

**JSPS ケミカルバイオロジー専門委員会
「日本におけるケミカルバイオロジー新展開」**

(平成25年8月5日:ホテル京阪京都)
(発表資料・抜粋/追記H26.7.31)



アカデミアにおける 天然物創薬ケミカルバイオロジー

京都大学大学院 薬学研究科
医薬創成情報科学専攻・専攻長
システムケモセラピー(制御分子学)分野・教授
掛谷 秀昭

次世代を担う創薬科学教育拠点の形成

薬学研究科 新規独立専攻の設置 医薬創成情報科学専攻

産学連携
社会・地域連携

難治性疾患治療
アルツハイマー病
エイズ
がん
新興・再興感染症

博士課程教育リーディングプログラム
「充実した健康長寿社会を築く総合医療開発
リーダー育成プログラム」(H24~)
(医・工・薬 連携PJ, 産学連携PJ)

ケミカルゲノミクス ファーマコインフォマティクス
ポストゲノムの新しい大学院薬学教育
システムバイオロジー システムケモセラピー

生命科学
研究科

工学部
工学研究科

Small Molecules-Initiated Chemical Biology

薬学研究科

化学研究所

生命薬科学専攻

医療薬科学専攻

理学部
理学研究科

医学部
医学研究科

ゲノム・バイオインフォマティクスを基盤とした創薬研究・教育の推進

21世紀COEプログラム
「ゲノム科学の知的情報基盤・研究
拠点形成」

魅力ある大学院教育イニシアティブ
「生命・化学情報に基づく融合創薬
研究者養成」

研究課題 (京大院薬・掛谷研究室)

3グループ制: ケミカルバイオロジーG, 天然物化学G, メディシナルケミストリーG,

- 1. 創薬リード化合物の開拓を指向した新規生理活性物質の天然物化学**
幅広い医薬資源(微生物代謝産物, 生薬・薬用植物成分, 機能性食品, 海洋天然物, 合成化合物)を探索源として、多因子疾患の予防・治療薬に関連する特異な活性を有する生理活性小分子をスクリーニングし、創薬リード化合物の開拓研究等を行う(ものとり研究)。(Wet & Dry screening)
- 2. 有用物質生産・創薬のための遺伝子工学的創製研究**
特異な化学構造、生理活性を示す天然有機化合物の生合成研究を行い、二次代謝酵素群を利用してコンビナトリアル生合成研究を行う(ものづくり研究)。生合成工学研究に有用な分子プローブ(ADメイン特異的分子プローブ等)を開発する。
- 3. 多元的薬療法システムの確立のための先端的ケミカルバイオロジー研究**
多因子疾患(癌、心疾患、感染症、糖尿病、神経変性疾患、自己免疫疾患、等)に対する次世代薬療法の開発を指向した先端的ケミカルバイオロジー研究・メディシナルケミストリー(ものづくり研究)を行う。
- 4. ケモインフォマティクス、バイオインフォマティクスを活用したシステムケモセラピー研究**
パスウェイ解析等を利用し、有機化学を基盤とした小分子リガンド-受容体の迅速同定システム(プラットフォーム)の開発研究等を行い、システムケモセラピーの基盤研究を行う。

8月5日は何の日？



発酵の日

長野県長野市に本社を置き、「お味噌は、からだと生きていく」をコーポレート・アイデンティティとする日本を代表する味噌を主体とする食品メーカーのマルコメ株式会社が制定。日本の古くからの食文化である味噌、醤油などの発酵させた食べ物の良さをさらに広めるのが目的。日付は8と5で「発酵」と読む語呂合わせから。
((社)日本記念日協会HPより引用)

ケミカルバイオロジー研究における 新規生物活性小分子化合物の重要性

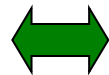
ケミカルバイオロジー研究

遺伝学

変異



遺伝子

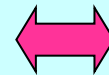


化学遺伝学

小分子化合物
(バイオプローブ)



蛋白質/
遺伝子 etc.



表現型

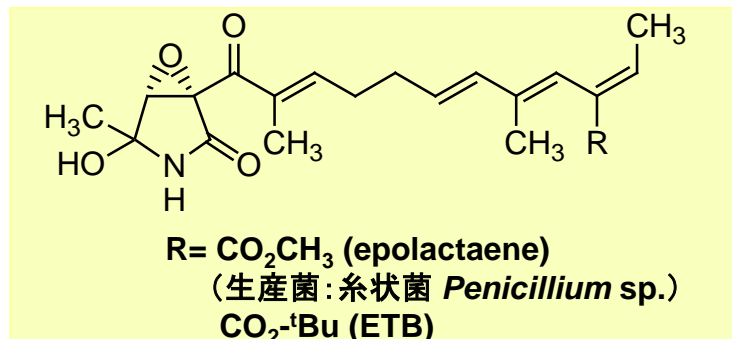
- ★創薬シーズとしての新規小分子化合物の開発
- ★創薬標的としての蛋白質・遺伝子・生体内分子の同定・解析
- ★研究方法論の確立

ケミカルバイオロジー研究により明らかになった 天然有機化合物の標的分子 (抜粋)

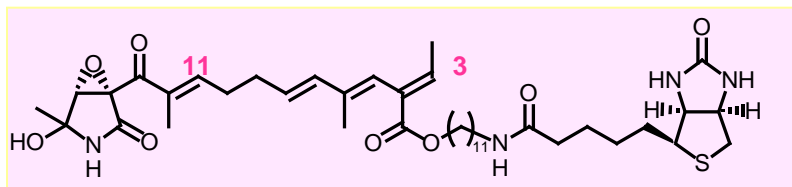
化合物	標的	備考
Brefeldin A	ARF1-GAP	ER-Golgi 蛋白質輸送阻害
Cyclosporine	Cyclophilin=>Calcineurin	免疫抑制
FK506 (Tacrolimus)	FKBP => Calcineurin	免疫抑制
Fumagillin/Ovalicin	MetAP2	血管新生抑制
Geldanamycin	HSP90	制がん
Lactacystin	20S Proteasome	蛋白質分解阻害
Leptomycin	CRM1/exportin 1	核外輸送阻害
Radicicol	HSP90, ACL	制がん
Rapamycin	FKBP => FRAP/TOR	免疫抑制
Theonellamides	3 β -hydroxy sterol	抗真菌
Trapoxin	HDAC	転写制御
Trichostatin	HDAC	転写制御
Spliceostatin	SF3b	制癌
Wortmannin	PI-3K	シグナル伝達阻害
Reveromycin	Ile-tRNA synthetase	蛋白質合成阻害
ECH	pro-caspase-8	アポトーシス阻害
Epilactaene/ETB	Hsp60	シャペロン機能阻害
Epoxyquinol B	TAK, RTK	抗炎症, 血管新生抑制

(A) アポトーシス誘導剤ETB & (B)アポトーシス抑制剤ECH

(A) アポトーシス誘導剤ETBの分子シャペロン研究への貢献 a)



構造活性相関研究 ↓ 分子プローブ化



Bio-ETB (biotin-conjugated ETB)

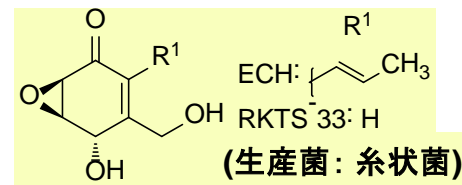
機能的プロテオミクス研究 ↓ シグナルパスウェイ解析



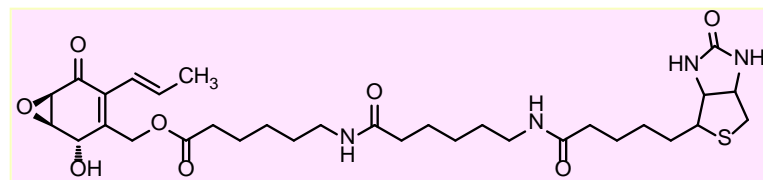
◆がん化学療法の新しい分子標的としてのHsp60

- a) *J. Biol. Chem.*, 275, 8766 (2000);
Bioorg. Med. Chem. Lett., 14, 4425 (2004);
Biochem. J. 387, 835 (2005).
Nat. Chem. Biol. 2, 392 (2006). 他
- b) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13, 3743 (2003);
J. Biol. Chem. 278, 11213 (2003);
J. Immunol. 172, 3428 (2004);
Biosci. Biotechnol. Biochem. 69,1923 (2005). 他

(B) アポトーシス抑制剤ECHの細胞死研究への貢献 b)



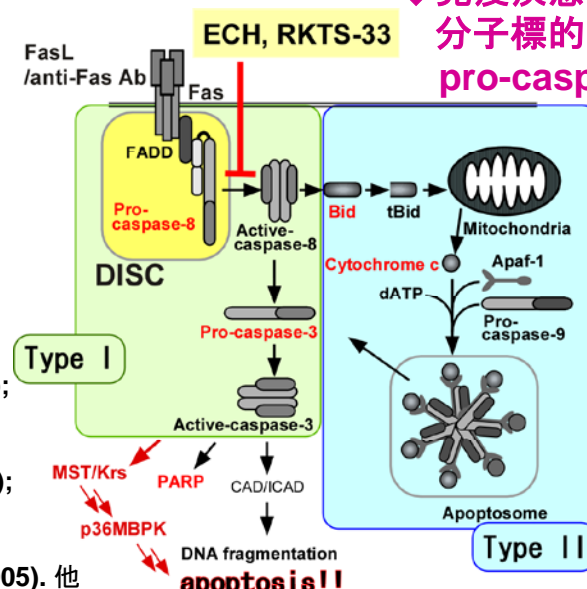
構造活性相関研究 ↓ 分子プローブ化



Bio-ECH (biotin-conjugated ECH)

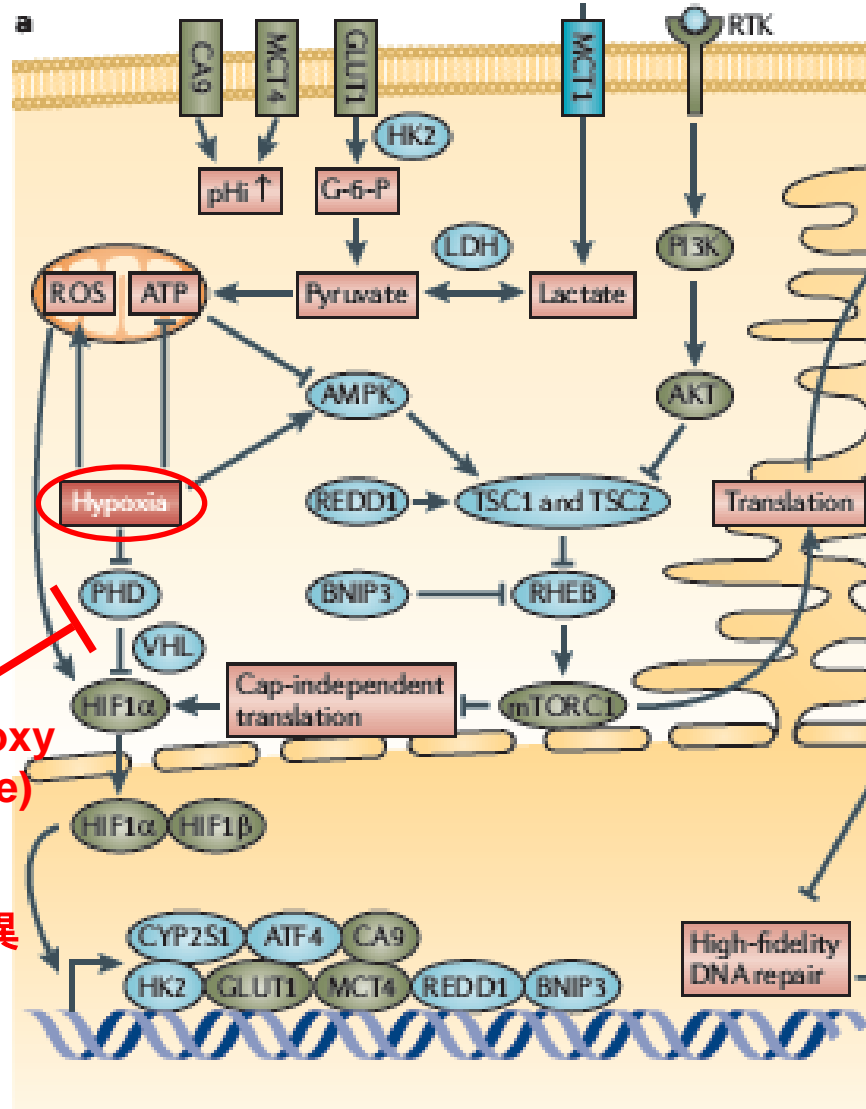
機能的プロテオミクス研究 ↓ シグナルパスウェイ解析

◆免疫疾患等の新しい分子標的としての pro-caspase-8



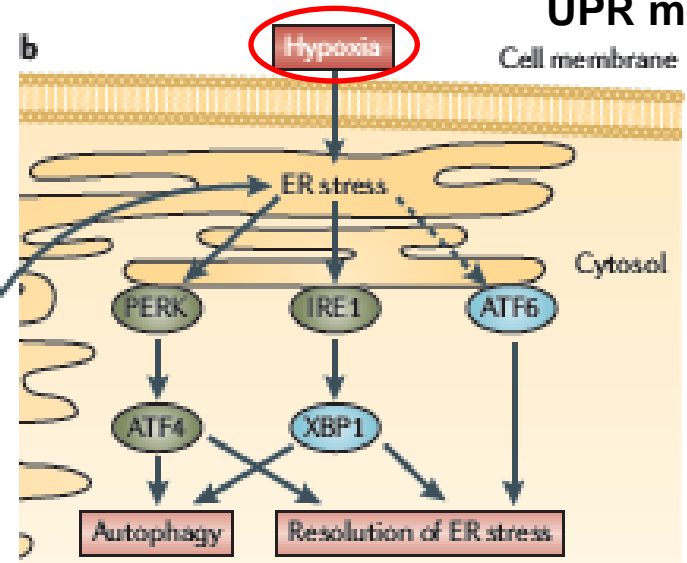
がん化学療法の標的微小環境としての低酸素

HIF-mTOR central metabolism module

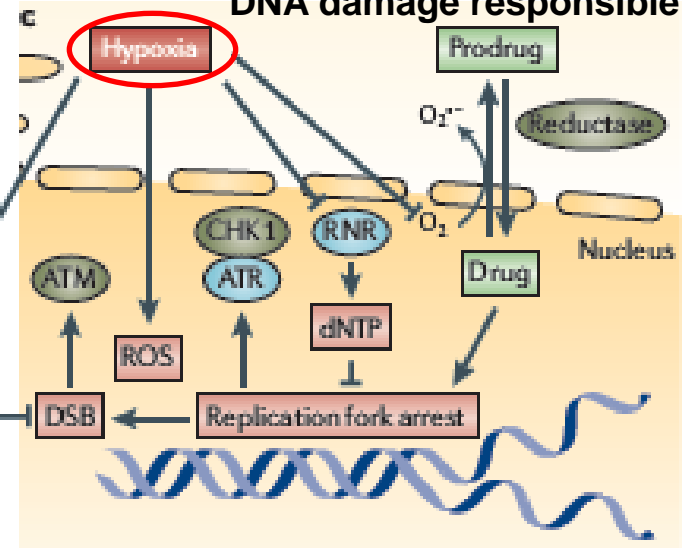


IDH: isocitrate dehydrogenase

UPR module



DNA damage responsible module

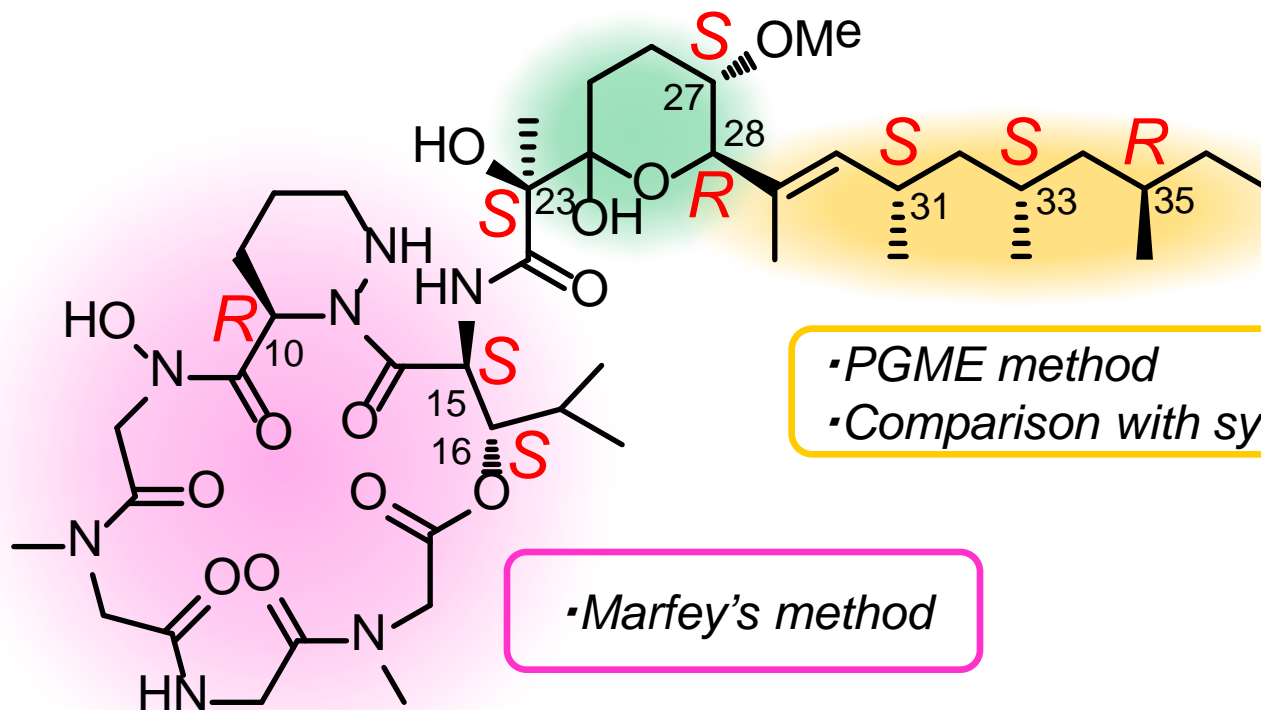


Ref) 1) Wilson, W.R. et al. Nat. Rev. Cancer, 11, 393 (2011).

2) Koivunen, P. et al. Nature, 483, 484 (2012).

低酸素シグナル制御物質 Verucopeptin の再発見 & 絶対立体配置の決定

- *Advanced Mosher's method*
- *NMR analysis of the acetonide derivative*

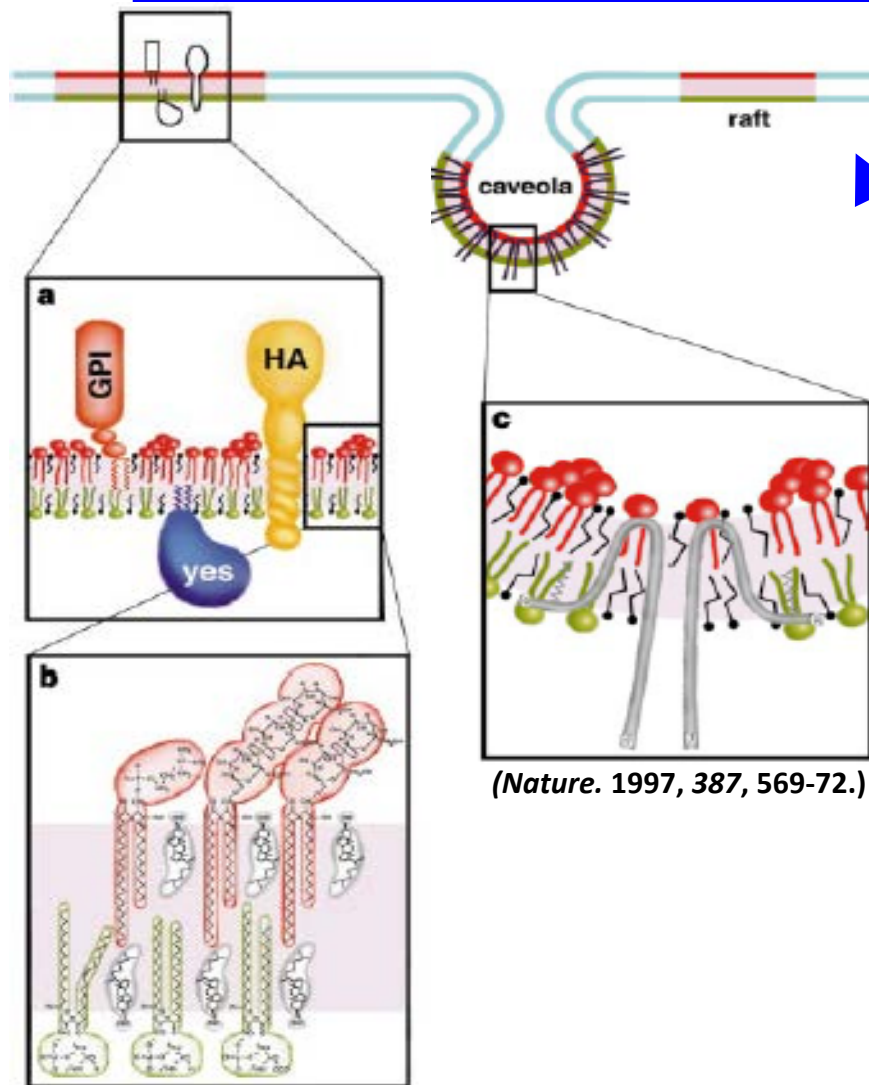


- *PGME method*
- *Comparison with synthetic standard*

• *Marfey's method*

Yoshimura, A., Kishimoto, S., Nishimura, S., Otsuka, S., Sakai, Y., Hattori, A., Takeya, H. Prediction and determination of the stereochemistry of the 1,3,5-trimethyl substituted alkyl chain in verucopeptin, a microbial metabolite. *J. Org. Chem.* in press, 2014.

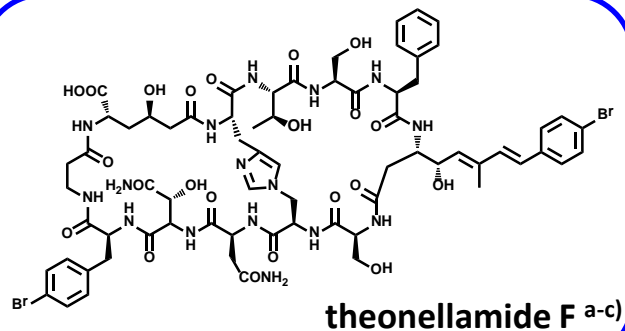
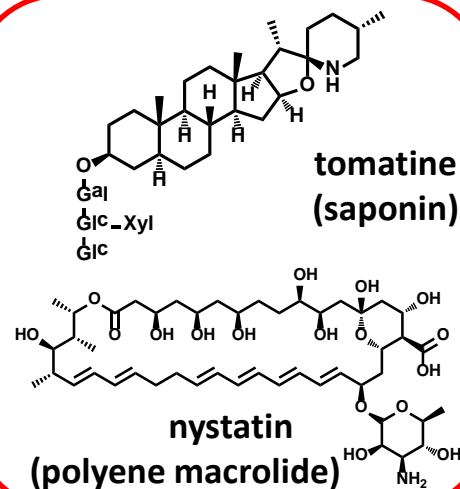
細胞膜シグナル制御物質の開発研究



(Nature. 1997, 387, 569-72.)

GPI : glycosylphosphatidylinositol
HA : haemagglutinin

membrane
damage

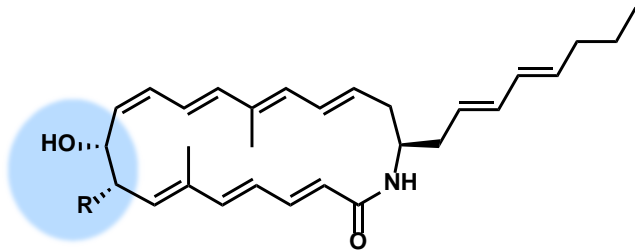


Sterol binder

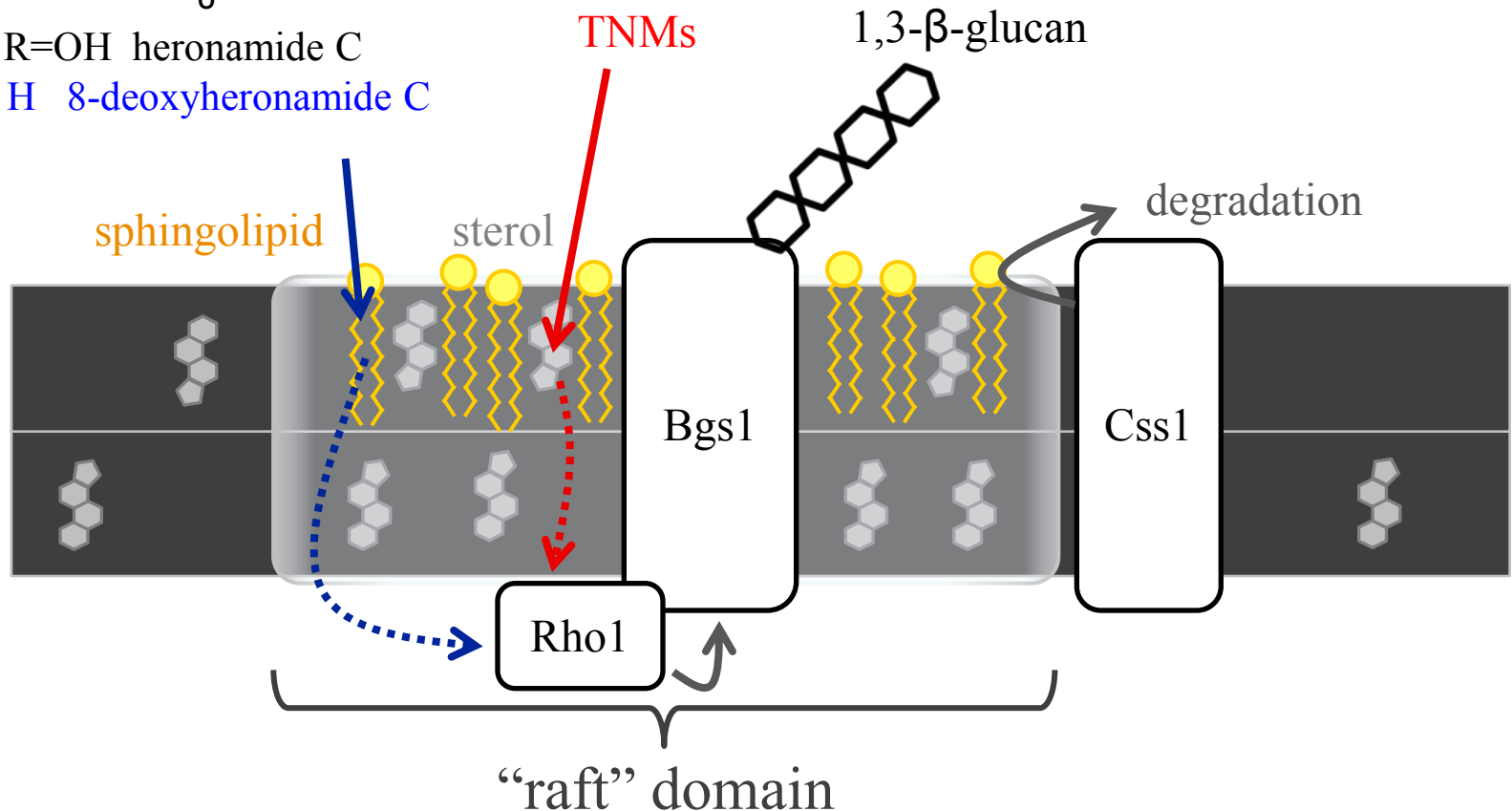
Sterol : 脂質ラフトを構成する主成分
スフィンゴ脂質とともに機能的な細胞膜微小環境を形成

- a) Matsunaga, S. *et al.* J. Am. Chem. Soc. 111, 2582 (1989).
- b) Nishimura, S. *et al.* Nat. Chem. Biol. 6, 519 (2010).
- c) 西村慎一, 掛谷秀昭, 吉田 稔. 化学と生物, 49, 295 (2011).

細胞膜シグナル制御物質：Heronamides

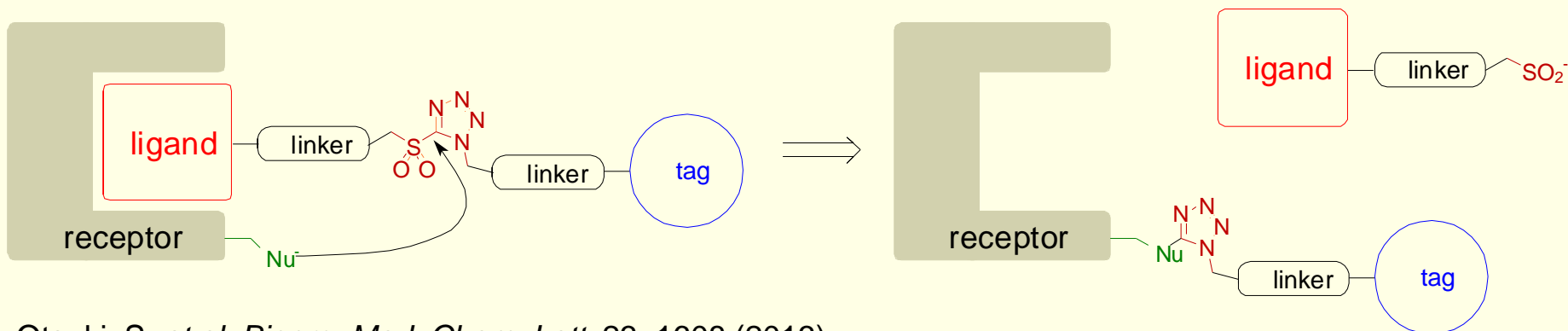


R=OH heronamide C
H 8-deoxyheronamide C

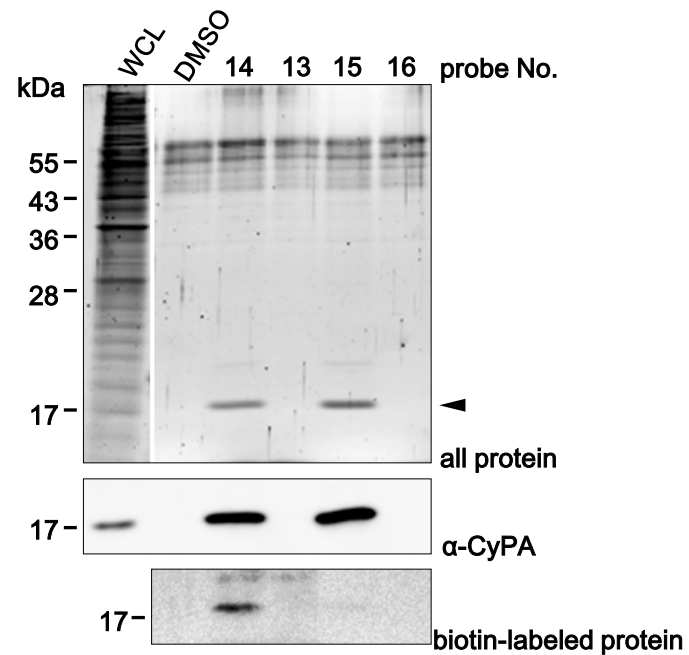
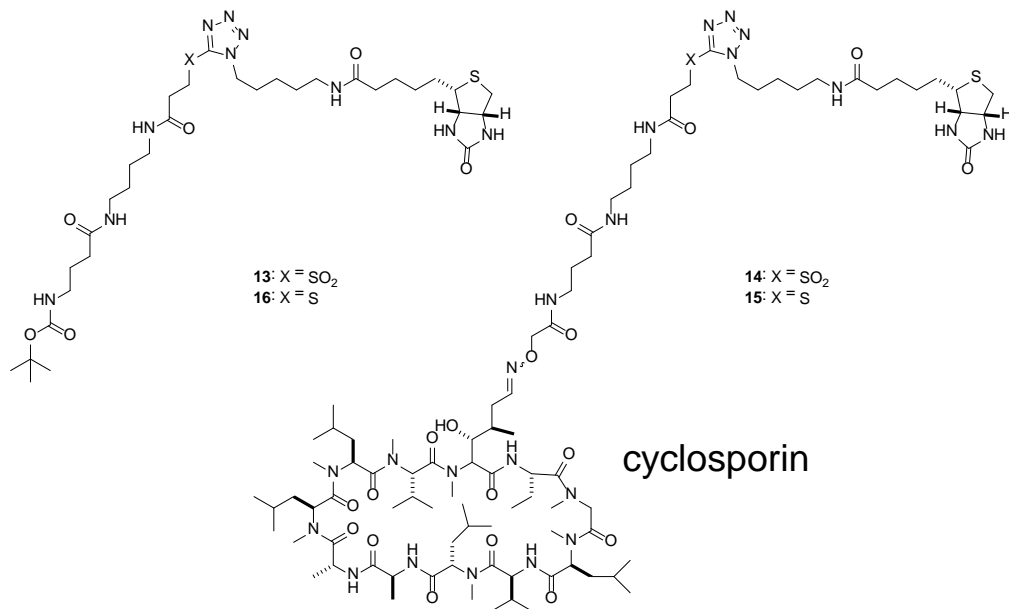


5-SOxTプローブ法による小分子リガンドー結合タンパク質 の新規迅速検出法の開発

— Chemical Tagging of a Drug Target by 5-Sulfonyl Tetrazole —



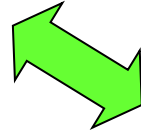
Otsuki, S. *et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23, 1608 (2013).





システムケモセラピー(制御分子学)分野
[京大院薬・掛谷研究室]の全体像

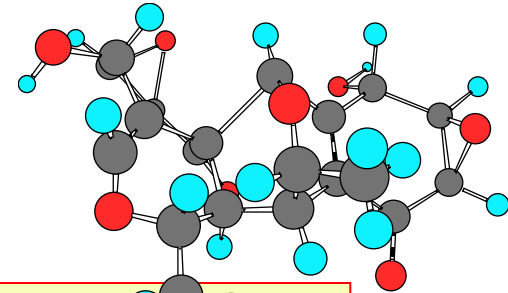
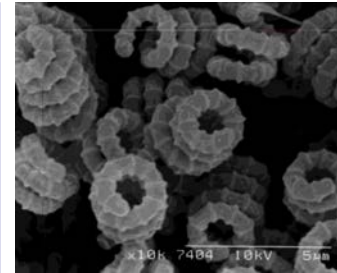
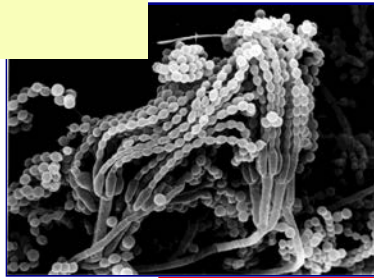
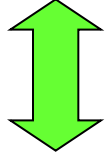
- ・ハイコンテンツスクリーニング
(Phenotypic & targeted
Screening: **in vitro, in situ,**
in silico)



Chemical Biology

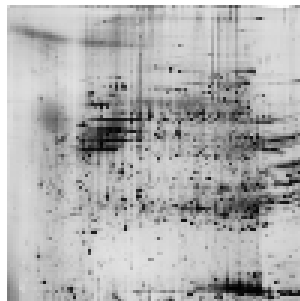
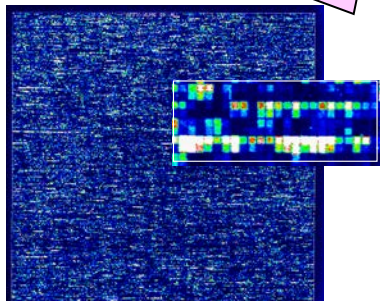
- ・Expanding chemistry through biology
- ・Expanding biology through chemistry

ケモインフォマティクス

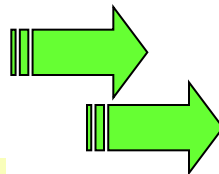


- ・新規生物活性小分子の開拓・創製
(天然資源, in-house library (京大・薬))
- ・生合成機構の解析・メタボローム解析
- ・メディシナルケミストリー

バイオインフォマティクス



- ・標的蛋白質の同定
- ・作用機構解析
- ・プロテオーム
- ・DNAマイクロアレイ
- ・パスウェイ解析 etc,



多元的化学療法システム
(システムケモセラピー)の
確立のための基盤研究

アカデミアにおける独創性の高い創薬科学研究

第5回 食品薬学シンポジウム

The 5th Symposium on Pharmaceutical Food Science

— 食とくすりのサイエンス —

特別講演

江角 浩安 (京大薬科大学生命科学研究所・教授、国立がん研究センター寄託研究員)

「中野子鼠分アルケルゲニンの抗がん剤としての臨床開発」

佐藤 孝明 (京大 島津製作所ライフサイエンス研究所・所長)

「質量分析機器の最先端開発・診察への応用」

11月 1日 (金) 2日 (土)
平成25年

京都大学大学院薬学研究科・記念講堂

主催：日本薬学会 生薬天然物部会
共催：日本生薬学会 京都大学大学院薬学研究科 文科省・化学療法基盤支援活動班

企画シンポジウム

I 食品の安全に関する化学分析

望月 直樹 (京大アサヒED 食の安全研究所・所長)

「LC-MS/MS、TOF-MSの食品分析への展開」

三宅 司郎 (公財)京都高度技術研究所・主任研究員

「顕微鏡やカビ毒分析への免疫化学的アプローチ」

齋藤 勲 (公財)科学技術振興財団 知的拠点重点プロジェクト統括部・主任研究員

「顕微鏡分析の現状と課題」

穂山 浩 (国立衛生研究所食品添加物部・部長)

「食品添加物のリスク管理と分析法について」

II 疾病予防・治療と天然物薬学

芦田 均 (神戸大学大学院農学研究科・教授)

「食品に含まれるポリフェノールの腸癌予防」

河岸 洋和 (慶応大学グリーン科学技術研究所・教授)

「キノコの生体電導機構とそれを育む化合物」

河田 照雄 (京都大学大学院農学研究科・教授)

「肥満・エネルギー代謝と食品繊維」

長谷川 浩二 (京大)国立病院機構京都医療センター 腫瘍医療研究部・部長)

「ケルミンと心臓病—食糧伝達機構制御が心臓病予防への展開—」

III 分子標的抗がん剤開発研究 — 食品素材・天然素材等のサイエンス —

(文科省・化学療法基盤支援活動班との合同シンポジウム)

矢守 隆夫 (京大)医薬品医療機器総合機構(PMDA)審査センター長
(公財)がん研究会对がん化学療法センター寄託研究員)

「アザテミア等の創薬を夢見て—化学療法基盤支援活動の歴史」

川田 学 (公財)機生化学研究会 機生化学研究所附設研究所・主任研究員)

「その研究に、顕微鏡やネットあたりまで—化学療法基盤支援活動」

西谷 直之 (岩手医科大学薬学部・講師)

「ゼブラフィッシュ胚を用いたWnt/ β -catenin経路ケミカルスクリーニングの開発」

木村 賢一 (岩手大学農学部・教授)

「山崩由来のエンド(1)-オキサイド化合物の抗がん分子メカニズム」

井本 正哉 (京大)農学部工学部・教授)

「ホップ成分キサンチノールのオートファジー制御機構と抗がん活性評価」

一般演題

口頭(A:20分、またはB:12分)またはポスターによる一般演題を募集しております。

発表申込：7月1日(月)～7月31日(木)必着

参加申込み等、詳細はホームページを参照してください。

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/shokuyaku5/>

※出題料(税込) 7月1日(月)～9月27日(木)必着

参加費 早稲科参加/一般会員：6,000円、学生会員：2,000円、非会員：7,000円 農学部参加/一般会員：7,000円、学生会員：3,000円、非会員：8,000円

聴取料 早稲科参加/6,000円(学生会員：3,000円) 農学部参加/7,000円(学生会員：4,000円)

連絡先 〒606-8501 京都市左京区南田下海通町46-29 京都大学薬学研究科内 第5回 食品薬学シンポジウム実行委員会 長持啓博

E-mail: shokuyaku@pharm.kyoto-u.ac.jp Tel: 075-753-9274 Fax: 075-753-4591

●観覧席は別途のご案内 (社)日本製薬研修センターの集中研修会となります。

