

天然物ケミカルバイオロジー研究

研究代表者 中尾 洋一
(先進理工学部 化学・生命化学科 教授)

1. 研究課題

海洋天然化合物の中にはユニークな構造や強い生理活性を有するものも多数知られているが、医薬品リードの探索源としては十分にそのポテンシャルが発揮されているとはいえない。この理由の一つとして、歴史的に新規な構造を有する化合物を見出すことに研究の重点が置かれすぎてきたことがあげられる。しかしながら、近年は他分野の研究者とのコラボレーションにより、医薬品開発にとって必須となった海洋天然化合物の作用メカニズム解析についても研究が行われる例が増加している。そこで、われわれも幹細胞生物学のグループとのコラボレーションによって、ES や iPS といった多能性幹細胞から心筋や神経といった特定の細胞への分化を調節する化合物の探索研究を継続して行い、再生医療の実現を目指す。

2. 主な研究成果

京都大学山下教授らとの共同研究にて、心筋分化誘導活性を有する海洋天然化合物の探索研究を行い、海洋シアノバクテリア由来の環状ペプチドに強い心筋分化誘導活性を見出した。本化合物について作用メカニズムを詳細に検討し、第 58 回天然物化合物討論会にて口頭発表を行ったところ、発表賞を受賞した。また、海洋生物由来の脂質成分にも心筋分化誘導活性を見出したため、第 39 回日本分子生物学会年会にてポスター発表を行ったところ、2017 年 2 月 3 日付の日経産業新聞にて取り上げられ、発表者の修士学生はさらに TBS テレビ番組『未来の起源』にて取り上げられた。さらに、共同研究においてヒト iPS 細胞からの血液脳関門の構築した際に構築した脳関門モデルにおける物質輸送機能の解析を LC-MS を用いて行い、論文発表を行った。

理化学研究所田中克典主任研究員らとの共同研究で、神経分化誘導物質の活性評価を行い論文投稿をおこなった。また、マウスの生体内において金触媒を用いた反応に成功し論文投稿した。また吉田稔主任研究員らとの共同研究では、特定のヒストンアセチル化をモニターできる分子プローブの作成に成功し論文発表を行った。

東京大学後藤康之准教授らとの共同研究で、海洋生物由来抗リーシュマニア活性物質の合成アナログについて活性評価を行い論文発表を行った。

3. 共同研究者

山下潤 (京都大学)
後藤康之 (東京大学)
吉田稔 (理研、東京大学)
田中克典 (理研)

4. 研究業績

4.1 学術論文

Tsubokura, K.; Vong, K. K. H.; Pradipta, A. R.; Ogura, A.; Urano, S.; Tahara, T.; Nozaki, S.; Onoe, H.; Nakao, Y.; Sibgatullina, R.; Kurbangalieva, A.; Watanabe, Y.; Tanaka K. In Vivo Gold Complex Catalysis within Live Mice. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 3579-3584, (2017). DOI: 10.1002/anie.201610273

Yamamizu, K.*; Iwasaki, M.; Takakubo, H.; Sakamoto, T.; Ikuno, T.; Miyoshi, M.; Kondo, T.; Nakao, Y.; Nakagawa, M.; Inoue, H.; Yamashita, J. K. In Vitro Modeling of Blood-Brain Barrier with Human iPSC-Derived Endothelial Cells, Pericytes, Neurons, and Astrocytes via Notch Signaling. *Stem Cell Reports* 8, 1-14, (2017). <http://dx.doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.01.023>

Iwata, T.; Otsuka, S.; Tsubokura, K.; Kurbangalieva, A.; Arai, D.; Fukase, K.; Nakao, Y.*; Tanaka, K.* One-pot evolution of ageladine A via bio-inspired cascade towards selective modulators of neuronal differentiation. *Chem. Eur. J.* 22, 14707-14716, (2016). DOI: 10.1002/chem.201602651

Fumiyama, H.; Sadayuki, T.; Osada, Y.; Goto, Y.; Nakao, Y.; Hosokawa, S.* Synthesis and Anti-leishmanial Activity of the Core Structure of Cristaxenicin A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 26, 4355-4357, (2016). DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.06.061

Nakaoka, S.; Sasaki, K.; Ito, A.; Nakao, Y.; Yoshida, M.* A Genetically Encoded FRET Probe to Detect Intranucleosomal Histone H3K9 or H3K14 Acetylation Using BRD4, a BET Family Member. *ACS Chem. Biol.*, 11, 729-733, (2016). DOI: 10.1021/cb501046t

4.2 総説・著書

なし

4.3 招待講演

中尾洋一、『既知天然化合物の再発見』、天然物化学の新展開、静岡、2016年11月25日。

4.4 受賞・表彰

第58回天然物化合物討論会 発表賞

4.5 学会および社会的活動

なし

5. 研究活動の課題と展望

海洋生物由来の細胞分化調節化合物については薬剤として有力な候補化合物を見出すことに成功した。今後はさらに詳細な作用メカニズムの解析を行い、薬剤開発の可能性を探りたい。抗リーシュマニア活性物質についても今後より有効な化合物の合成を行って、薬剤開発に向けた基礎的なデータ収集を行ってゆきたい。