

塚本 佐知子 (Sachiko TSUKAMOTO)

熊本大学大学院医学薬学研究部 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University)

私たちは、「創薬を指向した天然薬物学研究」として、「天然資源由来の生物活性物質の単離、構造決定、および作用機構解明に関する研究」と「海洋由来の真菌から単離したアルカロイドの生合成機構に関する研究」に焦点を当て、天然資源として主に、日本近海やインドネシア海域で採集した海洋無脊椎生物やそれらの生物から単離した真菌を用いて研究を行っている。私たちは、様々な生物活性試験を行って生物活性物質を探索しているが、その中でも特に、ユビキチン-プロテアソームシステム (UPS) に対する阻害物質の探索を重点的に行っている。

1. ユビキチン-プロテアソームシステム (UPS) に対する阻害物質に関する研究

プロテアソームは、生体内において選択的タンパク質分解を司る分解装置であり、分解されるべきタンパク質が E1/E2/E3 酵素系の働きによってポリユビキチン化された後に、そのタンパク質を分解する。2003 年に、プロテアソーム阻害物質 Velcade が多発性骨髄腫の治療薬として認可されたが、それ以前から、私たちは、UPS 全体が、がん治療薬の新規標的になると考え、創薬研究を進めてきた。そして、当研究室において、UPS に対する阻害物質を探索するための様々なアッセイ系を立ち上げてスクリーニングを行い、各種阻害物質の単離と構造決定を行ってきた。また、化合物の作用機構解明に向けた研究も展開している。これまでに私たちが単離した代表的な UPS 阻害物質は、himeic acid A (E1 酵素阻害物質)、leucettamol A (E2 酵素の Ubc13 に対する拮抗物質)、(-)-hexylitaconic acid (E3 酵素の Mdm2 に対する拮抗物質)、secomycalolide A や agosterol C (プロテアソーム阻害物質) などである。UPS 阻害物質については、プロテアソーム阻害剤が新規がん治療薬として注目されているだけでなく、p53 の作用を増強し、その結果としてがん抑制効果を示す化合物が注目され、その探索が世界中で行われている。私たちは、UPS に対して特異的でかつ活性の強い阻害物質を探索する創薬研究をさらに進めたいと考えている。

2. アルカロイドの生合成機構に関する研究

能登半島で採集したイガイから単離した *Aspergillus* 属真菌の培養液から新規インドールアルカロイドを得たので、採集地である能登半島に因んで「ノトアミド」と命名した。ノトアミド類は共通のユニットを含み、構造上の多様性を示すことから、その生合成経路に興味を持ち、生合成研究を開始した。その後、米国の研究者によって、近縁の *Aspergillus* 属真菌からノトアミドの光学異性体が単離された。現在、日米で合わせて光学的に純粋な 3 組の光学異性体が発見されている。それぞれの菌において、完全にエナンチオ選択的な Diels-Alderase が光学異性体の生合成に関与すると考えられる。これまでに、近縁の菌から分子内 Diels-Alder 反応により生成したと考えられる光学異性体の単離は全く報告されていないことから、ノトアミド類縁化合物の生合成経路を解明し、天然物の光学異性体の生合成に関する謎に迫りたいと考えている。