

AL08 活性天然物の標的分子解析による新規薬剤標的の探索 Exploring New Drug Targets through the Identification of Target Molecules of Bioactive Natural Products

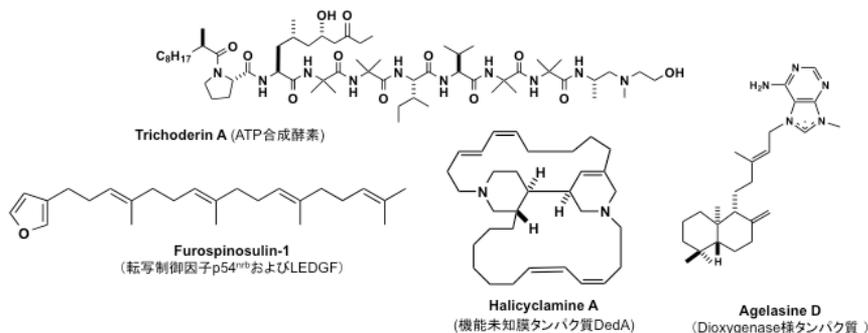
荒井 雅吉 (Masayoshi ARAI)

大阪大学大学院薬学研究科 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University)

多彩な化学構造と生物活性を有する活性天然物は、生体や病原微生物内に存在する様々なタンパク質に対して選択的に結合するものが多く、新規医薬シーズとしての利用だけでなく、その結合タンパク質を明らかにすることにより新規薬剤標的の開拓が可能である。また、新規薬剤標的の創出が望まれている現在、活性天然物の標的分子（結合タンパク質）解析による新たな薬剤標的探索の重要性は極めて高い。演者らはこれまで、動物細胞や病原微生物（*Mycobacterium*属細菌）が実際の病巣で示す特殊な表現型変化を*in vitro*で再現し、これを活性天然物探索のための評価系に応用した探索研究を進めてきた。また、見出した活性天然物を医薬シーズとする創薬研究とともに、見出した化合物から合成化学的に調製したプローブ分子を用いるプルダウン法、ゲノムDNAライブラリー形質転換微生物、遺伝子変動や遺伝子変異解析などを利用する標的分子の解析手法を活用して、活性天然物の標的分子を明らかにしている。

例えば、がんの病態の悪化に大きく寄与している腫瘍内の低酸素環境に適応したがん細胞選択的に増殖阻害活性を示す海綿由来のフラノセスタテルペン **furospinosulin-1** の標的分子解析では、遺伝子変動解析により **furospinosulin-1** が作用するシグナル伝達経路を明らかにし、この情報を基に標的分子の解析を進めた。そして最終的に、**furospinosulin-1** のプローブ分子を使用する結合実験により、**furospinosulin-1** が、これまでがん細胞の低酸素適応に関与することが全く報告されていない2つの転写制御因子（p54^{nrh} およびLEDGF）に結合することを明らかにした。さらに、これら標的分子をノックダウンしたがん細胞は、**furospinosulin-1** で処理した細胞と同様、低酸素培養条件選択的な増殖阻害を受けることも確認された。また、演者らは、プローブ分子の合成を必要とせず、簡便に *Mycobacterium* 属細菌に有効な抗菌物質の標的分子を明らかにする手法として、*M. bovis* BCGゲノムをランダムに高発現する *M. smegmatis* 形質転換株ライブラリーを構築し、抗菌物質に対して耐性を示す形質転換株の取得と耐性を付与する遺伝子の解析を行うことにより標的分子を同定する方法を確立した。そして、感染部位の環境刺激で非分裂状態となり、既存の抗菌剤に対して抵抗性を示す潜在性結核菌にも有効な抗菌物質として見出した、海綿由来の大環状アルカロイド **halicyclamine A**（標的分子：機能未知膜タンパク質DedA）、海洋性 *Trichoderma* 属真菌由来の新規アミノリポペプチド **trichoderin A**（ATP合成酵素）、海綿由来のジテルペンアルカロイド **agelasine D**（Dioxygenase様タンパク質）などの標的分子

を明らかにすることに成功した。本講演では、このように進めてきた、活性天然物の標的分子解析による新規薬剤標的の探索研究の詳細と成果を紹介する。



本研究を遂行するにあたり、ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました大阪大学薬学研究科 小林資正教授に衷心から厚く御礼を申し上げます。また、本研究に際しご協力下さいました諸先生、大学院生および学生諸氏の皆様に深謝致します。