

1. 研究課題名：生理活性発現分子機構に基づく生物活性物質の創製

2. 研究期間：平成16年度～平成20年度

3. 研究代表者：磯部 稔（名古屋大学・大学院生命農学研究科・教授）

4. 研究代表者からの報告

(1) 研究課題の目的及び意義

生理活性天然有機化合物に関して、超微量物質の化学構造決定と、複雑な構造を持つ物質の全合成・生理活性の改善を目指した類縁活性体の化学合成という2大領域に次いで、第3研究分野として、生理作用発現の分子機構解明という分野が形成された。つまり、急務としてきた生理活性天然有機化合物と生体高分子の構造を相互に識別し合う分子間相互作用の基本原則を理解することが、第1・第2大領域の発展の基に実現することも夢ではなく、大きな研究目的とすることが可能となったのである。第3分野における分子情報伝達は、生理活性物質とその標的となるタンパク質分子との複合体形成を鍵段階として引き起こされる。活性発現の分子が遭遇する場面で、分子情報が構造認識機構によって伝達されて、活性発現のカスケード機構が働いている生物現象はよく理解されている。申請者がここで確立した手法は、分子情報伝達のもとになる生理活性天然有機化合物が、巨大分子であるタンパク質の中で果たす分子構造相互認識機構の役割・原則を解明する手法である。本研究の目的は、この手法と有機合成を駆使して、著しい生理活性をもつ天然有機化合物とタンパク質を模範として、これらの両分子間相互作用を解明し、そこで明らかになった分子情報伝達の原則を基に、合成的に活性物質を分子設計・創製することである。これらの研究展開は、究極的には創薬化学への利用の道を拓くことにつながり、意義深い。

(2) 研究の進展状況及び成果の概要

生体内において、低分子活性物質とタンパク質相互間の分子情報伝達は、両者の複合体形成を鍵段階として引き起こされるので、その軌跡を追跡した。タンパク質脱リン酸化酵素阻害では、光親和性標識能をもつ第2世代トートマイシンアナログを分子設計し、天然型を上回る活性を示した。活性の著しい天然物とタンパク質を模範として、その分子間相互作用を解明するため、昆虫休眠卵の中に発現する時間読みタンパク質を素材に研究を進めた。この金属・糖タンパク質の構造を超微量で構造変化追跡法を確立し、金属の結合位置が移動しコンフォメーションが変化することが時間読みの本質であるというきわめて興味深い結果を得た。この時間読みを詳細に追跡するための光親和性プローブの合成も完了した。一方、発光タンパク質では、光親和性標識セレンテラジン発光素子を用いて、各種発光タンパク質の修飾を行った。その結果、光修飾されたペプチド部分をナノLC-MSで明らかにした。また、発光タンパク質の素子の発光能を測定し、その結果に基づいて次候補素子を設計・発光物質を創製した。特にフッ素基を2個入れると天然型に匹敵する発光活性を示した。この手法は創薬化学に利用できる。また、チャンネルタンパク質に相互作用するテトロドトキシンの全合成では、非天然型を含めて広範な化合物を供給できるルートについて開拓した。同タンパク質に作用する巨大分子シガトキシンの全合成については、両セグメントカップリングと引き続く中央の環化反応にも成功したので、全合成完成間近である。また、嘔吐毒セレウリドについては、カリウムイオン複合体形成過程における不斉環境が毒性発現に深く関与しているという知見を得た。

5. 審査部会における所見

A（現行のまま推進すればよい）

本研究の目的は、微量生理活性物質を全合成により供給し、標的タンパク質との相互作用を解析して、その活性発現機構を解明するとともに、新たな生理活性物質の設計指針を得ることにある。チャンネルタンパク質の機能を調節する生理活性分子を標的にして、分子修飾の自由度の高い全合成ルートの開拓に優れた成果が上がっている。また、標的タンパク質との相互作用解析にも着実な進展が見られ、脱リン酸化酵素とその阻害剤、発光タンパク質とそのクロモフォア、および、時間読みタンパク質とその調節ペプチドについて、複合体の動的構造変化を解析する手法の提示に成功したことも高く評価できる。連携のとれた効率的な研究体制の下、本分野を先導する研究成果が順調に生み出されていることから、現行のまま推進すればよいと判断した。