

天然物化学を基盤とした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

海洋天然化合物にはユニークな構造や強い生物活性を有するものが数多く知られているが、その作用メカニズムについての報告例はまだ限られている。天然化合物の分子・原子レベルでの作用メカニズム解析がすすめば、医薬品などへの応用・開発研究上、非常に有力な情報を与えてくれるため、これからの天然物化学が進むべき主要な方向性のひとつである。われわれはこれまで海洋生物から広く生物活性物質を探索してきたが、今後このような方向性に沿って研究を展開するためにも、単に新規構造を探索し、構造－活性相関を調べる段階にとどまらず、詳細な作用メカニズムの解析のための取り組みを行っている。

2. 主な研究成果

理化学研究所吉田稔主任研究員らとの共同研究にて、shRNA スクリーニングシステムを使用して、海洋細胞毒性物質の aurilide B の標的遺伝子の探索を行い、ATP1A1 を標的遺伝子として同定した（学術論文 5、理研プレスリリース）。また、さまざまな生理作用の制御に関わる機構として各種タンパク質のアセチル化が注目されている。今回、新たなアセチル化標的タンパク質として末梢神経のミエリン形成や T 細胞の免疫不応答を制御するジンクフィンガー転写因子である EGR2 を同定した（学術論文 3）。また、タンパク質脱アセチル化酵素 SIRT1-3 阻害剤として、新規化合物を含む海綿由来の硫酸化ステロイドであるハリスタノールサルフェート類を同定した。酵素との複合体の結晶を用い、X 線結晶構造解析を行って阻害様式を原子レベルで解明した（学術論文 1）。

理化学研究所田中克典主任研究員らとの共同研究では、ポリアミンの選択的反応性を用いたがん細胞ターゲティングを行い、論文発表した。（学術論文 4）

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探索研究を、また、帯広畜産大学菅沼啓輔特任助教との共同研究では海洋生物由来抗トリパノソーマ活性物質の探索研究を行った（いずれも論文投稿準備中）。

また、新たな海洋天然化合物の探索研究を行い、海洋性軟体動物 *Dolabella auricularia* から新規化合物 dolabellol A を単離・構造決定した（学術論文 2）。

3. 共同研究者

吉田稔（理研、東京大学）
田中克典（理研）
後藤康之（東京大学）
菅沼啓輔（帯広畜産大学）

4. 研究業績

4.1 学術論文

1. Nakamura, F.; Kudo, N.; Tomachi, Y.; Nakata, A.; Takemoto, M.; Ito, A.; Tabei, H.; Arai, D.; de Voogd, N.; Yoshida, M.; Nakao, Y.; Fusetani, N. Halistanol sulfates I and J, new SIRT1-3 inhibitory steroid sulfates from a marine sponge of the genus *Halichondria*. *J. Antibiot.*, **71**, 273-278, (2018). doi: 10.1038/ja.2017.145.
2. Machida, K.; Matsumoto, T.; Fusetani, N.; Nakao, Y. Dolabellol A, a new halogenated diterpene isolated from the opisthobranch *Dolabella auricularia*. *Chem. Lett.*, **46**, 1676-1678, (2017). doi:10.1246/cl.170756.
3. Ito, A.; Noritsugu, K.; Nakao, Y.; Yoshida, M. Identification of zinc finger transcription factor EGR2 as a novel acetylated protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **489**, 455-459, (2017). DOI:10.1016/j.bbrc.2017.05.170.
4. Vong, K. K. H.; Tsubokura, K.; Nakao, Y.; Tanei, T.; Noguchi, S.; Kitazume, S.; Taniguchi, N.; Tanaka, K. Cancer cell targeting driven by selective polyamine reactivity with glycine propargyl esters. *Chem. Comm.*, **53**, 8403-8406, (2017). DOI:10.1039/c7cc01934c
5. Takase, S.; Kurokawa, R.; Arai, D.; Kanto, K.K.; Okino, T.; Nakao, Y.; Kushiro, T.; Yoshida, M.; Matsumoto, K. A quantitative shRNA screen identifies ATP1A1 as a gene that regulates cytotoxicity by aurilide B. *Scientific Rep.*, (2017). DOI:10.1038/s41598-017-02016-4.

4.2 総説・著書

なし

4.3 招待講演

なし

4.4 受賞・表彰

なし

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

海洋生物由来の天然化合物については標的遺伝子を見出すことに成功した。また、さまざまな機能制御に関与するタンパク質リン酸化についての新たな知見を得ることができた。抗原虫（リーシュマニア・トリパノソーマ）活性物質についても同様に作用メカニズムの解析を行ってゆきたい。