

【新学術領域研究（研究領域提案型）】 理工系



研究領域名 天然物ケミカルバイオロジー：分子標的と活性制御

東北大学・大学院理学研究科・教授 うえだ みのる
上田 実

【本領域の目的】

生物から得られる生物活性分子を天然物リガンドと呼ぶ。これは、生体に特異的な作用を及ぼすように進化した分子であり、生物機能を制御する鍵として働く。我が国では伝統的に、天然物リガンド（天然有機化合物）に関する研究が盛んであるが、ここ数十年は、複雑構造の決定と精密合成といった構造有機化学的な興味がその中心であった。本新学術領域研究は、天然物リガンド本来の魅力に立ち返り、成熟期を迎えたといつて良い構造有機化学的基盤に、ケミカルバイオロジー、生化学、分子生物学、情報生物学を融合させた「天然物ケミカルバイオロジー」の確立を目指すものである。

【本領域の内容】

天然物リガンドは、生体内で標的タンパク質と結合することが知られており、これは「鍵と鍵穴」の関係にたとえられる。しかし近年、天然物リガンドは、一つの標的タンパク質と結合する「鍵」というよりは、複数の標的タンパク質と結合する「鍵束」として働くことが分かってきた。天然物リガンドが示す生物活性は、複数の「鍵」がもたらす生物活性の総和であり、我々はその中のもっとも「目立つ」活性に注目していたに過ぎない。

「鍵束」であるがゆえの生物活性の複雑さが、天然物リガンドを用いる基礎研究ならびに応用展開の大きな障害の一つとなっていた。一方で、「鍵束」の分解や「親鍵」の構造修飾によって、その標的選択性と活性強度は劇的に変化することも分かってきた。

本領域では、標的同一とリガンド複合体構造の解析によって、「鍵」構造を迅速に同一することで、「鍵束」を論理的に「分解」し、生物機能制御の

ためのツールとして利用するという新しい学理の確立を目指す。「鍵束」の「分解」は、生体における天然物リガンド動態の単純化を実現し、また、「分解」によって得られた「鍵」は、これまで天然物リガンドの基礎ならびに応用研究を阻んできた生物活性の複雑さを克服するための強力なツールとなる。一方で、有機合成化学による「鍵」の構造改変は、自在な活性制御を可能にするであろう。

【期待される成果と意義】

本領域では、いかなる天然物リガンドにも適用可能な標的同一の「定法」を確立し、天然物リガンドの標的同一を容易にする。リガンド／標的複合体構造の解析は、目的とする活性のみを再現した「鍵構造アナログ」の論理的分子設計へと繋がる。天然物リガンド（化学）から標的同一と機能（生物学）を通じて、鍵構造アナログの開発（化学）へと至る本領域は、化学から生物学への展開の成果をさらに化学に還元しうるケム・バイオ・ケミストリーとも言うべきスパイラル的な構造をもつ学問体系を構築する。本学術領域研究を「構造から活性」への転換の契機としたい。

【キーワード】

天然物リガンド：生物から得られる生物活性分子
分子標的：天然物リガンドは、生体内において特定の分子標的と相互作用することで生物活性を示す。

【研究期間と研究経費】

平成23年度－27年度

1,030,500千円