

領域略称名：ケムバイオケム
領域番号：2301

平成25年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「天然物ケミカルバイオロジー：分子標的と活性制御」

(領域設定期間)

平成23年度～平成27年度

平成25年 6月

領域代表者 (東北大学・大学院理学研究科・教授・上田 実)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	3
2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	5
3. 研究の進展状況	7
4. 若手研究者の育成に関する取組状況	10
5. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	11
6. 総括班評価者による評価	12
7. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	14
8. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開發表等）	17
9. 今後の研究領域の推進方策	22
10. 組織変更等の大幅な計画変更がある場合は当該計画	24

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、これまでの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

本新学術領域研究は、わが国に定着しつつあるケミカルバイオロジーに伝統的な天然物有機化学をドッキングさせることによって、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一気に発展させる提案である。天然物リガンドの標的同定を中核に据えた研究戦略により、その生物学領域への波及効果を大幅に増強するとともに、従来、膨大な試行錯誤によるしかなかった天然物リガンドからの有用アナログ開発を合理化することを目的とする（次ページ図）。

欧・米・アジア諸国では、創薬を指向した合成化合物群の収集・集積が国策レベルで行われつつある。特に米国は、化合物ライブラリーの構築を国立衛生研究所 (NIH) のロードマップの柱に設定するなど、研究推進に本腰を入れている。しかし、例えば米国のライブラリーでは、天然有機化合物は全体の数%を占めるに過ぎず、日本の知的財産であるユニークな構造と生物活性をもつ天然物リガンドは世界的に注目されている。日本は天然物リガンドの探索・合成では質・量ともに世界最先端にあり、これは日本の化学のもつ国際的優位性であるが、一方でこれら天然物リガンドの作用機構はほとんどの場合未知である。天然物リガンドの分子標的を迅速に決定できれば、日本は国際的にもユニークな生物活性化合物ライブラリーを手に入れることになり、世界の潮流となっているケミカルバイオロジープロジェクトをリードできる。標的同定に基づく新サイエンスの開拓は、生物学医学領域へも巨大な波及効果をもたらすであろう。

また近年、構造生物学の飛躍的發展により多くのリガンド／受容体複合体の構造解析が行われた。これらの構造情報を基に、リガンド構造を最適化・単純化する試みが行われ、成功例も増えつつある。この様に、リガンド／受容体構造解析から構造単純化リガンド (truncated ligand) 開発という論理的な分子設計への挑戦は、従来の試行錯誤に基づく構造最適化・アナログ開発に取って代わる新たな論理的分子設計戦略を提供しうる。標的／天然物リガンド複合体構造を基盤情報とする構造単純化リガンドの分子設計指針は、創薬科学などに大きな波及効果を及ぼすものと期待される。

近年のケミカルバイオロジーの発展は、低分子化合物の分子標的同定を可能とした。一部の合成医薬品については、標的同定はもはやルーチン化したと考える向きもあるが、現実には、リガンドの標的同定は、生物学的バックグラウンドが蓄積された一部の合成医薬品以外では未だ困難である。マックスプランク研究所の Waldmann らが、過去に標的決定が報告された生物活性リガンドを総括した総説 (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2744) を発表した。それによると、標的既知の小分子リガンドはわずかに 150 例程度しかない。この事実は、小分子リガンドの標的同定の難しさを如実に表している。一方で、未知の標的同定によって関連分野のサイエンスが大きく展開した例 (FK506=タクロリムス: *Nature*, **1989**, 341, 758; *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 3315; サリドマイド: *Science*, **2010**, 327, 1345; ジャスモン酸: *Nature*, **2007**, 448, 661; *Nature*, **2007**, 448, 666; *Nature*, **2010**, 468, 400 など) もあり、現在では生理活性リガンドの標的分子同定は生物指向型サイエンスの最重要課題のひとつと考えられている。特に創薬科学においては、薬剤の標的を知ることで効率的な分子設計が可能となり、副作用の原因である受容体 (オフターゲット) を明らかにすることでその副作用の原因を特定できるため、薬剤標的同定の重要性は論を俟たない。

本新学術領域研究では、複雑な構造と興味深い生物活性をもつ多官能基性天然物リガンドを研究対象として、「半田磁気ビーズ」と「分子プローブ法」を基軸とした新規方法論の開拓によって、可能な限り多くの天然物リガンドに適用可能な標的同定のプロトコルを確立する (A01 半田、A03 上田・叶)。これによって天然物リガンドの未知標的の同定を推進し、リガンド／標的複合体構造に基づいた天然物リガンドの構造最適化ならびに構造単純化リガンドの開発を論理的に実践する。

一方、既に全合成が完了し、自在なアナログ合成が可能な段階にある天然物リガンド [アプリアトキシシン (A02 入江)、アプリアニン (A03 木越)、テトロドトキシシン (A03 西川)、ガンビエロール (A03 佐々木)] については、標的タンパク質の一部が解明されており、これらをリード化合物とする構造単純化リガンドの開発を検討する。これと並行して、A02 から探索・合成によって供給される新規天然物リガンドの標的特定と構造単純化アナログの論理的分子設計を行う。

本学術領域研究では、リガンドの標的特定のための独自の的方法論を開発する研究者、天然物リガンドの探索・合成による供給に実績を持つ研究者、複雑な構造を持つ天然物リガンドの合成化学的展開による構造最適化・簡略化を行う研究者を組織化し、これらを有機的に連携して、天然物リガンドの標的特定を中核に据えた新たなサイエンスの展開と分子設計戦略を提案する。従来、これらの各研究者は、各々独自に設定した目標に基づいて研究を進めており、共通の方向性の下で研究を行うことは無かった。天然物リガンドの標的特定とこれを基盤とした分子設計という方向性の下で、実績ある研究者を統合した本学術領域研究では、標的特定に基づく標的/天然物リガンド複合体構造を基盤情報として、天然物リガンドの構造を論理的に簡略化する分子設計指針を策定することで、将来の医薬品・農薬などの開発に大きなインパクトを与えることを目標としている。

このように、天然物リガンドの標的特定を基盤とする学術領域は、「複雑化学構造 (化学) から作用機序 (生物学) を経て、構造単純化リガンド開発 (化学) へ」至る論理的な新学術領域であり、ケム・バイオ・ケミストリー = 天然物ケミカルバイオロジーとも呼ぶべき、世界的にもユニークな学術領域の誕生に繋がる。

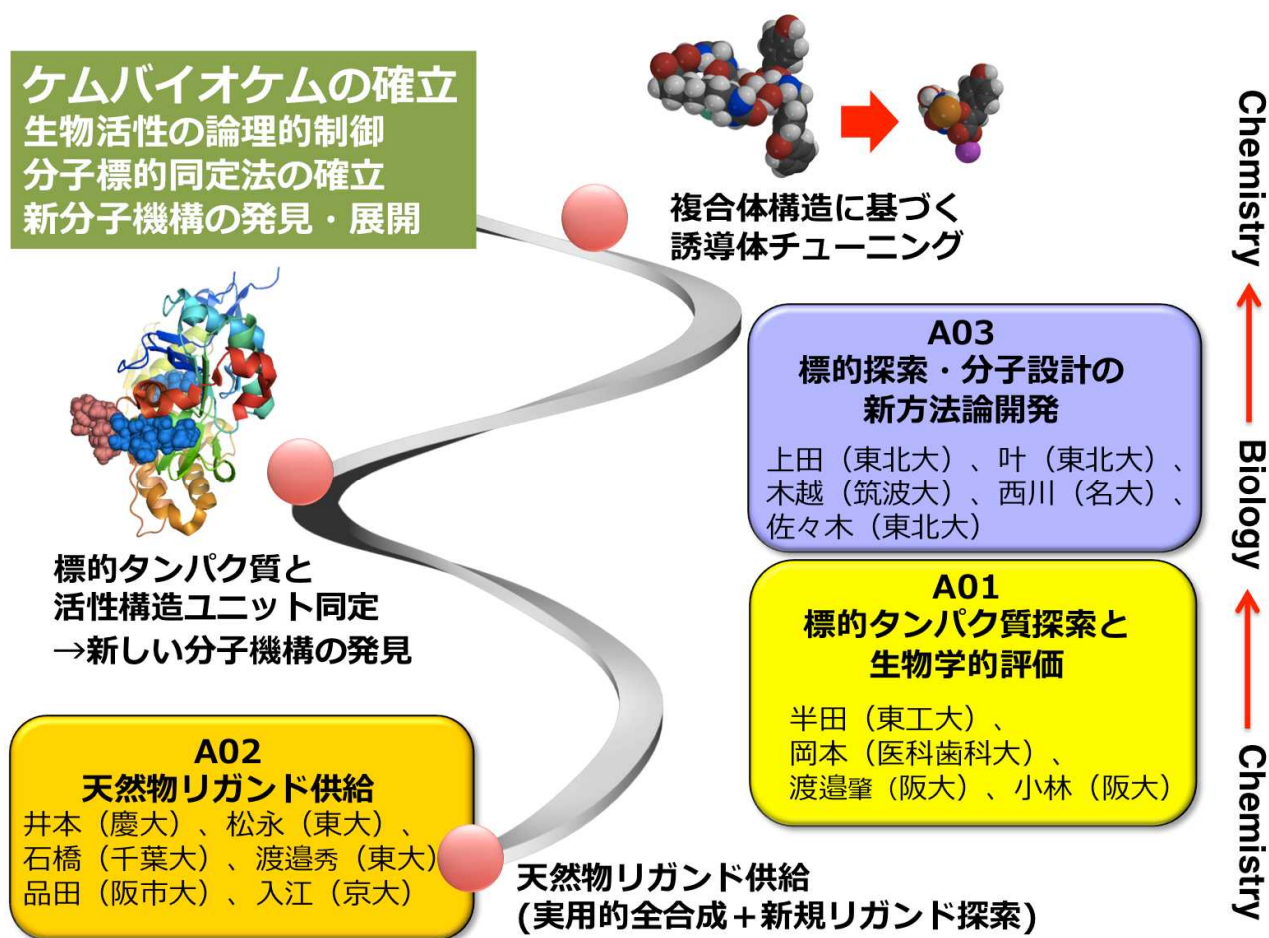


図 新学術領域「天然物ケミカルバイオロジー」概略図

2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

本領域では、天然物リガンドの標的探索と活性制御を目指して、A01-A03 の三つの研究項目を設けた。領域計画・公募研究の内訳を見ると、有機化学・生物有機化学 33 件、物理化学 1 件、分子生物学 7 件、医学 5 件、生物系薬学 4 件となっており、複合領域ならではの幅広い研究領域をカバーしていることが分かる。各研究項目の構成を以下に示した。

研究項目 A01 「ビーズテクノロジーによる分子標的探索と生物学的評価」

（計画研究：半田、岡本、渡邊肇、小林、他公募研究 11 件）

研究項目 A02 「新規分子標的解明のための天然物リガンドの探索と開発」

（計画研究：入江、井本、松永、石橋、品田、渡邊秀、他公募研究 12 件）

研究項目 A03 「天然物ケミカルバイオロジーの新方法論：標的探索・合理的分子設計」

（計画研究：上田、叶、木越、西川、佐々木、他公募研究 12 件）

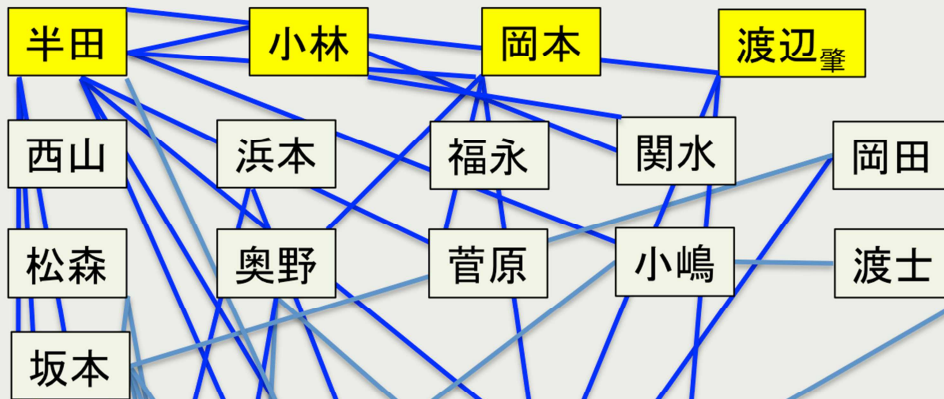
公募研究は、200 件近くの応募の中から、計画研究に不足する技法を補完するため、35 件の研究計画が選ばれた。これらの中には、ビーズテクノロジーによる標的探索に関するもの（A01 公募 松森、菅原）、天然物リガンドの生物学的評価系構築を目指すもの（A01 公募 西山、浜本、福永、関水、岡田、奥野、坂本、小嶋、渡士）、天然物リガンドの探索的・合成的供給に優れた実績を持つ研究者によるもの（A02 公募 難波、市川、不破、繁森、河岸、小鹿、西村、田中、戸嶋、犀川、細川、平井）、分子プローブ開発の優れた方法論的基盤となりうるもの（A03 公募 細谷、高岡、大高、管、中村、室井）、リガンド一標的複合体構造解明のための新規方法論に関するもの（A03 公募 永次、大神田、相田、高橋、神澤、中川）が含まれている。本新学術領域研究は幅広い専門分野をカバーしており、例えば生物学的評価系構築を目的とする公募班員の大半は医学および生物系薬学研究者である。

さらに、総括班に 7 名の連携研究者（上杉志成、掛谷秀昭、吉田 稔、袖岡幹子、井上将行、深瀬浩一、菊地和也）を起用した。彼らは、最先端・次世代研究、ERATO、他の新学術領域研究などの大型プロジェクト研究の代表を務めており、本領域に直接参加することは出来ないが、その趣旨に賛同する第一線の研究者である。総括班連携研究者は、公開シンポジウムに毎回参加して班員との共同研究の可能性を模索しており、実際にいくつかの共同研究が進行中である。

本学術領域研究では、公開シンポジウムにおけるポスター発表や地区ミニシンポジウムの開催などのユニークなシステム（「各計画研究に係る事項（総括班研究課題）」において後述）によって共同研究を強く推奨している。その結果本領域では、図示が困難なほど多くの共同研究が進行中であり（次ページ図）、その数は総計 57 名の研究者の間で延べ 100 件を超える。

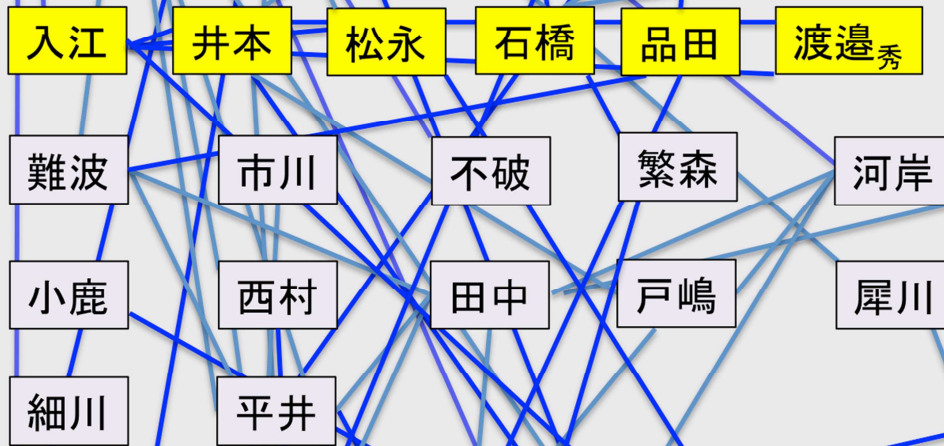
共同研究の内訳を見ると、天然物リガンドの標的決定に関する共同研究が最も多く（32 件）、ビーズテクノロジーの天然物リガンドへの応用や、新規に開発された標的同定法の天然物リガンドへの適用がある。この結果を見ても、適切な機会さえあれば天然物リガンドの標的同定研究を開始したいと考える研究者が極めて多いことが分かる。班員独自の生物活性評価系を用いた合成・探索天然物リガンドの活性評価（18 件）や、リガンド一標的相互作用の精密解析（18 件）に関する共同研究も活発であり、各構成員が本新学術領域の趣旨を良く理解し、共同研究を進めていることが見て取れる。

A01



総括班
協力者

A02



A03

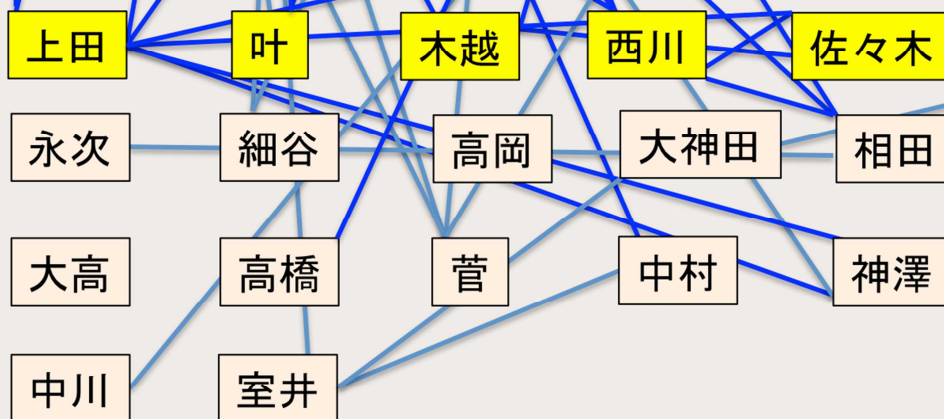


図 領域内で進行中の共同研究相関図：黄色枠は計画班員、オレンジ枠は総括班研究協力者、それ以外の色の枠は各研究項目に所属する公募班員を表す。濃い青線は計画研究の関係する共同研究を、薄い青線は公募研究間の共同研究を表す。

3. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究毎に整理する〕（3ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在どこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究毎に記述してください。

【研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在どこまで研究が進展しているのか】

本新学術領域研究では、これまで困難とされた天然物リガンドの標的同定を方法論の整備と成功例の蓄積を通じて容易なものとし、これに基づく生物の機能調節機構の解明、ならびに構造単純化リガンド (truncated ligand) の開発・分子設計指針の確立を目的としている。図1に領域申請時に立案した年次計画と現時点での達成度をまとめた。これに基づいて、本新学術領域研究の進展状況について記述する。



図1 領域申請時の年次計画と現時点での達成度

本新学術領域研究では、化学者と生物学者との共同研究を促進するためのプログラムを数多く設けている。標的の同定においては、領域発足以来既に30件近い成功例が蓄積され、各種方法論を適用した成功例が蓄積しつつある。また、標的タンパク質同定が契機となって、配糖体化が天然物リガンドの標的と活性を切り替える現象(“Glycosylation Switching”: A03計画 上田)が発見され、生物機能調節の新たな側面が明らかになった例も現れた。今後はこれら成功例を整理することで標的の同定の実験ガイドラインを策定し、情報公開を進める必要がある。

また、天然物リガンドの合成的供給は、個々の班員の高い研究実績にある通り順調に推移している。新規リガンドの天然からの探索にはやや遅れが見られるが、後述のように、医療応用を目指した正常細胞系を用いる生物検定系に基づく探索(A02計画 石橋)や、がん細胞パネルを用いる評価により未知の作用機構を持つ天然物リガンドを探索する試み(A02計画 松永)など、これまでにないスタイルの探索が試みられており今後を期待したい。

さらに、構造単純化リガンド(truncated ligand)に関しては、抗がん剤シードとして期待されるアプリシアトキシン(A02計画 入江)やカリウムチャネル阻害作用を持つポリ環状エーテル天然物リガンド・ガンビエロール(A03計画 佐々木)を中心として研究が進んでおり、巨大な天然物リガンド構造のかなりの部分

構造を削除しても活性がほとんど変化しない例が見いだされた。これによって、リガンドの実用的な供給が実現されるばかりでなく、これまでに推定されていた作用機構（脂質二重膜層を縦断するほど巨大なポリ環状エーテル化合物は二重膜層に埋まるイオンチャンネルに側面から相互作用して阻害する）が必ずしも正しくないことが示されるなど、波及効果は大きい。

一方で構造単純化リガンドの分子設計に関しては、現状ではリガンド-受容体複合体の構造解析結果に基づく統一的方法論を示すには至っておらず、今後の課題と考えている。いくつかの天然物リガンド（A02 計画 品田など）において、リガンド-受容体複合体の構造解析が進んでおり、NMR を利用する作用部位解析法（A03 公募 高橋）も開発されるなど、今後の進展が期待できる成果が上がっている。

【応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目毎に記述してください。】

本新学術領域研究応募時に設定した「研究の対象」は次の二点である。

(A) 異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの。

(B) 多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの。

また本領域では、天然物リガンドの標的探索と活性制御を目指し、A01-A03 の三つの研究項目を設けた。

研究項目 A01 「ビーズテクノロジーによる分子標的探索と生物学的評価」

研究項目 A02 「新規分子標的解明のための天然物リガンドの探索と開発」

研究項目 A03 「天然物ケミカルバイオロジーの新方法論：標的探索・合理的分子設計」

以下に (A)、(B) の各々について、研究項目 A01-A03 の順に進捗状況を記述する。

(A) 異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの。

化学と生物学のカップリングは順調に推移しており、天然物リガンドを用いるケミカルバイオロジー研究として具体化している。化学と生物学の境界領域を切り開くという領域の性格を反映して、領域内では延べ 100 件を超える活発な共同研究が行われている。

A01：ビーズテクノロジーを用いる標的探索研究は、天然物リガンドを所有する研究者と A01 半田との共同研究によって進められている。また、生物学者による標的の生物学的評価も順調に機能している。

具体的には、半田（A01 計画）は、独自のビーズテクノロジーによる標的探索の適用範囲と適用限界を探る目的で、班員（A01 計画 小林、A01 公募 菅原、A01 公募 坂本、A01 公募 小嶋、A02 計画 入江、A02 公募 不破、A02 公募 河岸、A03 計画 上田、A03 公募 中村 他）の所有する多様な天然物リガンドの標的探索研究を進めている。その他の具体的成果は、「7. 主な研究成果」をご参照下さい。

A02：従来、天然物リガンドの構造探索、合成研究を行う研究者は、その複雑構造の決定や構築に主眼を置いていた。しかし本領域の発足によって、A01 で開発された評価系を用いることで、医療や生物学への応用を見据えた探索研究が実施されるようになり、探索後の細胞パネルを用いた活性スクリーニングの重要性が広く認識されるなど変化が見られ始めた。

具体的な成果については「7. 主な研究成果」に譲るが、一例を挙げると、石橋（A02 計画）は、岡本（A01 計画）の開発した非がん化腸管上皮初代培養系を用いて、正常組織において腸管上皮機能を調節する天然物リガンド探索を行っている。正常組織の機能調節物質は医療応用へ直結する可能性があり、従来のがん化培養細胞系を利用した生物検定に基づく探索研究とは一線を画する成果が期待できる。

A03：A03 では、公募研究において多様な研究者を採択し、過去に例のない共同研究体制を構築できた。これまで、ユニークな生物作用を持つ天然物リガンドを扱う天然物化学研究者と、化学的手法による生体系制御を主目的とする生体機能関連化学分野の研究者間で共同研究が行われることはほとんどなかった。これは、両者が異なる学会に所属し、科学研究費補助金の分科・細目も異なるためである。しかし、本新学術領域研究の発足をきっかけとして両者の距離が縮まり、生体系における天然物リガンドの作用を化学的手法によって解明しようという気運が高まっている。これまで、標的探索に関連する新方法論は数多く

報告されてきたが、そのほとんどは既知の現象への適用による有効性の検証（Proof-of-concept 実験）に留まり、標的未知のリガンドへの応用に展開することはなかった。これは、リガンドの入手が困難であることが大きな要因であったが、本新学術領域研究では、新規に開発された方法論を班員のもつ標的未知のリガンドに適用することが容易にできるようになり、班員に真に有効な方法論の選択とそのブラッシュアップに向けた「実践の場」を提供することに成功した。本新学術領域の発足によってこのような状況を作り得たことで、標的同定の方法論整備が大幅に加速され、領域開始後わずか2年弱で30例近いリガンドの標的決定という結果となって結実した。これは、「1.研究領域の目的及び概要」で述べたように、標的既知の小分子リガンドがわずか150例程度しかないことを考えると長足の進歩と言える。これに加えて、本領域に参画する生物学研究者との共同研究によって、天然物リガンドの生物応用への敷居が一層低くなったことも重要な点である。

また、このような気運の高まりを受けて、日本化学会年会では、「天然物化学」と「生体機能関連化学」の合同運営による新発表項目として「ケミカルバイオロジー」が発足した。これには、領域代表の上田が日本化学会天然物化学・生命科学ディビジョン主査を務めていることも大きな役割を果たした。

具体的な成果については「7. 主な研究成果」に譲るが、分子プローブ法による標的同定法のブラッシュアップ（A03計画 上田、A03計画 木越）や、リガンドのインスタント分子プローブ化を実現するビルディングブロックの開発（A03公募 細谷）、NMRによるリガンドの受容体結合部位マッピング法の開発（A03公募 高橋）などの成果があった。

(B) 多様な研究者による新たな視点や手法による共同研究等の推進により、当該研究領域の新たな展開を目指すもの。

A01-A03班の共同研究による本学術領域の推進により、天然物リガンドの標的決定や構造単純化リガンド（truncated ligand）の開発が進むにつれて、天然物リガンドの作用機構はこれまで推定されていた「鍵と鍵穴」の関係のような単純なものではないことが分かってきた。例えば、ある種の植物ホルモンや動物ステロイドホルモンは、配糖体化によって、全く異なる生物活性と標的をもつ別種のホルモンに変換され（“Glycosylation Switching”：A03計画 上田）、また、発がん促進物質として知られるアプリアトキシンの構造を適切に簡略化すると、強力な発がん促進活性にマスクされていたがん細胞増殖抑制活性が現れてくる例（A02計画 入江）もあり、天然物リガンドが生体内で「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が鮮明になった（図2）。生体内において、「鍵束」から特定の「鍵」が選ばれる仕組みの解明と利用は、リガンド活性制御の新たな展開をもたらすであろう。

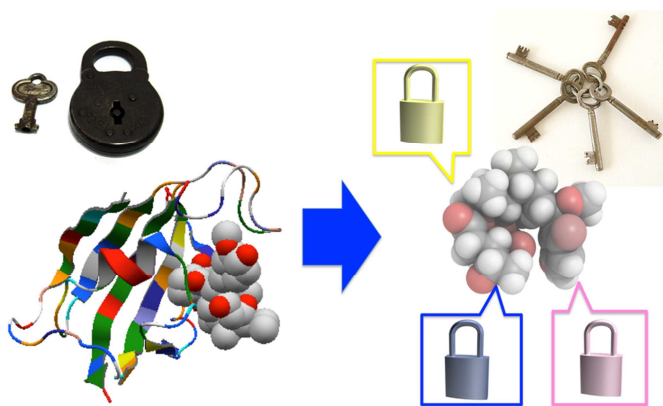


図2 「鍵と錠前」から「鍵束」へ

A01：本新学術領域では、ビーズテクノロジーの利用によって、ビタミンKや合成薬剤サリドマイドなどの副作用の原因となる受容体（オフターゲット）が次々と解明されている。これらは、有用な副作用を増強した、あるいは有害な副作用を低減させた新規リガンドの分子設計・合成の基礎データである。これら「鍵束」の構造改変による活性制御を実現していきたい。

A02：発がん促進活性をもつアプリアトキシンの構造単純化によって抗がん剤シードの開発を目指す研究は、「鍵束」天然物リガンドから望まない副作用を除去することで有用物質の開発が可能であることを示す好例である。アプリアトキシン単純化アナログのがん細胞増殖抑制作用を説明できる受容体の探索が、A01 半田、A02 井本との共同研究によって進行中である。

A03：配糖体化によってホルモンの生物活性と分子標的が一変する現象（“Glycosylation Switching”）の発見は、配糖体化・脱配糖体化酵素が、生体機能調節の重要な鍵酵素であることを示す。「鍵束」から特定の「鍵」を選ぶ新たな仕組みの発見は、生体機能の新たな制御法開発に繋がる。

4. 若手研究者の育成に係る取組状況（1ページ程度）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

本領域は若手研究者の育成に力を入れており、公募班員 35 名中 13 名の 30 歳代若手研究者を採択した。各計画研究、公募研究に分担・関係研究者として参画するものを加えると、領域には 25 名程度の若手研究者が参画している。これらの若手研究者、並びに班員の研究室に所属する大学院生やポスドクなどを育成するために、以下の様な事業を行った。

1) 「若手研究者ワークショップ (WS)」の定期開催

若手研究者自身の企画による若手 WS を年 2 回開催している。運営・事務手続きは領域事務局がサポートしている。招待講演者は領域班員に限定せず、毎回周辺領域の若手のホープを招待している。融合領域研究並びに共同研究の推進には、30 歳前後までに領域融合型の発表とディスカッションを経験することで刺激を受け、切磋琢磨を繰り返すことが極めて重要であり、次世代・次々世代の研究者養成に資するところ大であると考えている。また、修士課程の大学院生にも「実験法講座」として発表機会を与え、博士課程進学への気運を高めることに成功している。

2) 「地区ミニシンポジウム」での招待講演機会の提供

班員全体が参加する領域公開シンポジウム・若手 WS に加えて、さらに小規模な「地区ミニシンポジウム」(英語での国際シンポジウムを 1 件、国内シンポジウム 2 件)を開催した。若手研究者・大学院生を中心として、招待講演機会を提供することで、共同研究のきっかけ作りや自分の研究をアピールする機会を増やした。

3) 天然物ケミカルバイオロジー次々世代としての人材データベースの公開

本分野にどのような人材がいるのか、若手の顔が見えにくいという班員からの意見を受けて、各班員の研究室から博士後期課程学生を中心とする若手研究者を推薦していただき、領域 HP 上で人材紹介を行う「天然物ケミカルバイオロジー次々世代」と題する企画を行っている。この中から、近い将来、関連領域でのポストを得るものが多く誕生することを期待している。

4) 領域国際シンポジウムへの外国人大学院生の招待 (travelling fee の支給)

国内外の外国人大学院生を、領域国際シンポジウムに招待することで、ポスドクへの採用や留学先の選択などの機会を提供した。

5) 総括班からの研究アウトソーシングサービス支援

本領域では総括班に大型備品を設置するのではなく、これに代わって商業ベースで高品位なサービスが利用可能なタンパク質配列解析やマイクロアレイ解析などは、積極的なアウトソーシングリソースの活用を呼びかけた。この方針は、結果として大型設備を持たない若手研究者の研究を効率的に推進することに寄与すると同時に、領域内に活発な共同研究を多数生み出した。

5. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

【設備備品費】：本学術領域研究では、基本的に大型研究設備の申請は行わず、総括班に消耗品費を設定することで、アウトソーシング分析費用を配分する柔軟な体制で運営を行った。しかし、東北大学所属の班員が先の東日本大震災で大きな被害を受け、研究設備の復旧が喫緊の課題であったことから、平成 23・24 年度に早急な実験設備の回復支援を行った。これは、領域申請時の総括班研究計画調書に「特記事項」として記載した通りである。

平成 23 年度 6,337 千円：リアルタイム PCR システム（2,888 千円）、分取装置（2,882 千円）、分取カラム（567 千円）

平成 24 年度 1,310 千円：マイクロアレイ（1,310 千円）

平成 25 年度 0 千円

【消耗品費】：研究の予想以上の展開により、タンパク質配列解析、DNA マイクロアレイ分析を実施する必要が生じた研究者を中心に依頼分析費用やそれに関連する試薬等の消耗品等を総括班から支援した。

平成 23 年度 4,938 千円：依頼分析・試薬等（4,938 千円）

平成 24 年度 10,592 千円：依頼分析・試薬等（10,592 千円）

平成 25 年度 8,300 千円：依頼分析・試薬等（8,300 千円）

【旅費】計画班員・評価班員・研究支援員・事務支援員の領域会議旅費、公開シンポジウムでの国内・海外招待研究者、若手 WS 招待講演者・地区ミニシンポジウム招待講演者の旅費を支給した。平成 25 年度以降、各シンポジウムへの招待講演者を大幅に増員し、周辺分野や領域の推進に必要な周辺分野との連携を強化していく予定である。

平成 23 年度 1,102 千円：計画班員旅費（572 千円）、評価班員旅費（446 千円）、国内招待講演者旅費（17 千円）、事務支援員旅費（67 千円）

平成 24 年度 2,704 千円：計画班員旅費（905 千円）、評価班員旅費（564 千円）、国内招待講演者旅費（88 千円）、海外招待研究者旅費（674 千円）、地区ミニシンポジウム招待講演者旅費（259 千円）、研究・事務支援員旅費（214 千円）

平成 25 年度 5,000 千円：計画班員旅費（1,200 千円）、評価班員旅費（700 千円）、国内招待講演者旅費（1,000 千円）、海外招待研究者旅費（1,200 千円）、若手 WS 招待講演者旅費（360 千円）、地区ミニシンポジウム招待講演者旅費（360 千円）、研究・事務支援員旅費（180 千円）

【人件費・謝金】平成 23 年度は領域全体の事務作業を担当する事務支援員（1 名×6 月）を、平成 24 年度以降は、事務支援員（1 名×12 月）に加えて領域全体のデータ解析を担当する研究支援員（1 名×12 月）を雇用した。各シンポジウムでの講師への講演謝金及び運営補助に従事した学生へ謝金を支弁した。

平成 23 年度 1,085 千円：事務支援員人件費（930 千円）、謝金（講師 8 名・学生 8 名）（155 千円）

平成 24 年度 7,713 千円：事務支援員人件費（1,853 千円）、研究支援員人件費（5,344 千円）、謝金（講師 16 名・学生 40 名）（516 千円）

平成 25 年度 9,000 千円：事務支援員人件費（2,000 千円）、研究支援員人件費（6,000 千円）、謝金（1,000 千円）

【その他】：年 2 回の公開シンポジウム（うち 1 回は国際シンポジウム）、若手 WS、地区ミニシンポジウムの開催費用を会議費として支出した。また、要旨集・ニュースレター・ポスター印刷費、領域 HP の作成及び管理運営費、通信費、論文作成に関する費用、研究情報を収集するための学会参加費等を計上した。

平成 23 年度 1,738 千円：会議費（186 千円）、印刷（335 千円）、HP（1,151 千円）通信費（19 千円）、論文作成（47 千円）

平成 24 年度 3,781 千円：会議費（2,193 千円）、印刷費（680 千円）、通信費（69 千円）、HP/CG 作成費（825 千円）、学会参加費（14 千円）

平成 25 年度 4,000 千円：会議費（3,100 千円）、印刷費（300 千円）、通信費（100 千円）、HP/記事作成依頼費用（500 千円）

以上のように、本研究領域に配分された研究費は、研究を効率的に推進するために適切に使用されており、いずれの経費も必要不可欠なものであった。

6. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

総括班評価者の先生方からは、本領域について次のような評価コメントをいただいた。いずれも、異分野融合による天然物化学の新たな展開に期待を寄せる旨の評価コメントである。しかし、班員間での多くの共同研究がスタートする一方で、それらが真に融合して新しい成果として結実するにはある程度長い目で見る必要があることも共通の認識であるように思われる。

・大村 智 北里大学北里生命科学研究所天然物創薬推進プロジェクト・スペシャルコーディネーター
我が国の天然物化学は国際的に見ても伝統的に優れた成果を挙げ、絶えず若手の研究者を動員しながら発展して来ている。それを基盤として、さらに広く生命科学の発展に貢献して行くことが求められている。

このような折に新学術領域研究に当領域事業が採択されたことは、タイムリーなことである。研究報告から伺えるように、既に異分野の専門家による多くの共同研究が促進され、成果を挙げつつある。

「全ての偉大な進歩は境界領域に見出される」と、アンモニアの工業的合成を開発したカール・ボッシュが言っている。この事業が広く天然物に関わる学際的共同研究体制を構築する格好なものとなり、生物学領域の飛躍的発展を促し、生命現象の理解と医薬品創製等により、人々の健康と福祉に貢献する基盤となることを期待したい。

この領域研究の成果が直接関係する事柄ではないが、研究者の大多数は研究成果を国外の専門誌に発表されている現状に筆者は危惧を覚える。というのは、この研究事業のみならず、広く将来の我が国の科学の発展を目指す時、外国誌一辺倒ではなく、我が国の研究成果は自国で育てられた優れた専門誌に発表することも必要と思われるからである。

・浅島 誠 独立行政法人 日本学術振興会 (JSPS)・理事

日本の天然物化学は長い伝統を持つ分野である。現代は、生命科学研究において、分野ごとの重要領域と社会的期待という二つの側面があり、これらの融合が重要である。しかし、ナチュラルヒストリー（生物が進化の過程で歩んできた道）という新しい生命観に根ざした生物多様性の理解の重要性を忘れてはならない。これには、博物学的研究にとどまっている過去の文化的遺産を現代科学の水準で取り扱う必要がある。そのための方法論の開拓を本領域には期待したい。これにはいくつかの方法があるが、大規模ゲノム情報の取得によるゲノム生物の拡大と同時にケミカルバイオロジーもその一つであろう。また、*in vivo* と *in vitro* のギャップを埋める方法論も強く求められており、天然物ケミカルバイオロジーへの期待は大きい。その先には、自ずと生命の理解、医学・薬学といった出口を見据えることが出来よう。

・楠本 正一 大阪大学・名誉教授

自然界に見出される生物活性分子を対象に「天然物化学」と呼ばれて我が国で特に発達してきた分野の研究を、有効成分の分離・構造決定という古典的な内容から、既存の学問領域を超えて発展させようとして発足した本領域研究は、期待を超えた成果を予期させる。先端的な機器分析や分子生物学的手法なども積極的に取り入れて、さまざまな分子が生体内で実際にどのように認識され機能しているかを明らかにしようとする方向に、微量物質の扱いから、それらの構造解明、特定分子の生体内高感度検出など、独自の手法を持った研究者を組織化し、議論を重ね、領域メンバーによって独自に開発された手法の共有などが進んで協力が具体化し、成果が間もなく論文として現れ始めるものと期待できる。公募班を中心に積極的かつ活発な若手研究者を多く配したことも効果を発揮してシンポジウムでの議論も活発であり、互いに刺激し合って関連領域の今後の発展に大きく貢献することが強く期待できる。領域代表のリーダーシップが運営によく発揮されており、例えば折々に開かれている若手勉強会も意欲的なもので、その効果が現れはじめている。

・磯部 稔 台湾國立清華大學化学系・教授

ケムバイオの接合場面では、分子複合化のモチーフの共通原理「鍵束」を利用しつつ、その特異性を同時に検索することとなる。特定の分子が動的な生体分子と相互作用する事から、カスケード全体を理解し合理的に制御する事をめざすのみならず、共通原理による潜在的動態変化への考察もされている本領域は、構成する研究者とその実績からみて十分な実力を持っていると評価できる。

科学は分化して発展し、統合して成熟する。総合の場で未解決課題を発見し解決することで新学術発展へのフィードバックとする事が大切である。学術の発展には基礎から応用（サイエンス・テクノロジー）が連携して進む事が肝要である。本領域でも次世代の育成に多大の配慮とエネルギーが向けられており、成果も上がっているものと思われる。しかしながら、長期に最先端を走り続ける力は、基礎研究教育の成果に立脚していることを忘れてはならない。国力についても同じ事が言える。若手の育成を華やかなテクノロジーから始動するだけではなく、それらを目の当たりにさせた後、基礎学術の魅力と習得を力説する事が我国の長期的展望を明るくするものとする。

・星 元紀 東京工業大学(放送大学)・名誉教授

研究に関しては着実に成果が上がりつつあるが、一層のご努力を期待したい。すでに、この領域から新たな共同研究が出だしており、大変結構ではありますが、現時点であまりこの点を気にする必要はなく、少し長い目で見た方が良いと思います。また、共同研究が具体化せずとも、すでに分野の異なる班員の間でかなり影響しあっていることが議論の端々から伺われ、結構なことだと思います。

若手研究者 WS の開催など、若手育成のための努力も少しずつ実を結びだしていると思いますが、これも少し長い目で見て評価しなければならない問題です。ではありますが、公開シンポジウムや領域会議で若手の発言がもう少し活発になってほしいと思います。日本で、若手の会がもつ意味を理解しますが、若手だけで議論するというのは、サイエンスの本来あるべき姿ではないことを忘れないで欲しいと思います。この点、若手参加者がどこまで認識しているかいささか不安です。

NLは良くできていると思いますが、事務局のご苦労が偲ばれます。公開シンポジウムの開催等、アウトリーチに向けた努力も十分に行われていると思います。

アウトリーチなどの重要性は認識していますが、すべては研究面での成果が上がったうえでのことで、この面での努力を、特に若い方にはあまり求めるべきではないと思っています。

・福山 透 名古屋大学大学院創薬化学研究科・特任教授

新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー」は、太古から拡大、蓄積されてきた巨大な化合物ライブラリーである天然有機化合物を基盤として、多様な三次元構造によって発現する生物活性が如何なる分子標的によるものかを解明し、さらにその活性を制御することによって生命現象を解明すると同時に創薬に向けても寄与するという目的を持っている。以前の特定領域研究「生体機能分子の創製」に比べて、研究者数は半分の規模ながら、半田ビーズを中心とした「分子標的探索・生物学的評価」、多様な天然物の探索を中心とした「天然物リガンドの探索・合成」、そして生物活性天然物の構造改変を支柱とする「標的探索・合理的分子設計の新方法論」の三つの班が緊密に連携して同じ目的に向かっていくという、極めて合理的な構成になっている。若手による異分野の研究手法の勉強会や、公開シンポジウムなどによる人的交流によって領域内の共同研究の推進にも力を入れており、我が国のケミカルバイオロジー研究の発展に資するところが大きいと感じている。勿論、一朝一夕に研究成果が挙がるわけではないが、本体制をもって研究を推進すれば、自ずと重要な知見は得られるはずで、ある程度長い目でその成果を見ていきたい。

7. 主な研究成果（発明及び特許を含む）〔研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理する〕

（3 ページ程度）

現在実施している新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（発明及び特許を含む）について、図表などを用いて研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

【A01】

ビーズテクノロジーによる標的同一化に多くの成功例が見られた。また、非がん化正常組織を用いるリガンドスクリーニング、新規リガンドの発見などに大きな成果が上がった。

〔計画研究〕

半田は、ビーズテクノロジーを利用した標的同一化に大きな成果を上げた。進行中の研究を含め、10 例に達する標的同一化が達成されつつあり、天然物リガンド標的同一化におけるその有効性が実証されつつある。その中で、白血病や幹細胞がん由来の種々のがん細胞に対して抗がん活性を示す脂溶性ビタミンVK2の作用機構解明は特に興味深い。半田ビーズを利用したVK2標的タンパク質のアフィニティ精製と生化学的解析により、アポトーシス促進因子 Bak (Bcl-2 antagonist killer 1) を標的として同一化した (*Mol. Pharmacol.* **2013**, *83*, 613)。VK2 は、酸化を受けた後に Bak と共有結合を形成する。Bak の VK2 修飾によりミトコンドリアからチトクローム C の放出が起こり、アポトーシスが誘導される。これが VK2 の抗がん作用の1つであることを解明した。

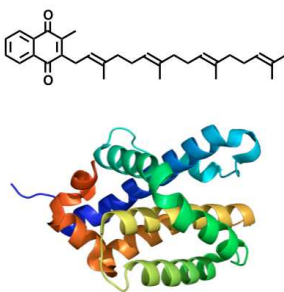
岡本は、独自の非がん化腸管上皮初代培養系を用いた生体応答解析系を構築し、正常組織において腸管上皮機能を調節する天然物リガンド探索を可能にする実験系を構築した。腸管上皮幹細胞を EGFP により可視化したマウスを用いることにより、幹細胞の動態を *in vitro* でリアルタイムに追跡可能な系を構築し (*Nat. Med.*, **2012**, *18*, 618)、A02 石橋による医療応用を目指した天然物リガンドの探索が進行中である。

小林は、汎用性の高い生物活性物質の標的タンパク質同定法を検討した。標的タンパク質の捕捉補助基としてホウ酸をもつプローブを作成し、低酸素環境選択的がん細胞増殖物質 furospinosulin-1 の標的タンパク質として転写因子 p54nrb および LEDGF を得た。また、結核菌由来の DNA をランダムに過剰発現する形質転換株を用いて、抗菌物質の標的分子を解析する新たな方法論を開発し、3 種の抗潜在性結核物質 halicyclamine A、agelasine D および trichoderin A の標的が、それぞれ DedA ファミリーの機能未知膜タンパク質、ジオキシゲナーゼおよび ATP 合成酵素であることを明らかにした。

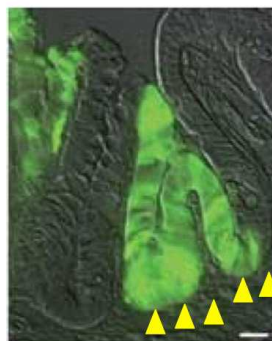
〔公募研究〕

西山は、タンパク質の膜挿入活性を担う活性本体が、MPLase と名付けた糖脂質であることを明らかにした (*Nat. Commun.*, **2012**, *3*, 1260)。また、その標的として分泌タンパク質膜透過装置 Sec YEG を同一化した (*PNAS* in press)。これは酵素活性をもつ糖脂質の発見であり、画期的な成果である。

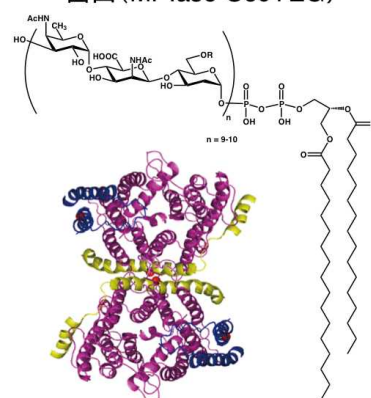
半田(ビタミンK2-Bak)



岡本(腸管上皮初代培養細胞から再構築された機能的単位)



西山(MPLase-SecYEG)



【A02】

天然物リガンドの合成的供給に留まらず、構造単純化リガンドの開発に成功例が多く見られた。また、新規リガンド探索と標的同一化が直線的に進行する例も見られた。

〔計画研究〕

海洋天然物リガンド ブリオスタチン 1 (bryo-1) は、副作用の少ない抗がん剤として期待されているが、天然からの単離収率はきわめて低く供給面が大きな課題となっている。入江は、天然の発がん促進物質であるアプリシアトキシン (ATX) の骨格を利用して、bryo-1 を凌駕する抗がん剤シード開発を目指した (*J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 5614)。ATX の構造単純化リガンドである Aplog-1 を系統的に構造修飾した結果、10 位に不斉メチル基を導入した 10-Me-Aplog-1 が Aplog-1 の 10 倍以上高いがん増殖抑制活性を示すことを明らかにした。一方で本化合物は ATX とは異なり、マウス皮膚発がん 2 段階試験において、ATX の 5 倍量塗布でも発がん促進活性を示さず、bryo-1 に代わる新規抗がん剤シードになる可能性が示唆された。本化合物には、複数の製薬企業が興味を示している。A01 半田、A02 井本と連携して、Aplog-1 の細胞内標的タンパク質探索が進行中である。

井本は、がんおよびパーキンソン症の疾患モデル系を用いて天然物リガンドの探索とその作用機構解析を行った。EGF受容体過剰発現細胞に選択的細胞死を誘導する天然物リガンドの探索を行い、放線菌 1864-66 株の生産する BE-54017 を再発見し、V-ATPase を標的としていることを明らかにした (*Org. Lett.*, **2012**, *14*, 4418)。また A02 渡邊によって合成された EMT 非依存的がん細胞遊走阻害物質 UTKO1 は、癌の転移を防ぐ医薬品としての応用が期待されている。その標的が 14-3-3 とであることを見だし、がん細胞遊走機構における 14-3-3 との役割を明らかにした (*J. Biol. Chem.*, **2011**, *286*, 39259)。一方、オートファジー制御物質として、微生物培養液からカルコン類である

Xanthohumol (XN) を再発見し、A03 室井との共同研究で、その標的が valosin containing protein (VCP) であることを明らかにした (*ACS Chem. Biol.*, **2012**, *7*, 892)。

品田は、グルタミン酸受容体リガンドであるカイトセファリン、アクロメリン酸 A をリードとする高活性グルタミン酸受容体リガンド創製を行った。カイトセファリン・イオンチャネル型グルタミン酸受容体複合体の結晶構造解析の結果から、活性発現に必須の構造単位を特定することに成功し (*J. Biol. Chem.*, **2012**, *287*, 41007)、構造単純化リガンドの分子設計に道を開いた。

[公募研究]

不破は、細胞増殖阻害活性をもつ天然物リガンド ネオペルトライドの簡便な合成法を開発し、天然物リガンドと同等の活性を持つ構造単純化リガンドの開発に成功した (*Chem. Eur. J.*, in press)。また、その特異な作用を見いだした (非公開部分参照)。

河岸は、キノコ的一种から前例のないステロイド骨格を持つ天然物リガンドを発見した。その活性に注目が集まっている (*Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 10820)。

[A03]

微量膜標的タンパク質の同定を可能にする標的的同定法をはじめ、数多くのユニークな標的的同定法が開発され、成功例として蓄積されつつある。また、分子プローブの合成を容易にするビルディングブロックの開発など、領域全体の目的推進に資する成果もあった。一方、ガンビエロールを基にした構造単純化リガンドの開発に大きな成果が上がり、今後の構造単純化リガンド開発のモデルスタディーとして期待が集まる。

[計画研究]

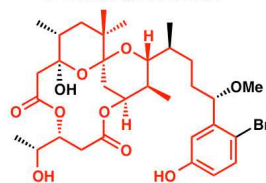
上田は、独自に開発した CMP-guided Protein Chromatography 法により、植物就眠運動を誘導するジャスモン酸グルコシドの極微量膜標的タンパク質の同定に成功した。また、Na/K-ATPase 阻害剤ウワバインのアグリコン、ウアバゲニンがステロイドホルモンとして機能することを見いだした (A01 岡田との共同研究)。これらの標的的同定により、配糖体化によって動植物ホルモンの受容体と活性が全く別種のものに変換される現象 "Glycosylation Switching" を発見し、生体内で機能する新たな活性制御機構の一端を解明した。

木越は、極めて強い抗腫瘍性を示し、抗がん剤のリードとして期待されている海洋天然物アブリロニン A (ApA) の抗腫瘍性作用機序解明を目指して研究を行った。ApA が強力なアポトーシス誘導活性を示すことが明らかとなり、プローブ分子を開発して、ApA がアクチン関連タンパク質 ARP2, ARP3 と相互作用することを明らかにした (*J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 20314)。しかし、これらは ApA の強力な抗腫瘍活性を説明できず、総括班連携研究者の上杉と共同でプローブ分子に改良を加えて作用機序の解明を進めた (非公開部分参照)。

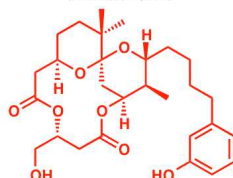
ガンビエロール (Gb) は、食中毒シガテラの原因渦鞭毛藻から強力なマウス致死成分として単離されたポリ環状エーテル天然物リガンドであり、電位依存性カリウムイオンチャネル (Kv チャネル) サブタイプ Kv1 及び Kv3 に対して強力な阻害活性を示す。佐々木は、Gb の Kv チャネル阻害活性に必要な最小構造単位をもつ単純化リガンドを開発し、イオンチャネルサブタイプ選択的阻害剤の合理的設計のための化学的基盤確立を目指した。これまでの知見を基にして、Gb の毒性発現に重要な右側構造を保持した構造単純化リガンド (4 環性及び 7 環性) を設計・合成し、マウス小脳顆粒細胞を用いた電気生理実験を行い、2 種の単純化アナログともに Gb と同等の Kv チャネル阻害活性を示すことを明らかにした (*J. Am. Chem. Soc.*,

入江 (構造単純化による活性分離)

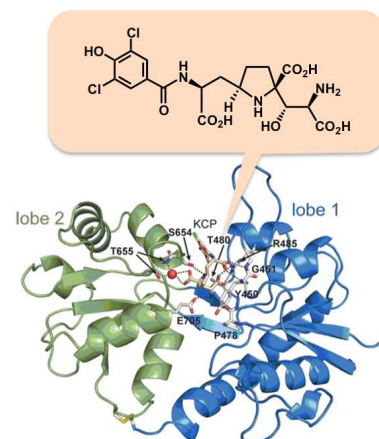
Aplysiatoxin: 発がん促進物質
がん細胞増殖抑制活性



10-Me-Aplog-1: 発がん促進作用を示さない
抗腫瘍性物質

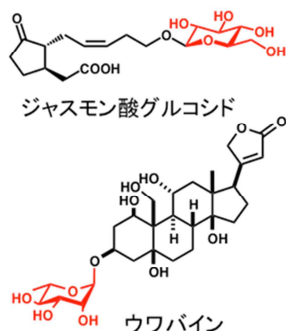


品田 (カイトセファリン受容体結晶構造
による分子設計基盤)

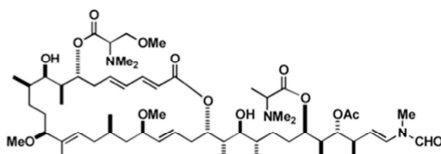


2012, 134, 7467)。また、Kv1.2 チャンネルを過剰発現させた HEK293T 細胞株を作製し（領域内共同研究）、Gb 及び 2 種の構造単純化アナログのチャンネルサブタイプに対する阻害活性評価を実施した。その結果、いずれの単純化アナログも Gb と同様にナノモル濃度で Kv1.2 チャンネルを阻害することを明らかにした。

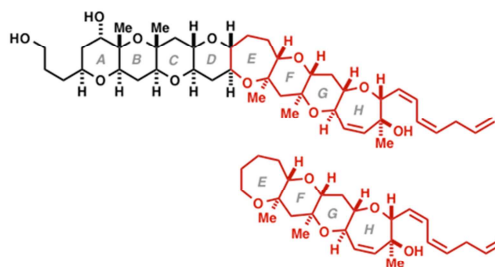
上田 (配糖体リガンドと
"Glycosylation Switching")



木越 (アプリロニンAの標的同定)



佐々木 (ポリ環状エーテルの
最小活性単位構造)



[公募研究]

細谷は、天然物リガンドのプローブ化のための新しいジアジドビルディングブロックを開発した。これは、班員の所有する天然物リガンドに容易に導入でき、リガンドを迅速にプローブ化するための方法論整備に大きく貢献した。

高橋は、リガンド構造中の標的と相互作用する部位を NMR を用いてマッピングする新手法を開発した (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1362)。構造単純化リガンド開発のための強力な方法論となる可能性があり、班員間の共同研究が進行中である。

室井は、独自に開発した MorphoBase、ChemProteoBase 解析により、標的同定に有力な方法を提供した (*Chem. Biol.* **2012**, 19, 1620)。これらの手法による班員間の共同研究が進行中である。

8. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ程度）

現在実施している新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、計画研究・公募研究毎に順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

=論文=

【計画研究】

1. Hotta, K.; Nashimoto, A.; Yasumura, E.; Suzuki, M.; Azuma, M.; Iizumi, Y.; Shima, D.; Nabeshima, R.; Hiramoto, M.; Okada, A.; Sakata-Sogawa, K.; Tokunaga, M.; Ito, T.; Ando, H.; Sakamoto, S.; Kabe, Y.; Aizawa, S.; Imai, T.; Yamaguchi, Y.; Watanabe, H.; *Handa, H. Vesnarinone suppresses TNF α mRNA expression by inhibiting valosin-containing." *Mol. Pharmacol.* **83**, 930-938 (2013). (査読有)
2. Karasawa, S.; Azuma, M.; Kasama, T.; Sakamoto, S.; Kabe, Y.; Imai, Y.; Yamaguchi, Y.; Miyazawa, K.; *Handa, H. "Vitamin K2 Covalently Binds to Bak and Induces Bak-Mediated Apoptosis" *Mol. Pharmacol.* **83**, 613-620 (2013). (査読有)
3. Diamant, G.; Amir-Zilberstein, L.; Yamaguchi, Y.; *Handa, H.; Dikstein, R. "DSIF restricts NF- κ B signaling by coordinating elongation with mRNA Processing of negative feedback genes." *Cell Reports* **2**, 1-10 (2012). (査読有)
4. Ito, Y.; Ito, T.; Karasawa, S.; Enomoto, T.; Nashimoto, A.; Hase, Y.; Sakamoto, S.; Mimori, T.; Matsumoto, Y.; Yamaguchi, Y.; *Handa, H. "Identification of DNA-dependent protein kinase catalytic subunit (DNA-PKcs) as a novel target of Bisphenol A." *PLoS ONE* **7**, e50481 (2012). (査読有)
5. Maekawa, N.; Hiramoto, M.; Sakamoto, S.; Ikeda, M.; Naitou, M.; Acharya, H. P.; Kobayashi, Y.; Suematsu M.; *Handa, H.; Imai, T. "High performance affinity chromatography method for identification of 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J2 interacting factors using magnetic nanobeads." *Biomed. Chromatogr.* **25**, 466-471 (2011). (査読有)
6. Yui, S., Nakamura, T., Sato, T., Nemoto, Y., Mizutani, T., Zheng, X., Ichinose, S., Nagaishi, T., Okamoto, R., Tsuchiya, K., Clevers, H., *Watanabe, M. Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5+ stem cell, *Nat. Med.*, **18**, 618-623 (2012) (査読有)
7. Yamaji, O., Nagaishi, T., Totsuka, T., Onizawa, M., Suzuki, M., Tsuge, N., Hasegawa, A., Okamoto, R., Tsuchiya, K., Nakamura, T., Arase, H., Kanai, T., *Watanabe, M. The development of colitogenic CD4+ T cells is regulated by IL-7 in collaboration with natural killer cell function in a murine model of colitis, *J. Immunol.*, **188**, 2524-2536 (2012). (査読有)
8. Nemoto, Y., Kanai, T., Shinohara, T., Ito, T., Nakamura, T., Okamoto, R., Tsuchiya, K., Lipp, M., Eishi, Y., *Watanabe, M. Luminal CD4+ T cells penetrate gut epithelial monolayers and egress from lamina propria to blood circulation, *Gastroenterology*, **141**, 2130-2139 (2011). (査読有)
9. Toyota K., Kato Y., Sato M., Sugiura N., Miyagawa S., Miyakawa H., Watanabe H., Oda S., Ogino Y., Hiruta C., Mizutani T., Tatarazako N., Paland S., Jackson C., Colbourne J. K., *Iguchi T. Molecular cloning of doublesex genes of four cladocera(water flea)species, *BMC Genomics.*,**14**:239(2013) (査読有)
10. Kato Y., Matsuura T., *Watanabe H. Genomic integration and germline transmission of plasmid injected into crustacean Daphnia magna eggs, *PLoS ONE*, **7**(3):e45318(2012). (査読有)
11. *Arai, M., Niikawa, H., *Kobayashi, M. Marine derived fungal sesterterpenes, ophiobolins, inhibit biofilm formation of Mycobacterium species, *J. Nat. Med.*, **67**, 271-275 (2013). (査読有)
12. *Kotoku, N., Sumii, Y., Hayashi, T., Tamura, S., Kawachi, T., Shiomura, S., Arai, M., *Kobayashi, M. Creation of readily accessible and orally active analogue of cortistatin A, *ACS Med. Chem. Lett.*, **3**, 673-677 (2012). (査読有)
13. *Arai, M., Liu, L., Fujimoto, T., Setiawan, A., *Kobayashi, M. DedA protein relates to action-mechanism of halicyclamine A, a marine spongean macrocyclic alkaloid, as an anti-dormant mycobacterial substance, *Marine Drugs*, **9**, 984-993 (2011). (査読有)
14. *Kotoku, N., Fujioka, S., Nakata, C., Yamada, M., Sumii, Y., Kawachi, T., Arai, M., *Kobayashi, M. Concise synthesis and structure-activity relationship of furopsinosulin-1, a hypoxia-selective growth inhibitor from marine sponge, *Tetrahedron*, **67**, 6673-6678 (2011). (査読有)
15. Hanaki, Y., Kikumori, M., Ueno, S., Tokuda, H., Suzuki, N., *Irie, K. Structure-activity Studies at Position 27 of Aplog-1, a Simplified Analog of Debromoaplysiatoxin with Anti-proliferative activity,

- Tetrahedron*, doi: org/10.1016/j.tet.2013.02.008, in press (2013). (査読有)
16. Kamachi, H., Tanaka, K., Yanagita, R. C., Murakami, A., Murakami, K., Tokuda, H., Suzuki, N., Nakagawa, Y., *Irie, K. Structure-activity Studies on the Side Chain of a Simplified Analog of Aplysiatoxin (Aplog-1) with Anti-proliferative Activity, *Bioorg. Med. Chem.*, **21**, 2695-2702 (2013). (査読有)
 17. Yanagita, R. C., Kamachi, H., Kikumori, M., Tokuda, H., Suzuki, N., Suenaga, K., Nagai, H., *Irie, K., Effects of the Methoxy Group in the Side Chain of Debromoaplysiatoxin on Its Tumor-promoting and Anti-proliferative Activities, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, in press. (査読有)
 18. Kikumori, M., Yanagita, R. C., Tokuda, H., Suzuki, N., Nagai, H., Suenaga, K., *Irie, K. Structure-activity Studies on the Spiroketal Moiety of a Simplified Analog of Debromoaplysiatoxin with Anti-proliferative Activity, *J. Med. Chem.*, **55**, 5614-5626 (2012). (査読有)
 19. Magi S, Tashiro, E. and *Imoto, M. A chemical genomic study identifying diversity in cell migration signaling in cancer cells. *Scientific Reports* 2: 823 (2012) (査読有)
 20. Kobayashi H, Harada, H, Nakamura M, Futamura Y, Ito A, Yoshida M, Iemura S, Shin-ya K, Doi T, Takahashi T, Natsume T, Imoto, M. and *Sakakibara, Y. Comprehensive Predictions of Target Proteins Based on Protein-Chemical Interaction Using Virtual Screening and Experimental Verifications. *BMC Chemical Biology*, 12: 2 (2012) (査読有)
 21. Sasazawa Y, Kanagaki S, Tashiro, E., Nogawa T, Muroi M, Kondoh Y, Osada H, *Imoto, M. Xanthohumol Impairs Autophagosome Maturation through Direct Inhibition of Valosin-Containing Protein. *ACS Chemical Biology*, 7, 892-900 (2012) (査読有)
 22. Kobayashi H, Ogura Y, Sawada M, Nakayama T, Takano K, Minato Y, Takemoto Y, Tashiro, E., Watanabe H & *Imoto, M. Involvement of 14-3-3 proteins in the second EGF-induced wave of Rac1 activation in the process of cell migration. *J. Biol. Chem.* 286: 39259-39268 (2011) (査読有)
 23. Sun, Y., Takada, K., Takemoto, Y., Yoshida, M., Nogi, Y., Okada, S., *Matsunaga, S. Gliotoxin analogues from a marine-derived fungus, *Penicillium* sp., and their cytotoxic and histone methyltransferase inhibitory activities, *J. Nat. Prod.*, 75, 111-114 (2012). (査読有)
 24. Suzuki, M., Ueoka, R., Takada, K., Okada, S., Ohtsuka, S., Ise, Y., *Matsunaga, S. Isolation of spirastrellolides A and B from a marine sponge *Epiplasis* sp. and their cytotoxic activities *J. Nat. Prod.*, 75, 1192-1195 (2012). (査読有)
 25. Imae, Y., Takada, K., Okada, S., Ise, Y., Yoshimura, H., Morii, Y., *Matsunaga, S. Isolation of ciliatamide D from a marine sponge *Stelletta* sp. and a reinvestigation of the configuration of ciliatamide A *J. Nat. Prod.*, 76, 755-758 (2012). (査読有)
 26. *Arai, M. A., Koryudzu, K., Koyano, T., Kowithayakorn, T., *Ishibashi, M. Naturally occurring Ngn2 promoter activators from *Butea superba*, *Mol. BioSys.*, accepted (査読有)
 27. *Arai, M. A., Fujimatsu, T., Uchida, K., Sadhu, S. K., Ahmed, F., *Ishibashi, M., Hh signaling inhibitors from *Vitex negundo*, naturally occurring inhibitor of GLI1-DNA complex, *Mol. BioSys.*, **9**, 1012-1018 (2013) (査読有)
 28. *Arai, T., Yamamoto, Y., Awata, A., Kamiya, K., Ishibashi, M., *Arai, M. A., Catalytic asymmetric synthesis of mixed 3,3'-bisindoles and their evaluation as Wnt signaling inhibitors, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 2486-2490 (2013) (査読有)
 29. *Arai, M. A., Tateno, C., Koyano, T., Kowithayakorn, T., Kawabe, S., *Ishibashi, M., New Hedgehog/GLI-signaling inhibitors from *Adenium obesum*, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 1133-1139 (2011) (査読有)
 30. Minakawa, T., Toume, K., Arai, M. A., Sadhu, S. K., Ahmed, F., *Ishibashi, M., Eudesmane-type sesquiterpenoid and guaianolides from *Kandelia candel* in a screening program for compounds to overcome TRAIL-resistance, *J. Nat. Prod.*, **75**, 1431-1435 (2012). (査読有)
 31. Yasuno, Y., Hamada, M., Yamada, T., *Shinada, T.; Ohfuné, Y., Stereoselective Synthesis of (E)- α , β -Dehydroamino Acid Esters, *Eur. J. Org. Chem.*, 1884-1888 (2013). (査読有)
 32. Kawanaka, Y., Shimizu, A., Shinada, T., Tanaka, R., *Teki, Y. Using Stable Radicals to Protect Pentacene Derivatives from Photogradation, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **52**, 2013 (in press). (査読有)
 33. Ahmed, A. H., Hamada, M., Shinada, T., Ohfuné, Y., Weerasinghe, L., Garner, P. P., *Oswald, R. E., The Structure of (-)-Kaitocephalin Bound to the Ligand Binding Domain of the

- (S)- α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid (AMPA)/Glutamate Receptor, GluA2, *J. Biol. Chem.*, **287**, 41007-41013 (2012). (査読有)
34. Oguro, D., *Watanabe, H. Asymmetric Synthesis and Sensory Evaluation of Sedanenolide, *Biosci. Biotech. Biochem.* **75**, 1502-1505 (2011). (査読有)
 35. Yoshikawa, K., Nakagawa, H., Mori, N., Watanabe, H., *Touhara, K. An unsaturated aliphatic alcohol as a natural ligand for a mouse odorant receptor, *Nature Chemical Biology*, **9**, 160-162 (2013). (査読有)
 36. S. Tamura, S. Inomata, M. Ebine, T. Genji, I. Iwakura, M. Mukai, M. Shoji, T. Sugai, *M. Ueda, Triazolyl-Phenyl Linker System Enhancing Aqueous Solubility of Molecular Probe and Efficiency in Affinity Labeling of Target Protein for Jasmonate Glucoside, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **23**, 188-193 (2013). (査読有)
 37. *M. Ueda, G. Yang, Y. Ishimaru, S. Tamura, T. Itabashi, K. Kiyota, S. Kuwahara, S. Inomata, M. Shoji, T. Sugai, Hybrid Stereoisomers of Compact Molecular Probes Based on Jasmonic Acid Glucoside: Syntheses and Biological Evaluations, *Bioorg. Med. Chem.*, **20**, 5832-5843 (2012). (査読有)
 38. *H. Kasai, T. Murakami, Y. Ikuta, Y. Koseki, K. Baba, H. Oikawa, H. Nakanishi, M. Okada, M. Shoji, M. Ueda, H. Imahori, M. Hashida, Creation of Pure Nanodrugs and Their Anticancer Properties, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 10315-10318 (2012). (査読有)
 39. *M. Ueda, Chemical Biology of Natural Products on the Basis of Identification of Target Proteins (Highlight Review), *Chem. Lett.*, **41**, 658-666 (2012). (査読有)
 40. H. Takayama, H., Takahashi, S., Moriya, T., Osada, H., Iwabuchi, Y., Kanoh, N. * Detection of cytochrome P450 substrates by using a small-molecule droplet array on an NADH-immobilized solid surface, *ChemBioChem*, **12**, 2748-2752 (2011) (査読有).
 41. Fukuda, H., Nishiyama, Y., Nakamura, S., Ohno, Y., Eguchi, T., Iwabuchi, Y., Usui, T., Kanoh, N. * Synthesis and Structure-Activity Relationship of Vicenistatin, a Cytotoxic 20-Membered Macrolactam Glycoside, *Chem. Asian J.*, **7**, 2872-2881 (2012) (査読有).
 42. Kanoh, N. *, Suzuki, T., Kawatani, M., Katou, Y., Osada, H., Iwabuchi, Y. Dual Structure-Activity Relationship of Osteoclastogenesis Inhibitor Methyl Gerfelin Based on TEG Scanning, *Bioconjugate Chem.* **24**, 44-52 (2013) (査読有).
 43. *Kita, M., Hirayama, Y., Sugiyama M., *Kigoshi, H., Development of Highly Cytotoxic and Actin-Depolymerizing Biotin Derivatives of Aplyronine A, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 9871-9874 (2011). (査読有)
 44. Kobayashi, K., Fujii, Y., Hirayama, Y., Kobayashi, S., Hayakawa, I., *Kigoshi, H., Design, Synthesis, and Biological Evaluations of Aplyronine A-Mycalolide B Hybrid Compound, *Org. Lett.*, **14**, 1290-1293 (2012). (査読有)
 45. Ohyoshi, T., Funakubo, S., Miyazawa, Y., Niida, K., Hayakawa, I., *Kigoshi, H., Total Synthesis of (-)-13-Oxyingenol and its Natural Derivative, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 4972-4975 (2012). (査読有)
 46. *Kita, M., Yoneda, K., Hirayama, Y., Yamagishi, K., Saito, Y., Sugiyama, Y., Miwa, Y., Ohno, O., Morita, M., Suenaga, K., *Kigoshi, H., Fluorescent Aplyronine A: Intracellular Accumulation and Disassembly of Actin Cytoskeleton in Tumor Cells, *ChemBioChem*, **13**, 1754-1758 (2012). (査読有)
 47. *Kita, M., Hirayama, Y., Yamagishi, K., Yoneda, K., Fujisawa, R., *Kigoshi, H., Interactions of the Antitumor Macrolide Aplyronine A with Actin and Actin-Related Proteins Established by Its Versatile Photoaffinity Derivatives, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 20314-20317 (2012). (査読有)
 48. Adachi, M., Higuchi, K., Thasana, N., Yamada, H., *Nishikawa, T. Stereocontrolled Synthesis of an Indole Moiety of Suspendole and Stereochemical Assignment of the Side Chain. *Org. Lett.*, **14**, 114-117 (2012). (査読有)
 49. Adachi, M., Imazu, T., Isobe, M., *Nishikawa, T. An Improved Synthesis of (-)-5,11-Dideoxytetrodotoxin. *J. Org. Chem.*, **78**, 1699-1705 (2013). (査読有)
 50. *Unno, M., Shinohara, M., Takayama, K., Tanaka, H., Teruya, K., Doh-ura, K., Sakai, R., Sasaki, M., *Ikeda-Saito, M. Binding and Selectivity of the Marine Toxins Neodysiherbaine A, and Its Synthetic Analogues, to Gluk1 and Gluk2 Kainate Receptors, *J. Mol. Biol.*, **413**, 667-683 (2011). (査読有)
 51. Ebine, M., *Fuwa, H., *Sasaki, M. Total Synthesis of (-)-Brevenal: A Streamlined Strategy for Practical Synthesis of Polycyclic Ethers, *Chem. Eur. J.*, **17**, 13754-13761 (2011). (査読有)
 52. Alonso, E., Fuwa, H., Vale, C., Suga, Y., Goto, T., Konno, Y., Sasaki, M., LaFerla, F. M., Vieytes, M. R., Gimenez-Llort, L., *Botana, L. M. Design and Synthesis of Skeletal Analogues of Gambierol:

- Attenuation of Amyloid- β and Tau Pathology with Voltage-Gated Potassium Channel and N-Methyl-D-Aspartate Receptor Implications, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 7467–7479 (2012). (査読有)
53. *Fuwa, H., Ishigai, K., Hashizume, K., *Sasaki, M. Total Synthesis and Complete Stereostructure of Gambieric Acid A, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 11984–11987 (2012).
54. Ishigai, K., Fuwa, H., Hashizume, K., Fukazawa, R., Cho, Y., Yotsu-Yamashita, M., *Sasaki, M. Total Synthesis and Biological Evaluation of (+)-Gambieric Acid A and Its Analogues, *Chem. Eur. J.*, **19**, 5276–5288 (2013). (査読有)

【公募研究】

- Moser, M., Nagamori, S., Huber, M., Tokuda, H. and *Nishiyama, K., Glycolipozyme MPLase is essential for topology inversion of SecE during preprotein translocation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, in press (2013). (査読有)
- *Nishiyama, K., Maeda, M., Yanagisawa, K., Nagase, R., Komura, H., Iwashita, T., Yamagaki, T., Kusumoto, S., Tokuda, H. and Shimamoto, K., MPLase is a glycolipozyme essential for membrane protein integration, *Nat. Commun.*, **3**, 1260 (2012). (査読有)
- J. Wu, S. Tokuyama, K. Nagai, N. Yasuda, K. Noguchi, T. Matsumoto, H. Hirai, and H. *Kawagishi, Strophasterols A to D with an unprecedented steroid skeleton: from the mushroom *Stropharia rugosoannulata*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **51**, 10820–10822 (2012). (査読有)
- Y. Aoki, S. Tanimoto, D. Takahashi, *K. Toshima, Photodegradation and inhibition of drug-resistant influenza virus neuraminidase using anthraquinone-sialic acid hybrids, *Chem. Commun.*, **49**, 1169–1171 (2013). (査読有)
- D. Takahashi, T. Miura, *K. Toshima, Photodegradation of lipopolysaccharides and the inhibition of macrophage activation by anthraquinone-boronic acid hybrids, *Chem. Commun.*, **48**, 7595–7597 (2012). (査読有)
- Y. Imai, S. Hirono, H. Matsuba, H., T. Suzuki, Y. Kobayashi, H. Kawagishi, D. Takahashi, and *K. Toshima Degradation of target oligosaccharides by anthraquinone-lectin hybrids with light switching, *Chemistry Asian J.*, **7**, 97–104 (2012). (査読有)
- S. Tanimoto, D. Takahashi, *K. Toshima, Chemical methods for degradation of target proteins using designed light-activatable organic molecules, *Chem. Commun.*, **48**, 7659–7671 (2012). (査読有)
- *Fuwa, H., Kawakami, M., Noto, K., Muto, T., Suga, Y., Konoki, K., Yotsu-Yamashita, M., Sasaki, M. Concise Synthesis and Biological Assessment of (+)-Neopeltolide and a 16-Member Stereoisomer Library of 8,9-Dehydroneopeltolide: Identification of Pharmacophoric Elements, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, in press. (査読有)
- K. Mizusawa, Y. Takaoka, *I. Hamachi, Specific Cell Surface Protein Imaging by Extended Self-Assembling Fluorescent Turn-on Nanoprobes, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 13386–13395 (2012). (査読有)
- Y. Takaoka, A. Ojida, *I. Hamachi, Protein Organic Chemistry and Applications for Labeling and Engineering in Live-Cell Systems, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 4088–4106 (2013).
- K. Matsuo, Y. Kioi, R. Yasui, Y. Takaoka, T. Miki, S. Fujishima, *I. Hamachi, One-step construction of caged carbonic anhydrase I using a ligand-directed acyl imidazole-based protein labeling method, *Chem. Sci.*, in press (2013). (査読有)
- D. Hayashi, N. Kato, T. Kuzuyama, Y. Sato, *J. Ohkanda, Antimicrobial N-(2-chlorobenzyl)-substituted hydroxamate is an inhibitor of 1-deoxy-D-xylulose 5-phosphate synthase, *Chem. Commun.*, in press (2013). (査読有)
- M. Takahashi, A. Kawamura, N. Kato, T. Nishi, I. Hamachi, *J. Ohkanda, Phosphopeptide-dependent labeling of 14-3-3 proteins by fusicoccin-based fluorescent probes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 509–512 (2012). (査読有)
- Y. Mizukoshi, A. Abe, T. Takizawa, H. Hanzawa, Y. Fukunishi, I. Shimada, and *H. Takahashi, An accurate pharmacophore mapping method by NMR spectroscopy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 1362–1365 (2012). (査読有)
- H. Inoue, A. Iihara, *H. Takahashi, I. Shimada, I. Ishida, and Y. Maeda, Affinity transfer to a human protein by CDR3 grafting of camelid VHH, *Protein Sci.*, **20**, 1971–1981 (2011). (査読有)
- T. Asakawa, A. Hiza, M. Nakayama, M. Inai, D. Oyama, H. Koide, K. Shimizu, T. Wakimoto, N. Harada,

- H. Tsukada, N. Oku, *T. Kan, PET Imaging Investigation of Nobiletin Based on a Practical Total Synthesis, *Chem. Commun.* **47**, 2868-2870 (2011). (査読有)
16. K. Uchida, T. Ogawa, Y. Yasuda, H. Mimura, T. Fujimoto, T. Fukuyama, T. Wakimoto, T. Asakawa, Y. Hamashima *T. Kan, Stereocontrolled Total Synthesis of (+)- UCS1025A *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**, 12850-12853, (2012). (査読有)

＝アウトリーチ活動＝

1. 荒井雅吉, 小林資正: 低酸素環境適応がん細胞を標的とする新規抗がん薬. DSANJ 疾患別商談会(がん領域)(大阪)平成25年1月31日
2. 古徳直之, 小林資正: 血管新生を標的とする抗がん剤リードの創製 -コルチスタチンA類似体リード化合物-. DSANJ 疾患別商談会(がん領域)(大阪)平成25年1月31日
3. 古徳直之: 海洋天然物をモチーフとした新規抗がん剤リード化合物. JST 推薦シーズ新技術説明会(東京)平成25年2月25日
4. 入江一浩: プロテインキナーゼCを標的とした新規抗がん剤シーズ. 京都大学新技術説明会(東京)平成24年8月24日.
5. 井本正哉 「ケミカルバイオロジーによる治療薬リード探索」第12回慶應科学技術展 (東京)2011年12月19日.
6. 公開講座: 石橋正己, 自然のなかに薬をさがす: 柏の葉千葉学講座(2013年7月21日), さわやかちば県民プラザ(予定).
7. 高校講義: 石橋正己, 自然のなかにくすりをさがす: 千葉県立佐原高等学校(2013年7月10日). 他5件.
8. 公開講座: 池上文雄, 石橋正己, "夏休み薬草教室"(2012年7月29日および2011年7月24日), 千葉大学.
9. 公開講座: 石橋正己, "天然物と千葉", 千葉市科学フェスタ2011「薬用植物の世界」(2011年11月6日), 千葉大学.
10. 技術説明会: 石橋正己, "ウイントシグナルに作用する天然物の探索", 科学技術振興機構新技術説明会, 2012年2月10日, 東京・市ヶ谷.
11. 化学で考える化合物と生体の応答、品田哲郎 大阪市立大学「市大授業」2013年4月29日(月) .
12. 高校講義: 上田 実、静岡県立沼津東高等学校(2012年10月20日).
13. 高校講義: 上田 実、岩手県立花巻北高等学校(2013年6月4日).
14. 東北大学オープンキャンパス「生物に活性を持つ分子」(学術領域「植物細胞壁機能」との合同アウトリーチ).
15. 西川俊夫: BS フジ、ガリレオ X「毒と薬 毒がささやく生命の謎」出演 2013.02.24, 9:30-10:00.

＝主催シンポジウム＝

キックオフシンポジウム、公開シンポジウム(5回)、若手ワークショップ(4回)、地区ミニシンポジウム(4回) (「各計画研究に係わる事項」総括班研究課題をご参照下さい) 以外に以下の関連シンポジウムを企画・主催した。

1. 日本薬学会第133年会シンポジウム「天然物ケミカルバイオロジー: 分子標的と活性制御」, 横浜, オーガナイザー 叶直樹, 荒井緑, 2013年3月.
2. 日本農芸化学会 2013年大会シンポジウム「ポリフェノールのケミカルバイオロジー最先端」, オーガナイザー 上田 実, 2013年3月.
3. 日本薬学会第132年会シンポジウム「天然物パワー3: 自然に学ぶ」, 札幌, オーガナイザー 塚本佐知子, 石橋正己, 2012年3月.
4. 日本化学会第92春期年会シンポジウム「天然物ケミカルバイオロジー」, オーガナイザー 上田 実, 2012年3月.
5. 日本農芸化学会 2012年大会シンポジウム「天然物ケミカルバイオロジー」, オーガナイザー 上田 実, 2012年3月.
6. 日本生薬学会第58回年会シンポジウム「若手研究者によるシンポジウム—生薬学領域でのこれからの天然物化学—」, 東京, オーガナイザー 森田博史, 石橋正己, 2011年9月.

9. 今後の研究領域の推進方策（2 ページ程度）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募班での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

これまでの研究によって、本新学術領域研究の第一の柱である「天然物リガンドの標的探索」に関して、方法論の整備と成功例の蓄積が順調に推移している。半田ビーズテクノロジーの天然物リガンドへの適用に加えて、これまで困難であった微量膜標的タンパク質の探索も、上田が開発した CMP-guided Protein Chromatography 法が強力なツールとなることが分かった。今後の領域推進においては、さらなる方法論整備と成功例の蓄積に加え、得られた知見を整理・分類し、天然物リガンド標的探索のための実験プロトコル集を作成して HP 上で公開するなど、領域で得られた集合知を一般に啓蒙するための活動が必要と思われる。実験ノウハウなどは、各研究室の「秘伝」的な側面もあるが、趣旨に賛同していただける研究者を募り可能な限り公開を実現していきたい。総括班に配置した研究支援者は標的探索に関する専門的知識を持っており、これらの活動に大きな役割を果たすことになろう。

一方、今後の本領域推進に関する問題点は以下の 3 点である。いずれも、領域スタート時から、後半の重点課題として想定していたものである。

- 1) 生物学的検証実験 (validation) のための生物学研究者との連携強化
- 2) 研究対象となるリガンド-標的複合体に関する構造生物学的知見の蓄積
- 3) 超活性 (高機能) 構造単純化リガンド (truncated ligand) の分子設計指針の設定

生物学的検証実験 (validation) は、上記の手法による標的探索結果を生物学的バックグラウンドから強化するために必要であり、特に成果公表のためには欠かせない。通常は、化学者だけでの対応は難しく、有効な実験系を有する生物学者との連携が必要である。領域研究の強みを生かし、化学を専門とする班員と生物学を専門とする班員の橋渡しを強化する必要がある。これまでも、「共同研究相手を探すための」公開シンポジウムポスター発表などいくつかの手法が有効に機能しているが、一層の連携強化とともに、領域全体として広く必要とされる手法を得意とする公募班員の補充によってこれをさらに有効なものにしていく必要がある。

構造生物学的知見の蓄積に関しては、現状では各研究者が各個に共同研究者を探して個別に対応している状況である。リガンド-標的複合体構造の精密解析は、次に述べる構造単純化リガンド分子設計の基盤をなす重要なデータである。関連研究者の補充など、領域としてのサポートが必要と認識している。公募班員の高橋 (横浜市大) は、NMR を用いてタンパク質のリガンド結合部位を溶液状態で解析する画期的な手法を開発しており、その天然物リガンドへの応用が進んでいるが、これに加えて汎用性の高い X 線結晶構造解析を専門とする公募班員を補充する必要がある。

構造単純化リガンドの分子設計指針の設定は、今後の本領域の運営において最も強化すべき点である。標的決定法の開拓や成功例の蓄積、過去の知見に基づく構造単純化リガンドの合成や開発に大きな進展が見られる反面、構造単純化リガンドの分子設計指針策定に必要な計算化学 (特にドッキングスタディー) を専門とする研究者を公募班員として補充する必要がある。現在の所、公募班員の相田 (広島大) がその役割を一手に引き受けているが、標的タンパク質が次々と決定されている現状において計算化学的サポートを必要とする班員は多くなっており、人材の補充が不可欠な状況である。

以上のようなスキルを有する公募班員を有効に補充するためには、国内外の研究者と連絡を取り、領域の趣旨をご理解いただいた上で、連携による組織の強化を目指す必要がある。このため、本年度後半より、領域公開シンポジウムならびに地区ミニシンポジウムの招待講演者を増やす計画である。特にほぼ毎月開催する総括班会議において重点課題と認められた分野の研究者と連絡を取り、関連するシンポジウムを企

画運営することで、共同研究の端緒となることを目指すとともに、公募班への重点的な人材補充を目指したい。

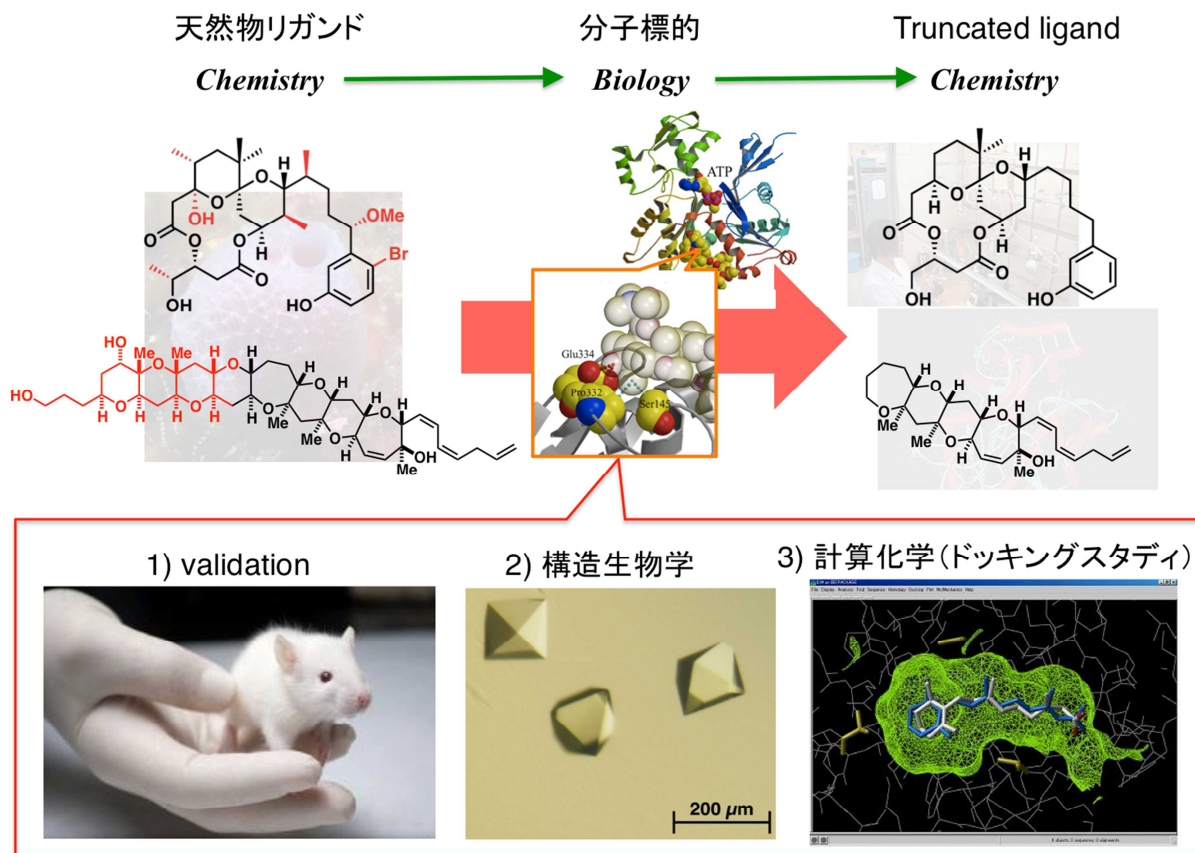


図 今後の領域推進には、生物学的検証、構造生物学、計算化学を専門とする班員の補充が必要

10. 組織変更等の大幅な計画変更がある場合は当該計画（研究代表者の変更は真にやむを得ない場合に限る）（2～5ページ程度）【非公開】※本欄に記載の計画研究については、全て3年度目の審査の対象となります。

領域内の計画研究の研究代表者の交替や組織体制に大幅な変更がある場合（新しく計画研究を追加する場合や既存の計画研究を廃止する場合、領域全体の交付予定額の範囲内で各計画研究の研究経費を変更する場合（計画研究に係る経費を減額し、公募研究に係る経費を増額する場合等））には必ず記入してください。その際、以下の点を含めてください。

- ・計画研究を追加する場合は、追加の必要性、その計画研究が領域内で果たす役割、他の計画研究への影響等
- ・計画研究を廃止する場合は、廃止の理由、当該計画研究を廃止しても領域として支障がないことの説明等
- ・研究代表者の交替の場合は、交替の必要性、新旧の研究組織の異なる点（組織構成、領域内で果たす役割等）、新たに研究代表者になろうとする者が、旧研究代表者に替わって研究を実施できることの根拠、妥当性及びその者の研究業績等
- ・計画研究に係る経費と公募研究に係る経費の額の変更については、その必要性、1回目の公募研究の応募・採択状況等（公募研究に係る経費を減額して計画研究に係る経費を増額する変更は真にやむを得ない場合に限る。また、公募研究の規模に係る最低基準を下回らないこと。）
- ・以上の各変更に伴う他の計画研究の研究経費の変更及びその妥当性等

該当しない