



「物質が関与する生物現象を化学するために」

平成 16～20 年度 特別推進研究

「生理活性発現分子機構に基づく生物活性物質の創製」

所属・氏名：名古屋大学・名誉教授・磯部 稔

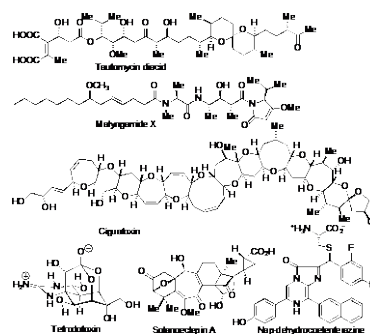
1. 研究期間中の研究成果

・背景

生物は発生から成長段階で様々な化学物質を生体内で合成し体外に分泌して自己を調節し、また休眠ホルモンなど次世代環境適応や自己防御物質をつくる。毒性物質・発光物質・昆虫ホルモン・シグナル伝達物質などを研究素材として標的タンパク質と作用する場面における両者の分子間相互作用の原理解明を目的とする。

・研究内容及び成果の概要

フグ毒研究では日米で不斉全合成が完成し、本研究はこれを先導した。類縁体合成ではフグ毒生合成中間体の同定に役立てた。シガトキシンの全合成も完成した。セレウス菌嘔吐毒セレウリドは、36員環高次構造がゲストイオンにより形状が変化する。トートマイシンは、貝毒オカダ酸とならぶ1・2型選択的なタンパク質脱リン酸酵素阻害剤である。全合成完成後は合成類縁体により、標的タンパク質 PP1 γ との分子間相互作用中に分子形状を変えることがわかった。ホタル生物発光を活用したリン酸化ルシフェリン基質を合成し、脱リン酸酵素阻害活性を超微量 (10^{-15} モル) で測定可能とした。一方、高感度ハイブリッド型質量分析計をキャピラリーHPLC・MSの検出器として、タンパク質部位特異的修飾の超微量検出法を確立し、タンパク質分子をピンポイント酸化修飾し、変化アミノ酸残基の位置を特定し、これをCGでタンパク質3次元構造上での位置特定に結びつける手法を開発した。この手法は昆虫休眠ホルモンにより誘導された休眠卵の覚醒時にみられる一斉孵化の原理解明に役立った。また、生物発光研究でも沖縄トビイカ発光タンパク質からクロモペプチドを検出し、390-システインと発光基質が共有結合を形成して発光する際の活性中心の分子機構を解明した。



2. 研究期間終了後の効果・効用

・研究期間終了後の取組及び現状

定年退職後は共同研究によってフグ毒の研究を継続し、フグ毒誘導体や高位同族体チリキトキシンの全合成が完成し、フグ卵巣中の生合成中間体微量成分 5, 11-ジデオキシテトロドトキシンを同定した。セレウリドが対象菌種により強い抗菌作用を示す処方を開発した。微量検出技術が毒性物質の処置法や食中毒事故防止技術に発展することを期待する。化学合成では、コバルトを用いる方法論によりソラノエクレピンの左右両セグメント合成を達成した。

・波及効果

本研究の特徴は、分子設計による研究用化合物の合成とその標的タンパク質との相互作用について、生理活性の変化（構造活性相関）とともに、超微量新分析法を開発して解析を可能とし、その結果を化合物設計にフィードバックするという操作を繰り返す事によって本質に迫ったことにある。この手筋は、創薬化学や創薬科学に基礎的な背景を提供する物であって、その波及効果は少なくないものと考えている。

