



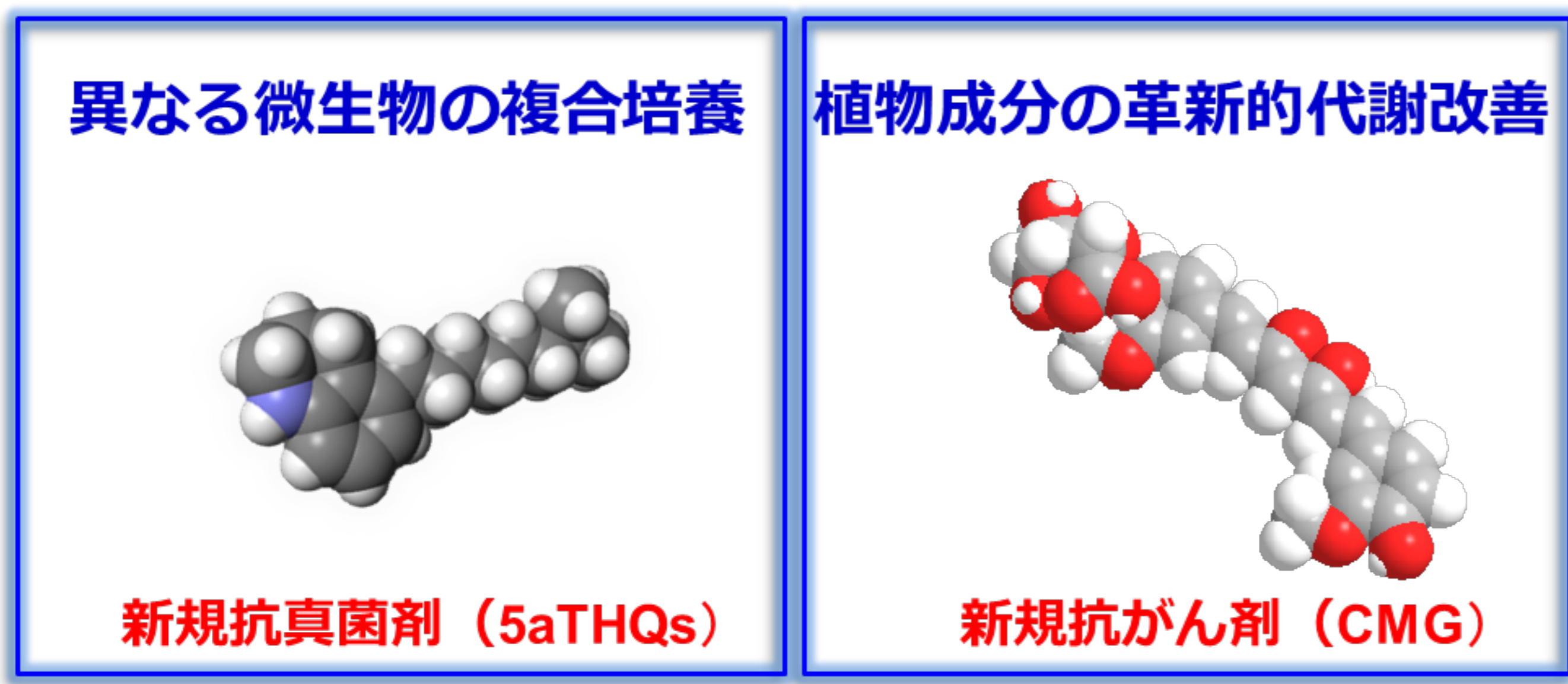
天然物創薬ケミカルバイオロジー

掛谷 秀昭, 野中 元裕, 倉永 健史

(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))

研究室URL: <http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/sc-molsci/>

概要



異なる微生物の複合培養

植物成分の革新的代謝改善

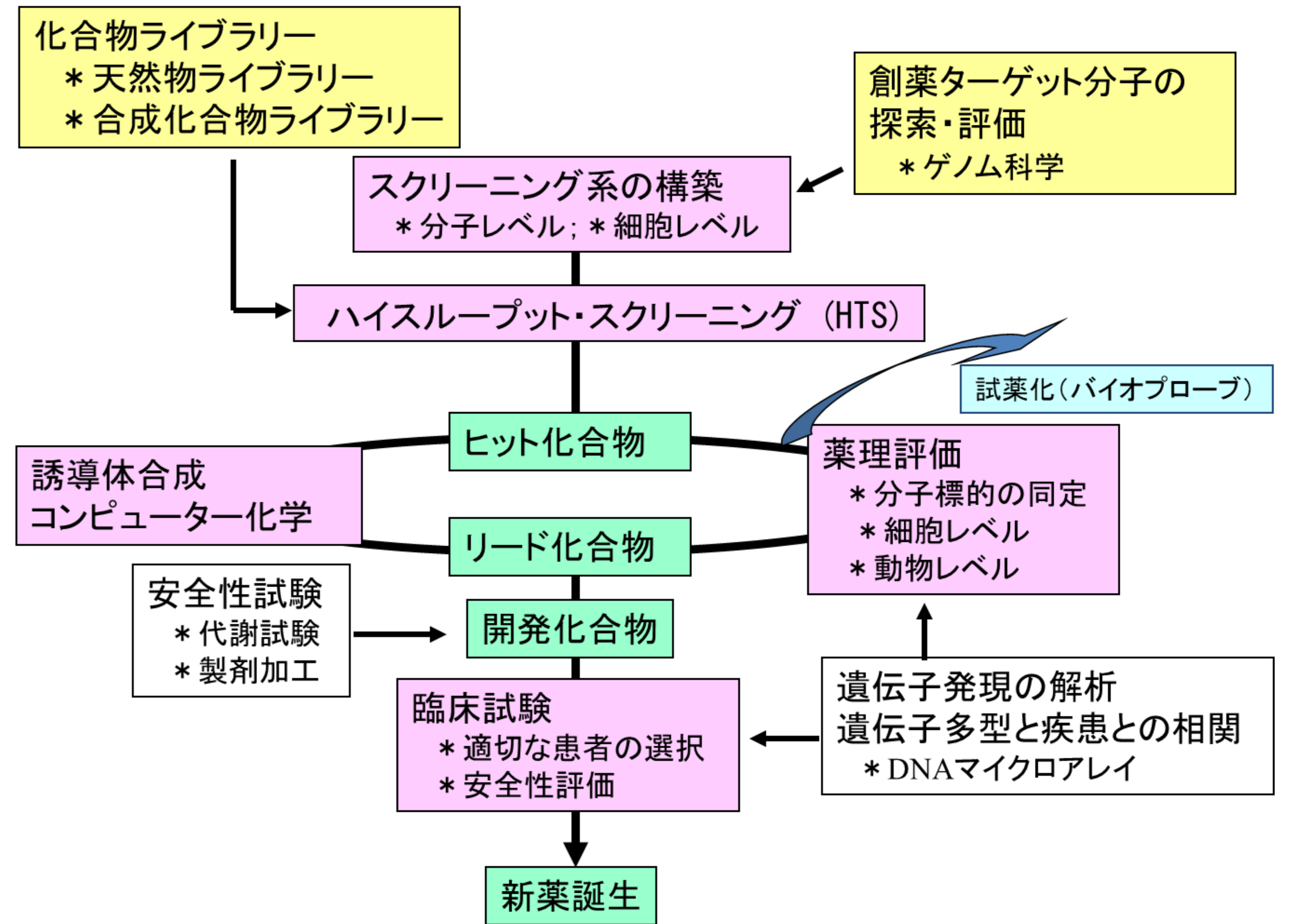
新規抗真菌剤 (5aTHQs)

新規抗がん剤 (CMG)

自然界に存在する微生物や植物が作り出す化学コミュニケーション分子の発見と機能解析を通じて、抗真菌剤や抗がん剤など人類に役立つオリジナリティーの高い薬づくりに挑戦しています。

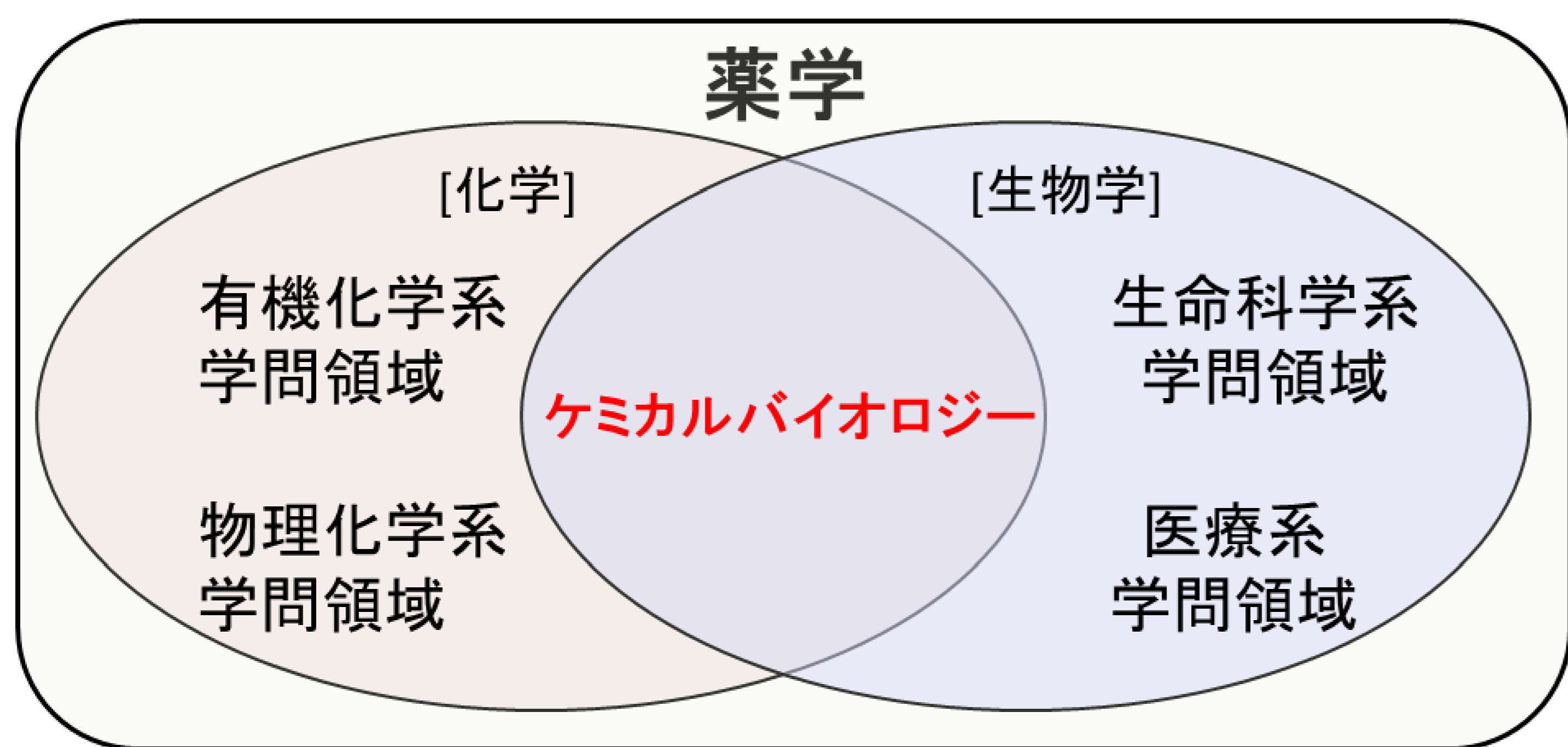
本発表では、微生物の複合培養法による抗真菌剤の開発研究や植物成分の革新的代謝改善による抗がん剤の開発研究などを紹介します。

探索研究 (スクリーニング) から新薬誕生まで



ヒット化合物の発見後、開発化合物の決定から臨床試験を経て新薬誕生まで約10~15年程度の歳月が必要と考えられている。

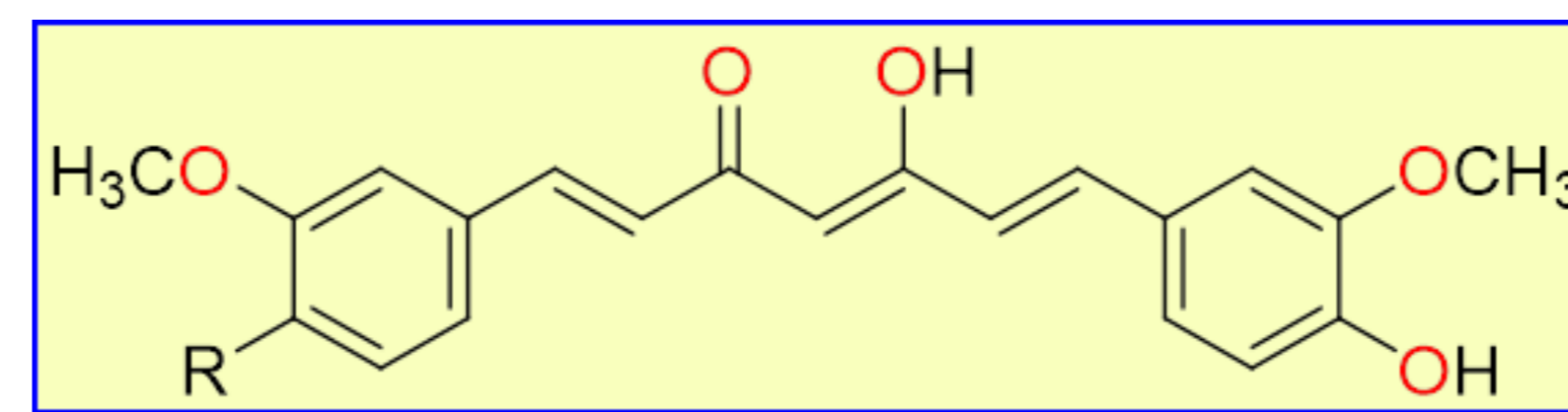
ケミカルバイオロジーとは?



安全性の高い水溶性プロドラッグ型クルクミンCMGの開発研究



ショウガ科ウコン



【背景】

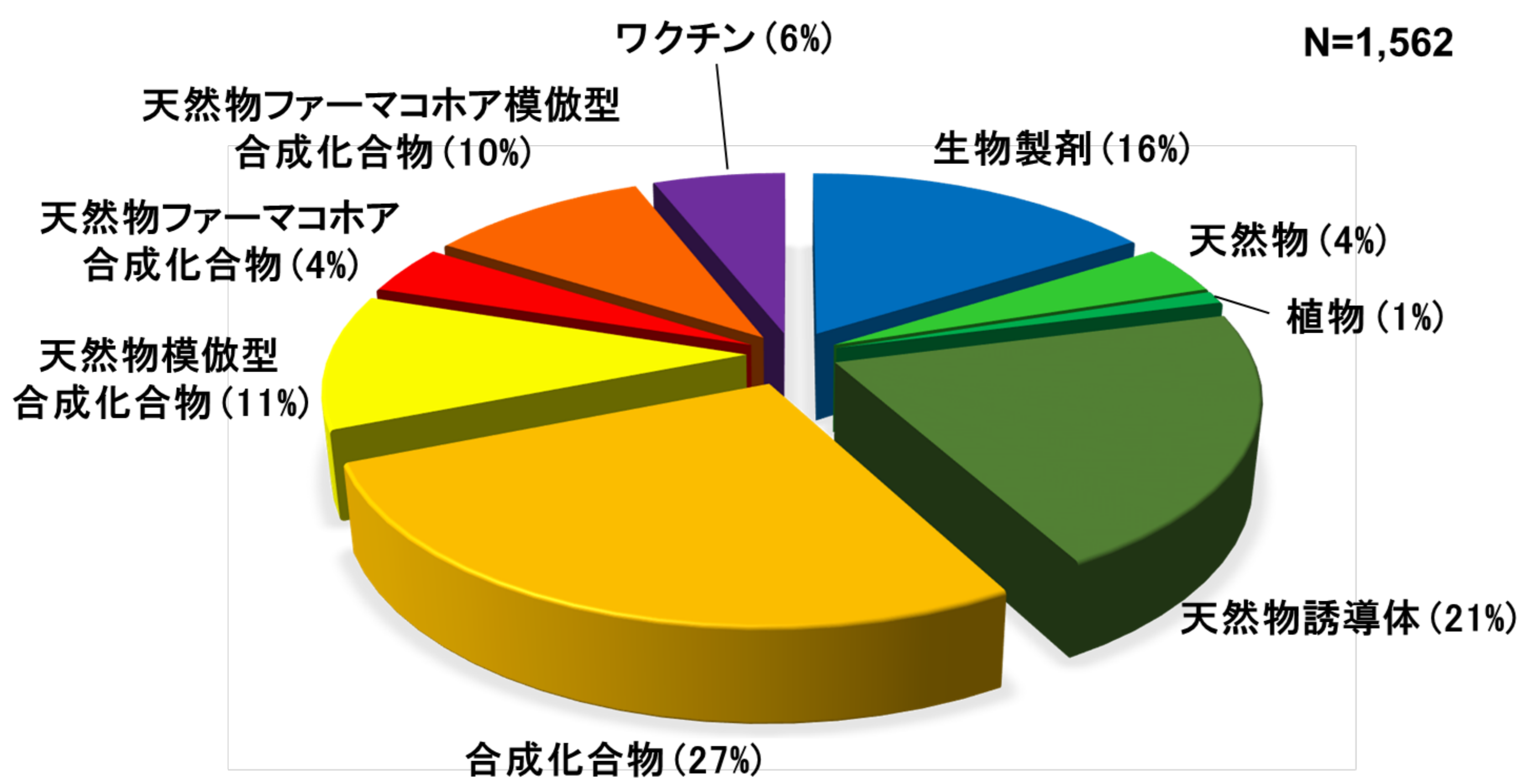
・人類は、有史以来、「薬食同源・医食同源」の考えと経験則に基づき、様々な疾病の予防・治療に食を利用してきた。ショウガ科ウコンはその代表的な食の1つであり、かつ漢方にも利用されている。

・クルクミンはウコンに含まれ、抗腫瘍作用、抗炎症作用、抗酸化作用など種々の薬理活性が報告されているが、バイオアベイラビリティの欠点为主要因で、未だ臨床応用に至っていない。

【克服すべき課題】

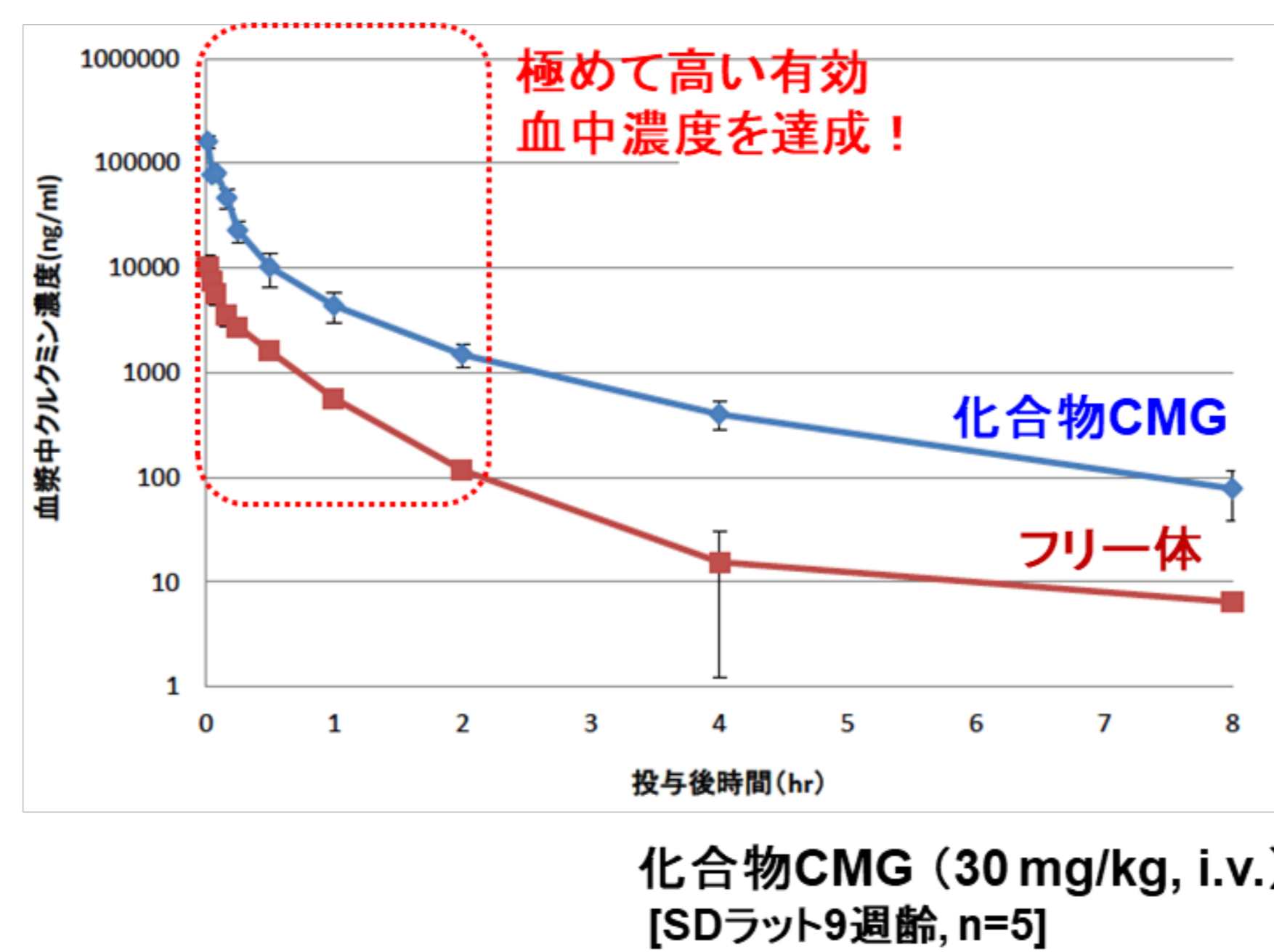
いかにクルクミンフリー体の血中濃度を有効濃度域に到達させるか

医薬品の起源 (1991年~2014年)



Ref.) Newman, D.J., Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* 79, 629 (2016)

(A) 血中濃度曲線



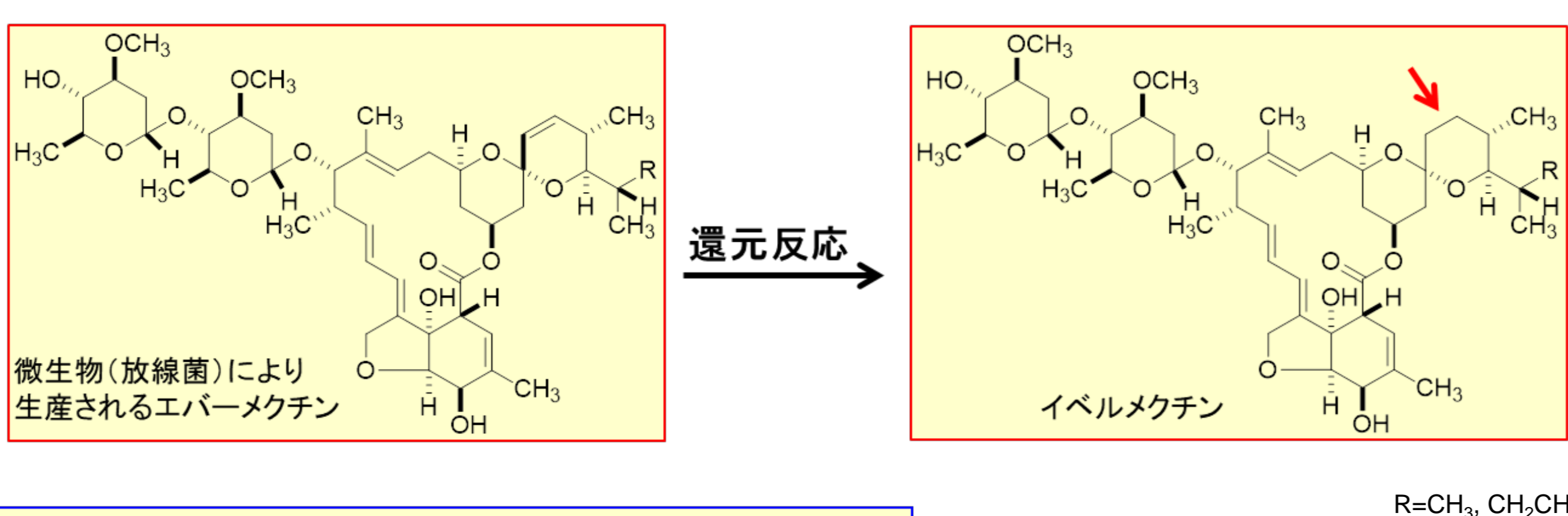
ウコン成分ががん抑制... 京大チーム マウス実験で...

2017.7.27 読売新聞(夕刊・10面)

ノーベル生理学・医学賞 (2015年)

・線虫による感染症に対する治療法の発見

大村智博士(日本) ウィリアム・キャンベル博士(米)

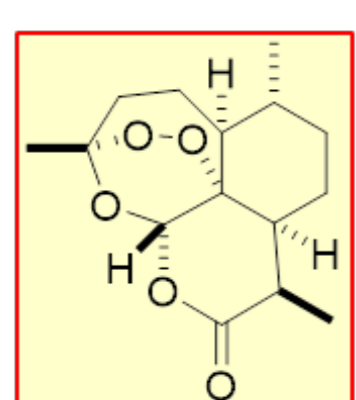


還元反応

R=CH₃, CH₂CH₃

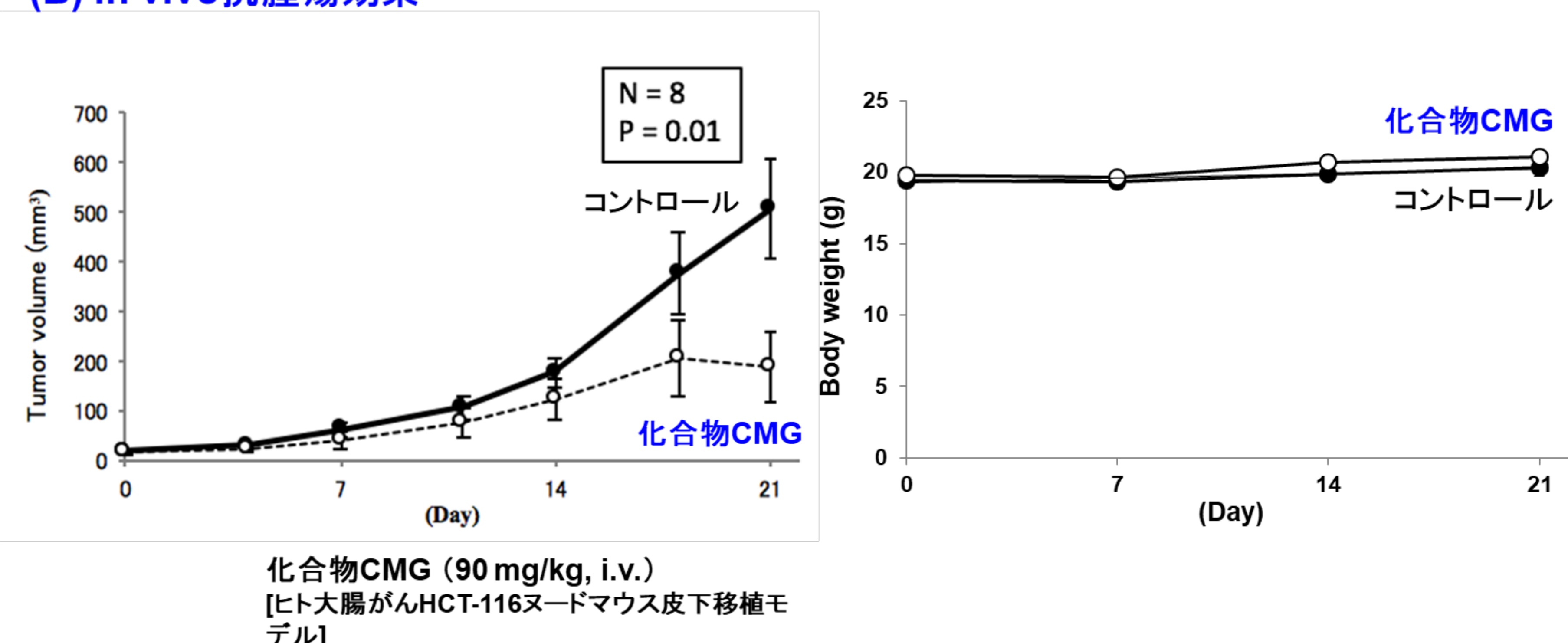
・マラリアに対する新規治療法の発見

トウ・ヨウヨウ博士(中国)



ヨモギ族・オウコウに含まれるアルテシニン

(B) in vivo抗腫瘍効果



参考: 1945年ノーベル生理学・医学賞 アレキサンダー・フレミング博士(英)ら 「ペニシリンの発見、およびその種々の感染症に対する治療効果」

1952年ノーベル生理学・医学賞 セルマン・ワクスマン博士(米) 「結核に有効な最初の抗生物質ストレプトマイシンの発見」

Ozawa, H. et al. *Biol. Pharm. Bull.* 40, 1515 (2017). 共同研究者: 金井雅史(京大院医), 橋セラバイオファーマ

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」(2017-2021)
領域代表: 掛谷秀昭 (京大院薬・教授)

・化学コミュニケーションとは?

一生物間・細胞間などにおける
生物活性リガンド* (化学コミュニケーション分子) を介したシグナル伝達—

微生物-植物 (マツタケ)
微生物-微生物 (腸内細菌叢)
微生物-動物 (共生)
細胞-細胞 (がん)

*生物活性リガンドとは、天然物リガンド・合成リガンドの総称

・本領域の目的

化学、理学、工学、情報科学などの理工系領域を中核とし、生命科学へリンクさせ、世界に先駆けて、自然環境の多様な生物種における化学コミュニケーションの解明と制御を主体とした「分子社会学」を創成し、医療・農業・食糧分野への貢献を目指す。

分子社会学
化学コミュニケーションの統合的理解
バイオインフォマティクス
プラットフォームの構築
生態学
ケミカルバイオロジー
生化学・細胞生物学・分子生物学
有機化学 (天然物化学・有機合成化学)

微生物間化学コミュニケーションの理解と有用生物活性リガンドの開発

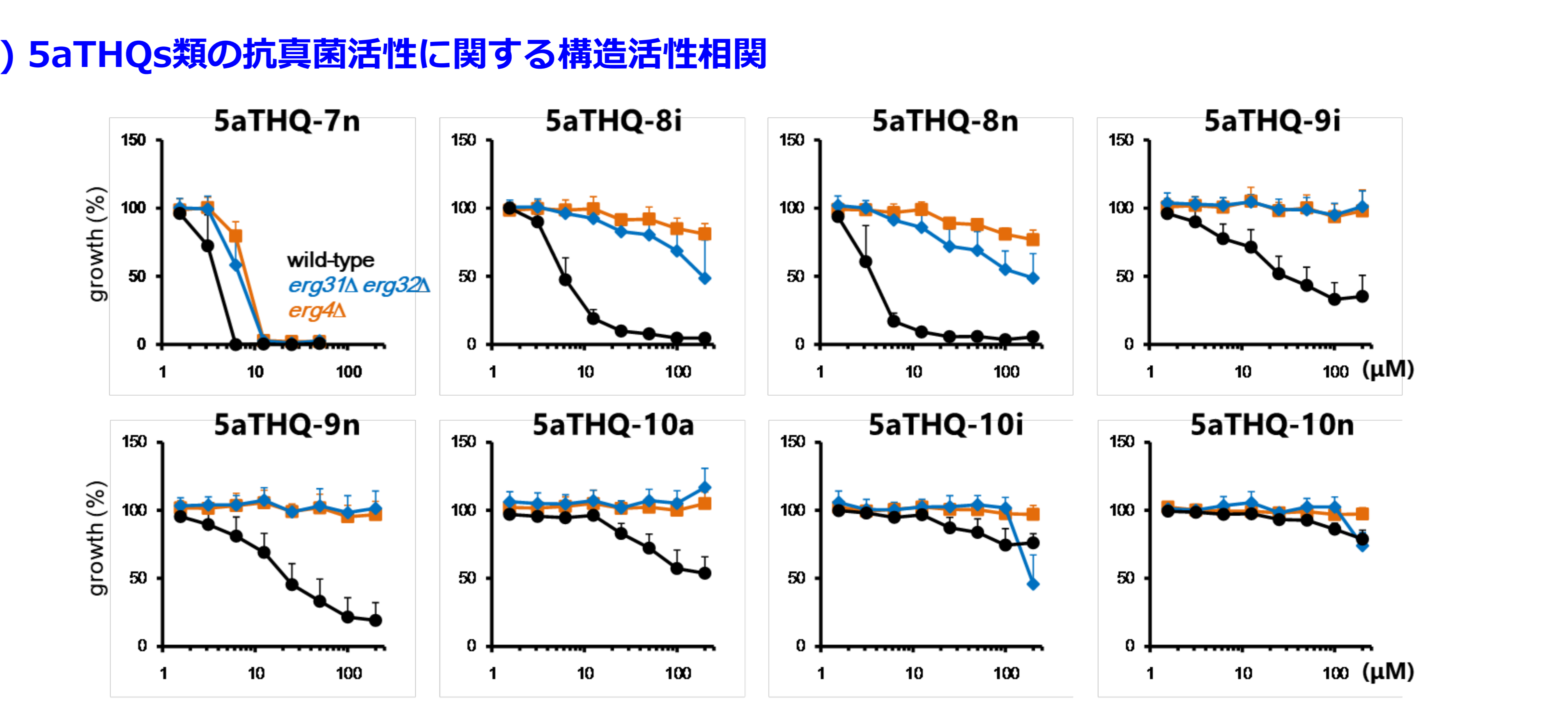
(A) 微生物の複合培養法による新規生物活性物質の創製

Tsukamurella sp. TP-B0596 *Streptomyces* sp. HEK616

streptoaminal-9i
streptoaminal-8n
streptoaminal-9n

streptoaminals with antimicrobial activities

5aTHQs, membrane-targeting antifungals



(B) 5aTHQs類及びstreptoaminals類の複合培養法による生産

Streptomyces sp. HEK616 & *Tsukamurella* sp. TP-0596

mycelium / supernatant extraction with CHCl₃ / MeOH (1:1)

n-hexane / 90% MeOH

5aTHQs (m/z 260 ± 14n, n = 0-2)
streptoaminals (m/z 298 ± 14n, n = 0-2)

MS
LC-MS

1) Sugiyama, R. et al. *Org. Lett.* 17, 1918 (2015).
2) Sugiyama, R. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 55, 10278 (2016).
3) Ozaki, T. et al. in prep.

共同研究者: 尾仲宏康 (東大院・農生科)

(D) Streptoaminal-9nの生物活性

抗真菌活性

streptoaminal-9n

抗菌活性 (disk-diffusion assay)

streptoaminal-9n (30 µg)	
<i>Escherichia coli</i>	10 mm
<i>Staphylococcus aureus</i>	10 mm
<i>Bacillus subtilis</i>	12 mm

(E) エルゴステロールの生合成機構

squalene → lanosterol → fecosterol → ergosterol

Erg 2 (C-8 isomerase)
Egr31/32 (C-5 desaturase)
Erg 5 (C-22 desaturase)
Erg 4 (C-24(28) reductase)

分裂酵母: *Schizosaccharomyces pombe* (S. Pombe)

近年、国内外において、抗菌剤に対する耐性菌の出現と蔓延が問題となりつつあり、抗生物質の開発の遅れが極めて深刻な問題となっており、新しい抗生物質の開発推進は喫緊の課題である。このような背景のもと、我々は、エルゴステロール生合成経路に変異を持つ分裂酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) などを利用して、生体膜シグナル制御物質・抗真菌剤などの探索研究を展開し、8-deoxyheronamide C類 (海洋由来の放線菌 *Streptomyces* sp. が産生) や 5aTHQ (5-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline) 類及びstreptoaminal類 (*Streptomyces nigrescens* HEK616と *Tsukamurella pulmonis* TP-B0596の複合培養) などを見出している。2つの異なる微生物の複合培養法は、クリプティック遺伝子を活用した物質生産を可能にし、天然物創薬を促進する可能性を秘めており、今後の発展が期待されている。

生体膜シグナル制御物質: セオネラミド類及びヘロナミド類

theoneramide A (カイメン由来)
1,3-β-glucan
degradation
Rho1, Bgs1, Css1, S. pombe

“raft” domain

1) Nishimura, S. et al. *Nat. Chem. Biol.* 6, 519 (2010).
2) Sugiyama, R. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 136, 5209 (2014).
3) Kuranaga, T. et al. in prep.

創薬ケミカルバイオロジー研究を加速するファージディスプレイ戦略

提示ペプチド
ランダムDNA領域
7アミノ酸 = 21塩基
DNA sequencer

増殖
T7ファージライブラリー
結合
感染
3~4 rounds
洗浄

大腸菌液

薬剤に結合するペプチド配列の決定
BLAST検索による受容体タンパク質の推定

... GIFLLWQR*KLAA ...

1) Nonaka, M. et al. in prep.
共同研究者: 福田道子 (AIST)