

上杉 志成 (Motonari UESUGI)

京都大学物質-細胞統合システム拠点/化学研究所

(Institute for Integrated Cell-Material Sciences and Institute for Chemical Research, Kyoto University)

人間の歴史の中で、生理活性小分子化合物は、さまざまな形で用いられてきました。その利用法を大きく分ければ三つあります。医薬品、農薬、基礎生物学研究のツールです。私たちの研究室が焦点を当てているのは、細胞を操るツールとしての化合物です。人間の細胞の基本的性質を変える合成化合物を見つけるもしくは設計し、化学合成し、それらを道具として用いることで細胞を操作・解析しています。例えば、転写を制御するレンチノロール(1-3)、小分子転写因子(4, 5)、細胞内シグナルを変調するクロメセプチン(6, 7)、脂肪合成を元から絶つファトスタチンなどの発見・デザイン・利用(7, 8)を行ってきました。細胞の仕組みは非常に複雑ですが、有機化合物をツールとして用いることで、新たな切り口で細胞を研究することができます。

小分子化合物を細胞研究に利用ために重要なのは、分子標的の同定です。ところが、小分子化合物の細胞内標的を決定するのは通常困難を極めます。私たちの研究室では、既知薬物ライブラリーを用いた逆化学遺伝学的手法(9)や標的タンパク質の生化学的精製を効率化する「釣竿法」(10, 11)を開発してきました。この方法によって、抗炎症剤インドメタシンの第2の標的タンパク質(10)や、海洋天然物オーリライドの標的タンパク質(12)を同定しました。

今回の講演では、これまでの化合物ツール研究を短くまとめ、現行の研究も紹介します。最近の研究では、生理活性化合物の利用法として第4の道を追究します。その第4の道とは細胞治療を助ける小分子化合物です。これらの化合物自身は医薬品そのものではありません。細胞治療では細胞が疾病を治癒します。しかし、ヒト細胞の基本的な性質を操る化合物ツールの中には、細胞治療を効率化するものがあるかもしれません。具体的には、細胞接着を操る「アドヘサミン」(13)とそれをもとにした「小分子フィブロネクチン」を中心に紹介し、小分子化合物の細胞治療へのインパクトを議論します。

小分子医薬の世界と細胞治療を含むバイオ医薬の世界は相反する分野として考えられがちですが、化合物をバイオ医薬の分野にも活用することができればと考えています。

1. S. Asada *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A* **99**, 12747-52 (2002).
2. S. Asada, Y. Choi, M. Uesugi, *J Am Chem Soc* **125**, 4992-3 (2003).
3. H. Shimogawa *et al.*, *J Am Chem Soc* **126**, 3461-71 (2004).
4. Y. Kwon *et al.*, *J Am Chem Soc* **126**, 15940-1 (2004).
5. D. Jung *et al.*, *J Am Chem Soc* **131**, 4774-82 (2009).
6. Y. Choi *et al.*, *Chem Biol* **13**, 241-9 (2006).
7. Y. Choi, Y. Kawazoe, K. Murakami, H. Misawa, M. Uesugi, *J Biol Chem* **278**, 7320-4 (2003).
8. S. Kamisuki *et al.*, *Chem Biol* **16**, 882-92 (2009).
9. Y. Kawazoe, S. Tanaka, M. Uesugi, *Chem Biol* **11**, 907-13 (2004).
10. S. Sato *et al.*, *J Am Chem Soc* **129**, 873-80 (2007).
11. S. Sato, A. Murata, T. Shirakawa, M. Uesugi, *Chem Biol* [review] **17**, 616-23 (2010).
12. S. Sato *et al.*, *Chem Biol* in press (2010).
13. S. Yamazoe, H. Shimogawa, S. Sato, J. D. Esko, M. Uesugi, *Chem Biol* **16**, 773-82 (2009).