも注目と良好な評価を得ている⁵。

AUTAC も PROTAC のように細胞内の特定タンパク質をケミカルノックダウン（分解）ができる。また、断片化したミトコンドリアを分解し、ミトコンドリア生合成を活性化するのはオートファジーならではの特徴と言える。

AUTAC によるミトコンドリア分解では、ミトコンドリアサイズが重要な因子になる。一般的には疾患や老化に伴ってミトコンドリア断片化が見られる。しかし、実際に疾患患者由来細胞を解析してみると、必ずしもミトコンドリアの断片化が見られないケースに遭遇する。このような場合には、AUTAC 投与とミトコンドリア形態制御を組み合わせることが有効であると考えて解析を進めている。



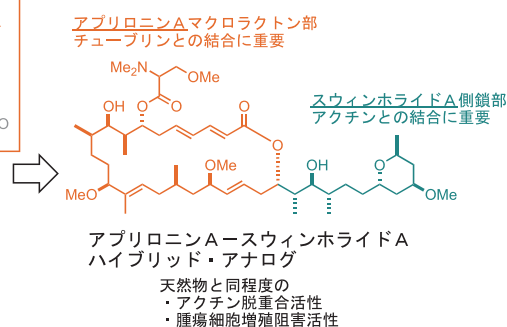
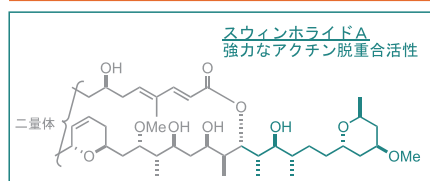
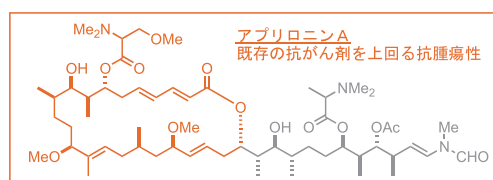
1. Sawa, T., Zaki, M. H., Okamoto, T., Akuta, T., Tokutomi, Y., Kim-Mitsuyama, S., Ihara, H., Kobayashi, A., Yamamoto, M., Fujii, S., Arimoto, H., Akaike, T. *Nat. Chem. Biol.* 3, 727-735, 2007.
2. Ito, C., Saito, Y., Nozawa, T., Fujii, S., Sawa, T., Inoue, H., Matsunaga, T., Khan, S., Akashi, S., Hashimoto, R., Aikawa, C., Takahashi, E., Sagara, H. KOMatsu, M., Tanaka, K., Akaike, T., Nakagawa, I., Arimoto, H. *Mol. Cell* 52, 794-804, 2013.
3. Takahashi D., Moriyama J., Nakamura T., Miki, E., Takahashi, E., Sato, A., Akaike, T., Itto-Nakama, K., Arimoto, H. AUTACs: Cargo-Specific Degraders Using Selective Autophagy. *Mol. Cell* 76, 797-810.e10., 2019.
4. Takahashi, D., Arimoto, H. Targeting selective autophagy by AUTAC degraders. *Autophagy* 16, in press, 2020.
5. F1000 prime recommended (very good), Altmetric score (143, 2020.1.15 現在)

A02 班 公募研究・研究代表者 木越 英夫 (筑波大学・数理解物質系・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」

海洋生物からはこれまでに数多くの生物活性物質が発見されており、その宝庫として考えられている。抗癌剤のソースとなる新しい腫瘍細胞増殖阻害活性物質も海洋生物から発見されているが、一般に含量は少なく、また海洋生物あるいは微生物の培養などは非常に難しいために、興味ある活性物質の生物学的研究が行われずに放置されている。ところが、最近のケミカルバイオロジーと有機合成化学の発展により、このようにこれまでは研究できなかった課題に取り組むことができるようになってきた。今回の研究対象となる海洋天然物アプリロニン類は、海洋動物アメフラシから当研究グループにより単離された新規マクロリド化合物であり、その抗腫瘍性は既存の抗がん剤を大きく上回る (P388 白血病マウスに対する延命率 Test/Control=545%など、参考：上市抗がん剤マイトマイシンCは T/C=250%)。我々は、アプリロニンAおよびその天然類縁体の全合成と予備的な構造活性相関研究およびアプリロニンAとアクチンの複合体の結晶構造解析より、アプリロニン独特の強力な抗腫瘍性は、アプリロニン-アクチン複合体が、細胞骨格タンパク質のチューブリンとの三元複合体を形成することに起因することを明らかにした。しかしながら、天然からの供給量が極めて限られており、17個の不斉中心を持ち分子量 1000 を越える本化合物自身を用いてのさらなるケミカルバイオロジー研究は、サンプル供給の面から制限されていた。

そこで、活性アナログの創生を目指して、これまでの構造活性相関研究の結果からアプリロニンAのチューブリンとの結合に必須のマクロラクトン部分とアプリロニンAよりも簡単な構造でアクチンと



アプリロニンA-スウィンホライドAハイブリッド・アナログの設計と構造

結合できるスウィンホライドAの側鎖部を連結したハイブリッド・アナログを設計し、アプリロニンA全合成の知見を活用して合成した。この化合物は、天然のアプリロニンAと同程度のアクチン脱重合活性とアクチンの共存下でのチューブリン重合阻害活性を持つとともに、天然品と同程度の腫瘍細胞増殖阻害活性を示した。さらに、その合成においては、天然物よりも大幅に工程数を削減することができ、今後のケミカルバイオロジー研究に有用な活性アナログを開発できた¹⁾。また、他のアクチン脱重合天然物の側鎖部を利用したハイブリッド・アナログの開発を進めている。

一方、構造を単純化した活性アナログを開発するために、マクロラクトン部のうち活性に必須であることが判明している部分だけに絞ったアナログを設計・合成し、その活性を検討したが、大環状構造を省略することはできないことがわかった²⁾。さらに、複合体の検出と構造解析に使用できる新たなLA-LDI用タグの開発を進めている (共同研究者：北将樹 (名大院農、A02 班) ら)³⁾。

1. Ohyoshi, T., Takano, A., Namiki, M., Ogura, T., Miyazaki, Y., Ebihara, Y., Takeno, K., Hayakawa, I., Kigoshi, H. Development of a Novel Inducer of Protein-Protein Interactions Based on Aplyronine A, *Chem. Commun.* 54, 9537-9540, 2018.
2. Futaki, K., Takahashi, M., Tanabe, K., Fujieda, A., Kigoshi, H., Kita, M. Synthesis and Biological Activities of Aplyronine a Analogues Toward the Development of Antitumor Protein-Protein Interaction Inducers Between Actin and Tubulin: Conjugation of the C1-C9 Macrolactone Part and the C24-C34 Side Chain, *ACS Omega* 4, 8598-8613, 2019.
3. Watanabe, R., Hu, Y., Iio, K., Yoneda, K., Hattori, A., Arai, A., Kigoshi, H., Kita, M. Specific Protein-Labeling and Ligand-Binding Position Analysis with Amidopyrene Probes as LDI MS Tags, *Org. Biomol. Chem.* 16, 7883-7890, 2018.

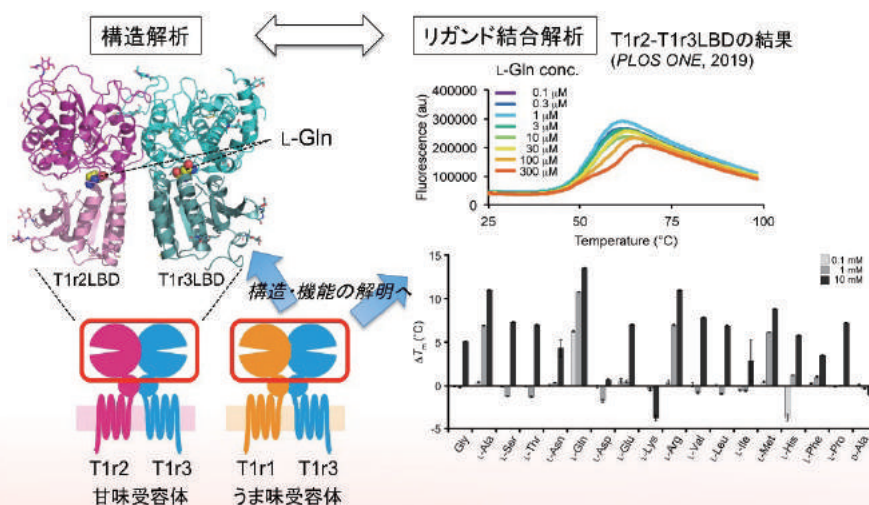
A02 班 公募研究・研究代表者 山下 敦子 (岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授)

「T1r 味覚受容体-味物質分子間シグナリング構造基盤の完全解明」

味覚は、摂食時に食物に含まれる化学物質を感知する化学感覚である。口腔内には、様々な味を呈する化学物質を、それぞれの味質ごとに感知する味覚受容体が存在する。例えば、栄養素となる糖やアミノ酸などは、Taste receptor Type 1 (T1r)によって受容され、「おいしい」味質として知覚される。味覚受容体は構造解析が遅れていたが、我々はこれまでに、味覚受容体として初めて、メダカ由来アミノ酸受容体 T1r2-T1r3 ヘテロ二量体リガンド結合ドメイン (Ligand-binding domain, LBD) の結晶構造を解明した。一方この構造は、現時点においても味覚受容体で唯一の構造情報であり、味覚受容の初反応である味覚受容体-味物質間相互作用の理解はいまだ途上にある。例えば、T1rによって構成される味覚受容体には、ヒトで甘味受容を担う T1r2-T1r3 ヘテロ二量体の他に、うま味受容を担う T1r1-T1r3 ヘテロ二量体が存在するが、この構造情報も明らかではない。そこで、T1r-T1r3 ヘテロ二量体の構造解析を行い、T1r2-T1r3 受容体の情報と合わせ、T1r 受容体-味物質分子間シグナリングの構造基盤を解明することを目的として、研究を行っている。

これまで味覚受容体の構造解析を阻んできた大きな要因は、試料調製のための発現・精製が困難なことである。我々はすでにスクリーニングにより良好な発現を示す T1r1-T1r3LBD 試料を見出していたが、発現量や試料の安定性が十分でなかった。そこで、変異導入などによる発現コンストラクトの改善を行った。

味覚受容体の構造解析を阻んできたもう1つの要因は、試料調製の困難さから、効率的なリガンド探索が可能ないスループット解析系がなかったことである。このため、受容体機能の理解だけでなく、構造解析を進める上でも重要なリガンド情報が、十分に得られていなかった。そこで我々は、すでに構造機能解析が進んでいるメダカ T1r2-T1r3LBD 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確立した¹⁾。そして、T1r2-T1r3LBD が多様なアミノ酸を結合できることを明らかにし、その基質特異性プロファイルを解明した。さらに、リガンド未同定だった上述の T1r1-T1r3LBD についても、この系を利用して解析を行うことで、メダカ T1r2-T1r3 同様、幅広いアミノ酸を感知するアミノ酸受容体であることを明らかにした。一方、T1r1-T1r3LBD の基質特異性やアミノ酸結合時の熱変性プロファイルが、メダカ T1r2-T1r3LBD のものとは異なっていたことから、両者の受容体機能に共通点と相違点が存在することが示唆された。現在これらの情報をもとに、T1r1-T1r3LBD の構造解析を進めるとともに、これまでとは異なる条件下でのメダカ T1r2-T1r3LBD の構造解析も並行して実施している。



1. Yoshida, T., Yasui, N., Kusakabe, Y., Ito, C., Akamatsu, M., Yamashita, A. Differential scanning fluorimetric analysis of the amino-acid binding to taste receptor using a model receptor protein, the ligand-binding domain of fish T1r2a/T1r3. *PLoS ONE* 14, e0218909, 2019.

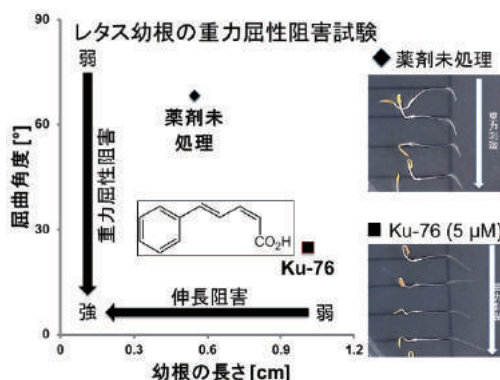
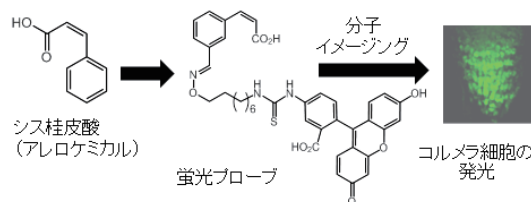
A02 班 公募研究・研究代表者 新藤 充 (九州大学・先導物質化学研究所・教授)

「アレロパシーの理解に向けた植物間コミュニケーションツール分子の開発」

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る。植物は様々なアレロケミカルを放出し、周囲の植物に対して何らかの効果をもたらす。アレロケミカルは植物のコミュニケーションツールと見なされる。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、*コレメラ*細胞への局在を観察した¹⁾。*コレメラ*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。

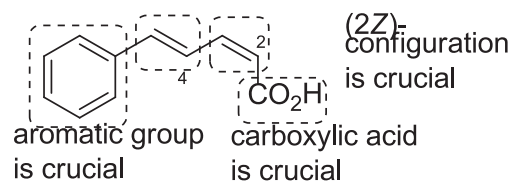
まず、シス桂皮酸合成誘導体ライブラリーから成長阻害を示さない化合物を選抜しレタス幼根の重力屈性阻害試験に関してスクリーニングしたところ、 $5\mu\text{M}$ で効果を示す特異的な重力屈性阻害剤 **ku-76** を見出した。本化合物に関して構造活性相関研究を行ったところ、芳香環、カルボン酸および *2Z* アルケニル基が活性発現に必須であることが判明した²⁾。さらに、構造展開を行ったところ、 10 nM ほどで重力屈性阻害効果を示す類縁体を2種見出すことに成功した。この成果は「枯らさない緑化調節剤」として新たな農薬分野を開拓する社会的意義も期待できる。

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。(共同研究者：藤井義晴 (東京農工大)、森田美代子 (基礎生物学研)、上田実 (東北大院理、A02))



Structure-Activity Relationship

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



1. Abe, M., Nishikawa, K., Fukuda, H., Nakanishi, K., Tazawa, Y., Taniguchi, T., Park, S.-y., Hiradate, S., Fujii, Y., Okuda, K., Shindo, M., Key Structural Features of *cis*-Cinnamic Acid as an Allelochemical, *Phytochemistry* 84, 56-67, 2012; Nishikawa, K., Fujii, Y., Shindo, M., et al., Substituent effects of *cis*-cinnamic acid analogues as plant growth inhibitors, *Phytochemistry*, 96, 132-147 (2013); Nishikawa, K., Fujii, Y., Shindo, M., et al. Design and Synthesis of Conformationally Constrained Analogues of *cis*-Cinnamic Acid and Evaluation of Their Plant Growth Inhibitory Activity, *Phytochemistry*. 96, 223-234, 2013; Fukuda, H., Nishikawa, K., Fukunaga, Y., Okuda, K., Kodama, K., Matsumoto, K., Kano, A., Shindo, M., Synthesis of Fluorescent Molecular Probes Based on *cis*-Cinnamic acid and Molecular Imaging of Lettuce Roots, *Tetrahedron* 72, 6492-6498, 2016 [Cover Figure].
2. Shindo, M. Makigawa, S., Matsumoto, K., Iwata, T., Wasano, N., Kano, A., Terao Morita, M., Fujii, Y., Essential structural features of (*2Z,4E*)-5-phenylpenta-2,4-dienoic acid for inhibition of root gravitropism, to be revised.

A02 班 公募研究・研究代表者 細川 誠二郎 (早稲田大学・理工学術院・准教授)

「結核菌細胞壁脂質 PGL-tb1 の全合成と蛍光標識フチオセロールの合成」

結核は世界的な問題であるにもかかわらず、結核菌の性質の鍵となる細胞壁脂質の研究のほとんどが生合成遺伝子をノックアウトしたものであり、菌から単離した脂質については、その動態は調べられておらず、化合物を用いた活性の確認も報告されていない。当研究室では、鎖状ポリケチドの短工程合成法を研究しており、その一環として結核細胞壁脂質 PDIM (図 1) の全合成を達成した。^{1,2} また近年、PDIM がマクロファージの細胞死 (ネクローシス) を誘導することが報告された。^{3,4} 我々は、結核菌細胞壁脂質とそのマクロファージへの作用に興味を持ち、有機合成化学による作用機序解明を目指して、PDIM と同様の活性が報告されている結核菌細胞壁基質 PGL-tb1 (図 1) と脂質の蛍光標識体を合成した。

PGL-tb1 の合成は、当研究室の PDIM の全合成経路^{1,2} に基づいて行った (図 2)。糖鎖部を合成した後、フチオセロール部の末端アセチレンと菌頭カップリングにより接続した後、マイコセロシン酸と縮合して全合成を達成した。

一方、脂質のマクロファージに対するネクローシス活性の予備実験 (順天堂大学切替照雄教授との共同研究) において、PDIM とマイコセロシン酸には活性が見られなかったが、フチオセロールには活性が見られていたため、本研究では、蛍光標識フチオセロール (図 3) を合成した。

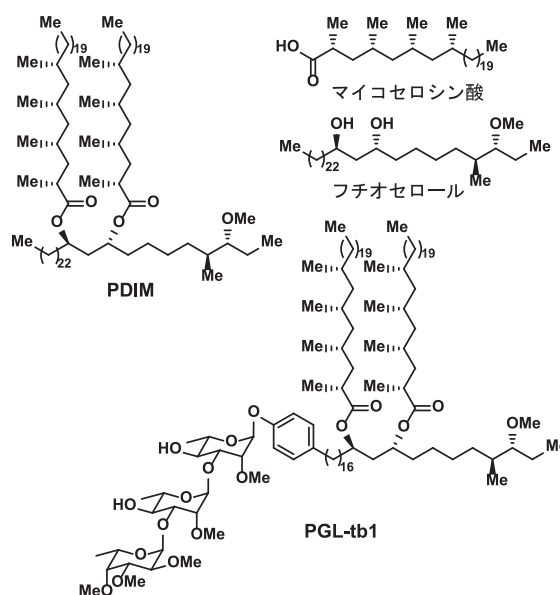


図1. 結核菌強毒性株の細胞壁脂質 PDIM と PGL-tb1

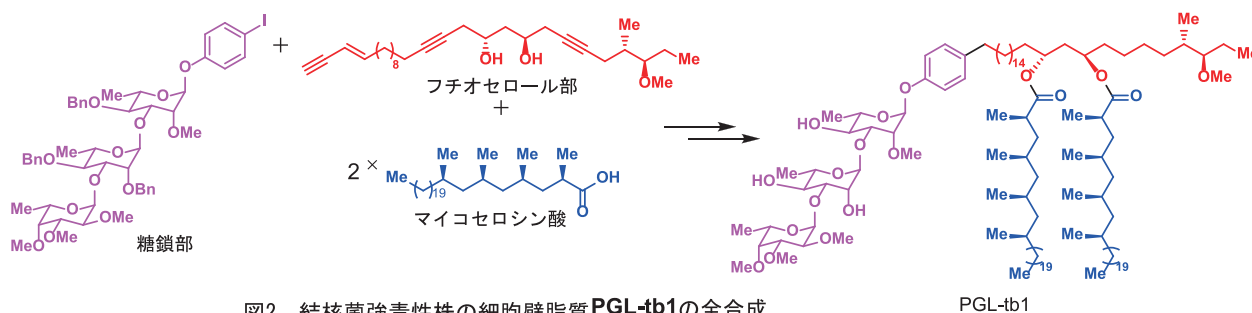


図2. 結核菌強毒性株の細胞壁脂質 PGL-tb1 の全合成

蛍光標識フチオセロールについては、色素にアルキル鎖が付いた化合物など、対照実験のための化合物も合成しており、活性と動態を検証する予定である。

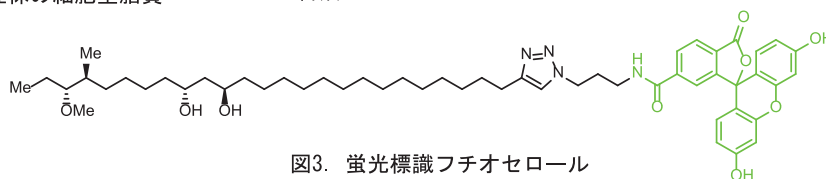


図3. 蛍光標識フチオセロール

1. Nakamura, T., Kubota, K., Ieki, T., Hosokawa, S. Stereoselective Alkylation of the Vinylketene Silyl *N,O*-Acetal and Its Application to the Synthesis of Mycoerolone Acid. *Org. Lett.* 18, 132-135, 2016.
2. Nakamura, T., Nakagome, H., Sano, S., Sadayuki, T., Hosokawa, S. Total Synthesis of PDIM A. *Chem. Lett.* 45, 550-551, 2016.
3. Quigley, J., Hughitt, K., Velikovskiy, C. A., Mariuzza, R.A., El-Sayed, N. M., Briken, V. Identification of a Transcription Factor That Regulates Host Cell Exit and Virulence of *Mycobacterium tuberculosis*. *mBio* 8, e00148-17, 2017.
4. Augenreich, J., Arbues, A., Simeone, R., Haanappel, E., Wegener, A., Sayes, F., Chevalier, F. L., Malaga, W., Guilhot, C., Brosch, R., Asrarie-Dequeker, C. ESX - 1 and phthiocerol dimycocerosates of *Mycobacterium tuberculosis* act in concert to cause phagosomal rupture and host cell apoptosis. *Cell. Microbiol.* 19, e12726, 2017.

A03 班 公募研究・研究代表者 金子 周司 (京都大学・薬学研究科・教授)

「化学物質の薬効・副作用発現を予測するプラットフォームの確立」

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ただ見て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。新薬の前臨床試験において、化学物質の遺伝子発現に対する影響については実験で容易に網羅的データが得られるのに対して、生体分子に対する結合親和性データを網羅的に得ることはアッセイ系の種類が膨大になり現実的でない。実際の医薬品開発でも候補化合物について治療標的とそれに関連する限られた範囲で生体タンパク質への結合を調べているに過ぎない。その結果として、承認された新薬は想定外の生体分子に結合し、ヒトに対して何らかの副作用を引き起こすことがしばしば起こる。しかし臨床試験が行われる例数は、まれにしか起こらない副作用を検出するには不十分であり、市販後調査によるモニタリングが必要となる。市販後調査で明らかになった有害な副作用(有害事象)は規制当局によって収集され、米国 FDA からは 1000 万例を超えるとして公開されている (FAERS)。つまり、FAERS はヒトにおける医薬品の副作用ビッグデータである。

我々は現在、FAERS において作用点 X を介して主作用 P を発揮する薬物 A が引き起こす副作用 Q に着目し、副作用 Q が発生するオッズ比を低減させる偶然の併用薬 B を統計的に見だし、その副作用標的 Y を同定することでドラッグリポジショニングから新たな治療標的を見いだす創薬への展開を試みている。この標的 Y→副作用 Q の因果関係は実証実験で証明しているが、もしヒトでの Y→Q 関係、ひいては X→P 関係を推測することができれば創薬のハードルを下げるができる。

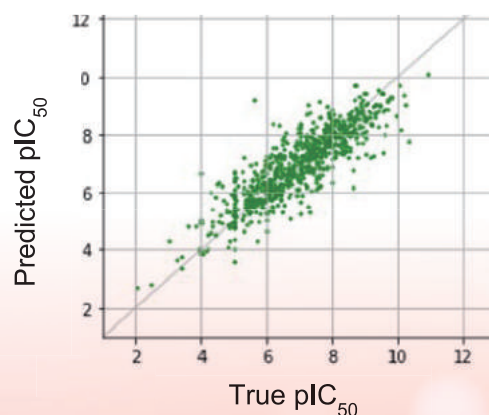
近年、多数の教師データを用いた深層学習を化学物質の性質や作用の予測に用いる試みが始まっている。そこで我々は、薬と作用点の関係を化合物の化学構造と結合親和性の実測値に基づいて予測させること、さらに薬物の化学構造とそれら薬物が人間に対して起こす副作用の関係を有害事象セルフレポートである FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) データを用いて予測させることによって、新規構造をもつ化学物質のヒトに対する薬効や副作用の予測が可能になると考えた。

これまで薬→作用点の相互作用予測について行ってきた。学習に用いた化学構造と作用実測値 (pIC₅₀ 等) は ChEMBL25 (March 2019) から抽出し、ChemAxon を用いて SMILES データを作成した。作用点としては医薬品作用点の構造分類に鑑みて多様なクラスに属する 21 種類の機能タンパク質を選択した。深層学習は DeepChem ライブラリに含まれるグラフ畳み込みニューラルネットワーク (GCNN) を用い、実測値データを 8:1:1 に 3 分割して 8 を学習に、1 をハイパーパラメタの最適化に、残った 1 を最適化後の予測値と実測値の相関性プロットに用いた。

その結果、抗うつ薬標的であるセロトニントランスポーター (SERT)、統合失調症治療標的であるドパミン D₂ 受容体、無痛症の原因遺伝子で鎮痛薬標的とされる電位依存性 Na⁺チャネル SCN9A (Nav1.7) など、21 種類の作用点のうち 18 種類に対して決定係数 0.6 以上の予測モデルを構築できた。このうち SERT に対する親和性予測モデル (右図) を用い、ChEMBL に収録されていて SERT に対する作用が調べられていない全化合物を抽出して SERT 阻害活性を予測した。約 10 nM の IC₅₀ を有すると予測された化合物 1 について、SERT 阻害活性を *in vitro* で調べたところ IC₅₀ 実測値は 6.2 nM であった。また抗うつ作用スクリーニングに用いられる尾懸垂試験および非特異的な運動活性亢進を検知するためのオープンフィールド試験を行ったところ、化合物 1 は 10 mg/kg の腹腔内投与によって自発運動活性に影響することなく、有意な抗うつ作用を引き起こした。

以上のように GCNN を用いた親和性予測がある程度は可能であることが実証できた。現在、有害事象データに対する予測の可能性について研究を進めている。

Test data with consensus model



A03 班 公募研究・研究代表者 岩田 浩明 (京都大学・医学研究科・特定助教)

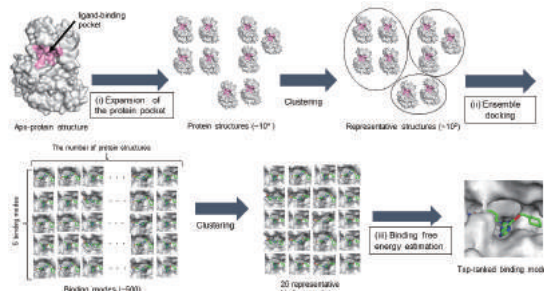
「最適化アルゴリズムを用いたドラッグブルポケット構造の高速探索手法の開発」

In silico 創薬とは、分子動力学シミュレーション (MD シミュレーション) や人工知能 (AI) などの計算機技術を活用した創薬である。創薬プロセスにおける開発期間の短縮や開発費の抑制が急務となっており、in silico 技術はますます重要な役割を担いつつある。我々は、立体構造情報に基づくスクリーニング法^{1,2)}や AI 技術を用いたスクリーニング法^{3,4)}などの、計算機技術を利用したスクリーニング手法を開発してきた。まずは、本研究テーマを着想するに至った、ドッキングシミュレーションによる化合物-タンパク質結合様式の予測手法¹⁾を紹介する。次に、本プロジェクトの概要を説明する。

(1) ドッキングシミュレーションによる化合物-タンパク質結合様式の予測手法

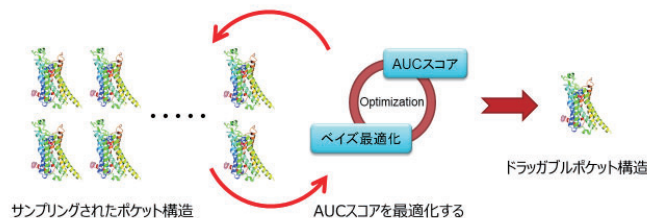
立体構造情報に基づく結合様式の予測を試みるにあたり、その精度を高めるためには大きく 2 つの問題点があげられる。1 つ目は、実際の生体内ではタンパク質の構造がダイナミックに揺らいでおり、化合物が結合するときにタンパク質に大きな構造変化が起きる点である。2 つ目は、得られた結合ポーズのうちどれが安定ポーズなのかを判定するスコア関数が、一般的なドッキングソフトでは不十分である点である。

そこで我々は、1 つ目のタンパク質の構造変化に関しては、標的タンパク質の MD シミュレーションを用いることで、様々な構造状態を反映したスナップショットをあらかじめ多数準備し、ドッキングの鋳型として用いることで解決を試みた。2 つ目のドッキングスコア関数に関しては、MM-PBSA や MM-GBSA といった、簡易的な自由エネルギー計算を行うことであらかじめ粗く結合ポーズの尤もらしさを推定し、有力な結合ポーズの絞り込みを行なった。その結果、従来法よりも大きく精度向上が達成された¹⁾。加えて、MM-PBSA や MM-GBSA などの簡易的な自由エネルギー計算であっても計算コストがかかるため、ベイズ最適化アルゴリズムを適用し、自由エネルギー計算の回数を減らすことで、精度を落とすことなく計算コストを軽減することができた²⁾。



(2) ドラッグブルポケット構造の高速探索手法

上記手法¹⁾では、計算効率を追求し、MD シミュレーションで得られたポケット構造をポケット周辺のアミノ酸座標データを用いてクラスタリングを行うことで、ある程度バラエティーに富んだタンパク質構造のアンサンブル構造を作成することに成功した。しかしながら、その選抜したタンパク質構造群の中にスクリーニングに最適なポケット構造が得られている保証はない。そこで、本研究では最適化アルゴリズムを用いて、ドラッグブルポケット構造を高速に探索する手法の開発を行う。具体的には、実際にタンパク質構造に対して既知リガンドをドッキングし、その際のスコアを最適化するようなベイズ最適化アルゴリズムを実装した。現在、評価用ベンチマークセットを用いて本解析フローの検証を行っている。



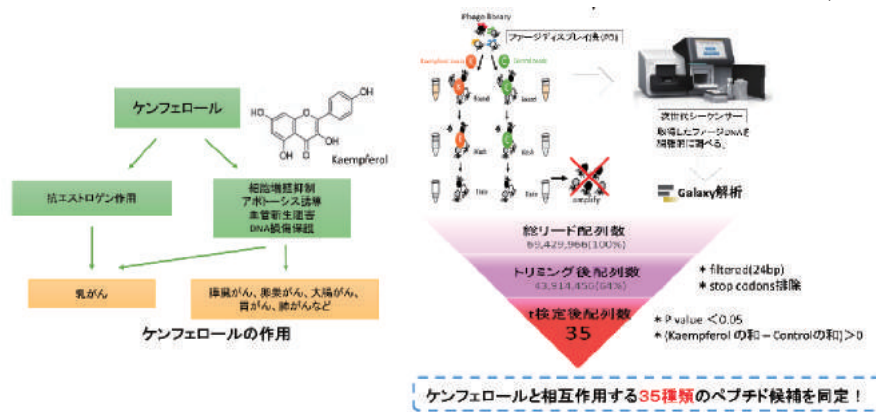
1. Araki, M., Iwata, H., Ma, B., Fujita, A., Terayama, K., Sagae, Y., Ono, F., Tsuda, K., Kamiya, N., Okuno, Y. Improving the accuracy of protein-ligand binding mode prediction using a molecular dynamics-based pocket generation approach. *J. Comput. Chem.* 39, 2679-2689, 2018.
2. Terayama, K., Iwata, H., Araki, M., Okuno, Y., Tsuda, K. Machine Learning Accelerates MD-based Binding-Pose Prediction between Ligands and Proteins. *Bioinformatics.* 34(5), 770-778, 2018.
3. Iwata, H., Kojima, R., Okuno, Y. An in silico approach for integrating phenotypic and target-based approaches in drug discovery. *Mol. Inf.* 2019.
4. Hamanaka, M., Taneishi, K., Iwata, H., Ye, J., Pei, J., Hou, J., Okuno, Y. CGBVS - DNN: Prediction of Compound - protein Interactions Based on Deep Learning. *Mol. Inf.* 36.1-2, 1600045, 2017.

A03 班 公募研究・研究代表者 諸橋 賢吾 (東京理科大学・理工応生・准教授)

「低分子化合物とタンパク質の網羅的アフィニティ検出技術の開発と生物機能制御の実現にむけて」

生物は自らを維持し環境に適応するため、低分子化合物を介した生体内外での情報コミュニケーションを行う。それら化合物は自らの生育に必須なものや、他者の生育を阻害するものなど様々な性質を示す。そして、その性質は低分子化合物がどのようなタンパク質とコミュニケーションを行うか、相手となるタンパク質に依存する。すなわち、生物の生存や環境適応に関わる低分子化合物の生体内機能を解明するためには、低分子化合物と情報コミュニケーションをとるタンパク質がどのようなものか知る必要がある。しかしながら、生体内に膨大に存在する化合物の種類や量を鑑みると、低分子化合物と相互作用するタンパク質研究は未だ不十分と言わざるを得ない。その原因のひとつに、一般的に低分子化合物—タンパク質相互作用検出が困難であることが挙げられる。我々のグループは、これまで一般的に利用されてきたファージディスプレイ法と次世代シーケンス技術と組み合わせた手法 (PD-Seq 法) を開発し、低分子化合物と結合するタンパク質探索に適用させることで、低分子化合物と結合するタンパク質の種類を大きく向上させることに成功している¹⁾。我々は、これら独自技術を利用することで、低分子化合物と結合するタンパク質を網羅的に同定し、生体内での低分子化合物機能解明、特にフラボノイドに着目した研究を進めた。

日本人の死亡原因第1位であるがんは、全体の約3割と高い割合を占めている。現在の主な治療法は、外科的手術によるがん組織の除去、抗がん剤による内科的治療や放射線療法、あるいはそれらの組み合わせによるものであるが、これら治療法では副作用などの問題が避けられない。近年、そもそもがんへの罹患を防ぐ予防医学が注目されている。野菜や果物に多く含まれているフラボノイドは、がん予防医学において大いに期待されている化合物である。特に、フラボノイドの一種であるケンフェロールは、様々なシグナル伝達経路に関与して抗がん作用を示すことが報告されている²⁾。標的タンパク質の報告はあるものの、網羅的な解析はなされていない。本研究では、ケンフェロールとその配糖体であるアストラガリンに結合するペプチドの網羅的探索を行った。PD-Seq 法を用いて、9 アミノ酸からなるランダムペプチドライブラリースクリーニングを3回行い、統計的に有意なペプチド配列の取得に成功した。興味深いことにケンフェロールから回収されたアミノ酸配列が35種にすぎなかったのに対して、アストラガリンから回収されたアミノ酸配列は2,000種にも及んでいた。この結果



は、配糖体に結合するアミノ酸の種類が多いことを示している。さらに、アストラガリンに結合すると予想されるタンパク質を予想したところ、複数の転写因子が候補となった。これらの結果は、フラボノイド、少なくともケンフェロールでは糖鎖付加などの修飾が化学コミュニケーションの鍵となる可能性を示している

る。現在は、個々のタンパク質との相互作用を詳細に解析するため、領域内連携を活用し、アストラガリンと転写因子との *in vitro* 結合活性を調査している (根本圭一郎(岩手生物工学研究センター)・A01)。

1. Arango, D*, Morohashi, K*, Yilmaz A, Kuramochi K, Parihar A, Brahimaj B, Grotewold E, Doseff AI. Molecular basis for the action of a dietary flavonoid revealed by the comprehensive identification of apigenin human targets. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, E2153–62, 2013.
2. Chen, A., and Chen, Y. A review of the dietary flavonoid, kaempferol on human health and cancer chemoprevention. *Food Chem.* 138, 2099–2107, 2013.

領域関係者受賞一覧

研究代表者名	賞名称	賞タイトル	授与団体	受賞年月日
A03 Charles Boone	平成 29 年度理研研究奨励賞 (the RIKEN Researcher Incentive Award) (連携: Sheena Li)	Target Identification Using an Integrated Chemical Genomic Approach 統合的ケミカルゲノミクスアプローチによる化合物の標的特定	理化学研究所	2017 年 3 月 15 日
A01 河岸 洋和	第 16 回グリーンサステナブルケミストリー (GSC) 賞 文部科学大臣賞	フェアリー化合物を用いた新規植物成長調節剤の創製	公益社団法人 新化学技術推進協会	2017 年 7 月 4 日
A01 河岸 洋和	日本きのこ学会賞	キノコが関わる機能性物質に関する研究	日本きのこ学会	2017 年 9 月 8 日
A02 村田 道雄	低分子創薬化学賞 (分担: 西川俊夫)	生物活性天然物の効率的合成のための新合成方法論の開発	有機合成化学協会・ 塩野義株式会社	2018 年 2 月 1 日
A01 公 廣田 順二	平成 30 年度手島精一記念研究賞 研究論文賞	"A long-range cis-regulatory element for class I odorant receptor genes" (NATURE COMMUNICATIONS 8:885 DOI:10.1038 / s41467-017-00870-4)	東京工業大学	2018 年 2 月 21 日
A01 掛谷 秀昭	日本農芸化学会功績賞 (分担: 井本正哉)	がん細胞の特性を標的とする阻害剤の化学生物学的研究	公益財団法人 日本農芸化学会	2018 年 3 月 15 日
A02 村田 道雄	日本化学会学生会講演賞 (大学院生)	Analysis of the raft-like nanodomains using sphingomyelin antipode	社団法人日本化学会	2018 年 3 月 21 日
A03 菊地 和也	平成 30 年度科学技術分野の文部科学大臣 表彰 科学技術賞 (研究部門)	生きた状態で細胞や分子の機能を可視化する化学プローブ研究	文部科学省	2018 年 4 月 17 日
A01 公 中村 英光	平成 30 年日本農薬学会 論文賞	新規ストリゴラクトン情報伝達阻害剤 2-methoxy-1-naphthaldehyde の発見と活性評価	日本農薬学会	2018 年 5 月 25 日
A01 公 宮崎 雅雄	ひらめき☆ときめきサイエンス推進賞	「にのいの科学」講座を県内の小学生から中高生向けに開設	日本学術振興会	2018 年 7 月 4 日
A02 公 下山 敦史	2018 年天然物化学談話会奨励賞	微生物の特性に着目した寄生・共生菌由来リポ多糖部分構造 の合成と免疫調節機能の解明	天然物化学談話会	2018 年 7 月 6 日
A02 公 井貫 晋輔	2018 年天然物化学談話会奨励賞	免疫機構の調節に関わる複合脂質・糖質の合成と構造展開に よる生物有機化学研究	天然物化学談話会	2018 年 7 月 6 日
A03 公 清宮 啓之	がん研究会学術賞	哺乳類における染色体テロメア伸長の分子メカニズム解明と その関連分子を標的とした分子創薬	公益財団法人 がん研究会	2019 年 1 月 4 日
A01 公 甲斐 建次	平成 31 年度日本農薬学会奨励賞	特異な生理活性を示す微生物コミュニケーション分子に関する 生物有機化学的研究	日本農薬学会	2019 年 3 月 11 日
A01 公 宮崎 雅雄	日本農芸学会 英文誌 BBB 論文賞	Tamako Miyazaki, Katsushi Nakata, Takashi Nishimura, Shintaro Abe, Tetsuro Yamashita & Masao Miyazaki. Identification of 2-phenylethanol with a rose-like odor from anal sac secretions of the small Indian mongoose (<i>Herpestes auroreus</i>). <i>Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry</i> , 82(2):1-6 (2018)	日本農芸学会	2019 年 3 月 14 日
A02 公 井貫 晋輔	2019 年度 日本薬学会奨励賞	天然有機化合物および誘導体の合成とそれらを活用した生体 機能の制御と理解	公益財団法人 日本薬学会	2019 年 3 月 20 日
A02 入江 一浩	2019 年度 日本農芸化学会賞	アミロイドβの毒性配座理論を基盤としたアルツハイマー病 の予防戦略	公益財団法人 日本農芸化学会	2019 年 3 月 25 日
A01 公 甲斐 建次	日本農芸化学会第 16 回農芸化学研究企画賞	青枯病菌クオラムセンシング機構を標的にしたトマト萎凋病 の予防・治療薬の開発	公益財団法人 日本農芸化学会	2019 年 3 月 25 日
A01 公 木谷 茂	2019 新化学技術研究奨励賞 ステップアップ賞	微生物代謝覚醒工学による非天然型インドールアルカロイド の創製と生理活性性能の創出	新化学技術推進協会	2019 年 6 月 6 日
A01 河岸 洋和	2018 年度日本きのこ学会奨励賞 (分担: 鈴木智大)	きのこの機能性に関する化学的研究とそれに関する遺伝情報 解析	日本きのこ学会	2019 年 9 月 6 日
A03 公 小和田 俊行	2019 年度 日本バイオイメーキング学会 奨励賞	Design and synthesis of functional small-molecule probes for fluorescence imaging	日本バイオイメーキング 学会	2019 年 9 月 23 日
A01 公 甲斐 建次	2019 年度 日本農学進歩賞	同種・異種微生物間の化学コミュニケーションに関する生物 有機化学的研究	公益財団法人農学会	2019 年 11 月 22 日
A01 河岸 洋和	2020 年度 日本農芸化学奨励賞 (分担: 鈴木智大)	きのこ類が生産する生物活性物質に関する天然物化学的・遺 伝情報学的研究	公益財団法人 日本農芸化学会	2020 年 3 月 25 日
A01 河岸 洋和	2020 年度 日本農芸化学会賞	高等菌由来の生物活性物質に関する化学的研究	公益財団法人 日本農芸化学会	2020 年 3 月 25 日



MEMO

領域シンポジウム・班会議等

第7回公開シンポジウム

2020年6月22日(月)～23日(火)

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6回領域全体会議)

第5回若手シンポジウム

2020年6月21日(日)・午後

会場: 東北大学

実行委員長: 高岡洋輔(東北大院理・講師)

第8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))

2020年12月15日(火)～20日(金)

Honolulu, Hawaii, USA

第2回領域リトリート

日時: 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)

関連学会等

日本化学会第100春季年会

2020年3月22日(日)～25日(水)
千葉(東京理科大学 野田キャンパス)

日本薬学会140年会

2020年3月25日(水)～28日(土)
京都(京都国際会館)

日本農芸化学会2020年度大会

2020年3月25日(水)～28日(土)
福岡(九州大学 伊都キャンパス)

日本ケミカルバイオロジ学会第15回年会

2020年6月8日(月)～10日(水)
福岡(九州大学医学部 百年講堂)

第24回日本がん分子標的治療学会学術集会

2020年6月17日(水)～19日(金)
徳島(徳島グランヴィリオホテル)

第93回日本生化学会大会

2020年9月14日(月)～16日(水)
横浜(パシフィコ横浜ノース)

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)



編集後記

ニューズレター(vol.5)をお届けします。年末年始のご多用な折、快く原稿をお引き受けいただいた先生方に深く感謝申し上げます。今年度で第1期公募研究が終了します。前号と本号にわたって、公募研究の先生方の研究トピックスを紹介していますので、ご高覧下さい。引き続き、新企画、アイデアをお待ちしております。(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.5



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2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