

自己評価報告書

平成23年4月15日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2008～2012

課題番号：20248022

研究課題名（和文） 遺伝子組換え酵母の生育能回復試験を用いた抗腫瘍性海洋天然物の探索と創製

研究課題名（英文） Search for and development of antitumor marine natural products by using the viability tests using engineered yeast

研究代表者

松永 茂樹（SHIGEKI MATSUNAGA）

東京大学・大学院農学生命科学研究科・教授

研究者番号：60183951

研究分野：水圏天然物化学

科研費の分科・細目：水産化学

キーワード：酵母、カイメン、遺伝子導入、抗腫瘍活性、活性物質、単離、構造決定

1. 研究計画の概要

本研究は、以下の6項目の実験を組み合わせ、繰り返し実施することにより、海産無脊椎動物由来の化合物を母核とした抗腫瘍物質のリード化合物の創製を企図するものである。

①組換え酵母の生育回復を指標とした、海産無脊椎動物抽出物のスクリーニング

②スクリーニングにおける「ヒット」検体からの「活性物質」およびその類縁化合物の網羅的単離ならびに構造決定（天然物ライブラリーの作成）

③活性物質のインビトロ酵素阻害試験ならびにがん細胞を用いた生物活性の評価による「有効物質」の選定、④有効物質を母核とした化合物ライブラリー（化学ライブラリー）の作成

⑤天然物ライブラリーと化学ライブラリーの生物活性評価による構造活性相関の解明

⑥構造活性相関情報に基づくリード化合物の創出。

2. 研究の進捗状況

自らの遺伝子を1つずつ導入した組み換え分裂酵母株で、遺伝子の過剰発現において

生育が阻害された169株のうち、ヒトのがん化関連遺伝子のホモログに相当するため、その阻害剤が抗がん剤のリード化合物となることが期待される遺伝子が導入された株5種を選抜した。2006年から2008年にかけてわが国沿岸などで採集された海洋無脊椎動物抽出物ライブラリーを用いて、これら5種の組み換え酵母に対する生育回復試験を行った。

多数のサンプルに活性が認められたが、そのうち大多数のサンプルがすべての株に共通して生育回復活性を示した。導入された遺伝子はnmt1の制限下にあるため、このプロモーターに作用して転写を調節する作用を持つ化合物が多く、海洋無脊椎動物に含まれることが顕在化した。

実際、カイメン *Theonella swinhoei* から複数株に対して生育回復をもたらす化合物を単離し、その構造決定を行ったところ、nmt1作用性物質であるチアミンの生合成中間体に相当する化合物が得られた。なお、チアミンは微生物による生産が知られているため、カイメンの共生微生物が生産した微量成分が、大量のカイメンを抽出したため検

出されたものと判断した。

以上の結果、酵母の生育回復がチアミン類縁化合物によりもたらされることがわかったため、本研究の実施に当たり、相応の注意が必要である。しかし、活性成分の含有量が低いなどの理由から、株特異的に生育回復を誘導する化合物の発見には至っていない。

なお、多くのサンプルにおいて酵母に対する生育の阻害が観察されたため、生育回復に加え、生育阻害物質の検索も並行して実施し、いくつか生育阻害成分を単離し、構造決定を行った。

3. 現在までの達成度

③やや遅れている。

遺伝子導入酵母の生育状態が不安定で、生物活性試験事態に失敗することが多く、生物検定の実施に予想外に時間を要した。また、微量成分であっても活性を示すことが多く、真の活性物質をとらえることが、予想以上に困難であることが、研究の遅れの原因である。

4. 今後の研究の推進方策

3項に記したように予定通り研究を進めることは容易ではないが、新しく取得したサンプルについても、研究を進め、遅れを取り戻すべく研究を実施する予定である。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計0件)

[学会発表] (計0件)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]