

平成28年度 新学術領域研究（研究領域提案型）事後評価結果（所見）

| | | | |
|-----------------|---|-------|---------|
| 領域番号 | 2301 | 領域略称名 | ケムバイオケム |
| 研究領域名 | 天然物ケミカルバイオロジー：分子標的と活性制御 | | |
| 研究期間 | 平成23年度～平成27年度 | | |
| 領域代表者名 (所属等) | 上田 実 (東北大学・大学院理学研究科・教授) | | |
| 領域代表者 からの報告 | <p><u>(1) 研究領域の目的及び意義</u></p> <p>生物から得られる生物活性分子を天然物リガンドと呼ぶ。生物個体に対して明確な表現型（生物応答）を示し、「切れ味鋭い」活性をもつ天然物リガンドは、我が国の重要な知的財産である。我が国では伝統的に、天然物リガンドに関する研究（天然物有機化学）が盛んであるが、その新しい形として、米国で国家レベルの支援プロジェクトとなった「ケミカルバイオロジー」と天然物有機化学とのボーダーレス化について慎重な議論・検討が重ねられた。</p> <p>本学術領域研究は、伝統的な天然物有機化学研究にケミカルバイオロジーをドッキングさせることで、日本の強みである豊富な天然物リガンドを活用した独自のケミカルバイオロジーを発展させる提案である。ユニークな天然物リガンドの標的を次々と決定し、同時に分子標的の決定作業を見込んだ天然物リガンド探索を行う。さらには、リガンド-標的複合体構造から、超活性アナログの開発による活性制御へ至る天然物リガンドの有効利用を加速することが期待できる。</p> <p>「天然物ケミカルバイオロジー」は、天然物リガンドの標的同定の方法論開発、天然物リガンドの探索・合成による供給、天然物リガンドの構造最適化と標的選択性チューニング、の3つの柱を有機的に連携して、天然物リガンドの標的同定を中核に据えた新たなサイエンスの展開を提案する。本領域は、標的同定のさらに先を見据え、「複雑化学構造（化学）から作用機序（生物学）を経て、超活性アナログ開発（化学）へ」至るケム・バイオ・ケミストリー＝天然物ケミカルバイオロジーを切り拓く。</p> <p><u>(2) 研究成果の概要</u></p> <p>共同研究による本学術領域の推進により、多くの天然物の標的決定が行われた。これは、天然物化学者と生物学者の共同研究によって、ビーズテクノロジーの天然物への応用が拡大したこと、ならびに数多くの標的同定法が試行されたためである。これらの成果によって、多くの天然物が種標的と同時に複数のオフターゲットと結合することが明らかになった。天然物リガンドは、従前の理解のように、生体内において「鍵と鍵穴」の様に極めて特異性の高い作用機構を持つのではなく、生体内で「鍵束」のように機能し、複数の錠前（受容体）と相互作用することを示している。本領域の研究成果によって、天然物リガンドの作用に関する理解は大きく変化したと言える。</p> <p>天然物リガンドが「鍵束」として機能するのであれば、そこから各個の「鍵」を取り出し、副作用の低減を実現可能である。天然物リガンドの立体異性体の利用によって、「鍵束」の標的選択性をチューニングできることが明らかになった。これは、特定の標的のみに作用する立体異性体リガンドをデザインすることで、天然物リガンドのもつ望む活性のみを残して、副作用を低減できることを示している。</p> <p>以上の成果は、本領域の目的である「分子標的と活性制御」を高いレベルで達成できたことを示している。これらの成果によって、天然物リガンドの生物活性を標的ベースで理解し、構造改変によって制御するための学術的基盤を構築できたと考えている。</p> | | |

| | |
|--------------------------------|---|
| <p>科学研究費補助金審査部会 における所見</p> | <p>A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの成果があった)</p> |
| | <p>本研究領域は、天然物リガンドの標的スクリーニングと活性制御という設定目的に向けて、ケミカルバイオロジーと天然物有機化学の融合を行い、我が国独自の新しい研究領域を創出し発展させた点は期待どおりの成果があったと認められる。特に、数多くの標的スクリーニングが行われ、天然物リガンド標的の同定の基盤整備が大きく進展したことは高く評価される。また、天然物リガンドを鍵束として捉えるコンセプトを打ち出し、構造改変に基づく標的選択性のチューニングが可能であることを示したことも注目に値する。</p> <p>一方、鍵束と標的選択性の相関性を合理的に評価できる方法論の構築など、鍵束という新しいコンセプトの定着・深化へ向けた課題において未達な部分もあり、今後の展開が期待される。</p> <p>若手研究者ワークショップや国際シンポジウムを多数開催し、次世代を担う若手研究者の育成にも積極的に努め、多くの昇任の実績を上げていることも評価される。</p> <p>本研究領域は、学術面では従来の天然物化学に生物学を融合させることに成功しており、生化学、分子生物学、薬理学などの関連学問分野への貢献も期待される。また、産業界からの関心も高く、成果の社会への波及効果も期待される。</p> |