

領域略称名：ケムバイオケム
領域番号：2301

平成28年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「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28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	8
2. 研究領域の設定目的の達成度	10
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	13
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	14
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	18
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	23
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	25
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	29
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	30
11. 総括班評価者による評価	31

研究組織 (総括：総括班, 計画：総括班以外の計画研究, 公募：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00	230102001 天然物ケミカルバイオロジーに関する研究	平成23年度 ～ 平成27年度	上田 実	東北大学大学院・ 理学研究科・ 教授	15
A01 計	23102002 ビーズテクノロジーによる標的探索と生物学的評価	平成23年度 ～ 平成27年度	半田 宏	東京医科大学・ナノ粒子先端医学応用講座・ 特任教授	1
A01 計	23102003 生体センサー腸上皮によるバイオスクリーニング法の開発	平成23年度 ～ 平成27年度	岡本隆一	東京医科歯科大学・ 再生医療研究センター・ 教授	2
A01 計	23102004 オミクス技術による生理活性化合物の生物学的評価	平成23年度 ～ 平成27年度	渡邊 肇	大阪大学大学院・ 工学研究科・ 教授	1
A01 計	23102005 医薬シーズとしての活性天然物の探索とその標的分子の解析	平成23年度 ～ 平成27年度	小林資正	大阪大学大学院・ 薬学研究科・ 教授	3
A02 計	23102006 細胞機能を制御する新規天然有機化合物の開拓・創製研究	平成23年度 ～ 平成27年度	井本正哉	慶應義塾大学・ 理工学部・ 教授	3
A02 計	23102007 海洋生物由来の抗腫瘍性リガンド	平成23年度 ～ 平成27年度	松永茂樹	東京大学大学院・ 農学生命科学研究科・ 教授	2
A02 計	23102008 疾患および再生シグナルを制御する新規天然物リガンドの探索	平成23年度 ～ 平成27年度	石橋正己	千葉大学大学院・ 薬学研究院・ 教授	3
A02 計	23102009 高活性グルタミン酸リガンドの創製	平成23年度 ～ 平成27年度	品田哲郎	大阪市立大学大学院・ 理学研究科・ 教授	4
A02 計	23102010 新規な機能を有するリガンド低分子の創製とその基礎ならびに応用研究	平成23年度 ～ 平成27年度	渡邊秀典	東京大学大学院・ 農学生命科学研究科・ 教授	1
A02 計	23102011 抗がん剤開発を指向した新規PKCリガンドの創製と作用機構解析	平成23年度 ～ 平成27年度	入江一浩	京都大学大学院・ 農学研究科・ 教授	2
A03 計	23102012 生物現象を誘起する新規内因性分子作用機構	平成23年度 ～ 平成27年度	上田 実	東北大学大学院・ 理学研究科・ 教授	1
A03 計	23102013 生理活性化合物の標的タンパク質同定	平成23年度 ～ 平成27年度	叶 直樹	東北大学大学院・ 薬学研究科・ 准教授	2
A03 計	23102014 細胞骨格タンパク質の関わる抗腫瘍性発現機構の解明	平成23年度 ～ 平成27年度	木越英夫	筑波大学・ 数理物質系・ 教授	2
A03 計	23102015 イオンチャネルの精密機能制御	平成23年度 ～ 平成27年度	西川俊夫	名古屋大学大学院・ 生命農学研究科・ 教授	3
A03 計	23102016 ポリエーテル天然物を基盤としたイオンチャネル選択的阻害剤の創製と機能解析・制御	平成23年度 ～ 平成27年度	佐々木誠	東北大学大学院・ 生命科学研究科・ 教授	3
計画研究 計 16 件					

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
A01 公	24102503 タンパク質膜挿入に必須の糖脂質MPlaseとその標的タンパク質との相互作用解析	平成24年度 ～ 平成25年度	西山賢一	岩手大学・農学部附属 寒冷バイオフロンティア研究 センター・教授	3
A01 公	24102504 天然物リガンドによるイオンチャネルの活性化と植物Kチャネルの選択的阻害剤の探索	平成24年度 ～ 平成25年度	浜本 晋	東北大学大学院・ 工学研究科・ 助教	3
A01 公	24102505 神経血管再生のシーズ探索と階層的生物評価系の確立	平成24年度 ～ 平成25年度	福永浩司	東北大学大学院・ 薬学研究科・ 教授	1
A01 公	24102510 新規リポペプチド系抗生物質カイコシンの標的同定	平成24年度 ～ 平成25年度	関水 和久	東京大学大学院・ 薬学系研究科・ 教授	1
A01 公	24102511 核内受容体リガンド依存性タンパク分解機能による新規リガンド評価系の構築	平成24年度 ～ 平成25年度	岡田麻衣子	聖マリアンナ医科大学 大学院・医学研究 科・特任助教	2
A01 公	24102517 ビーズテクノロジーを用いた脂質結合タンパク質の網羅的解析	平成24年度 ～ 平成25年度	松森信明	九州大学大学院・ 理学研究院・ 教授	1
A01 公	24102522 GPCRを標的とする天然物リガンドの網羅的探索	平成24年度 ～ 平成25年度	奥野利明	順天堂大学・ 医学部・ 准教授	1
A01 公	24102527 半田ビーズを利用した新規マクロライドの抗炎症作用の作用機序解明と創薬リードの創製	平成24年度 ～ 平成25年度	菅原章公	北里大学・ 北里生命研究所・ 助教	5
A01 公	24102532 天然物リガンドを利用した間葉系幹細胞の分化制御機構の解析	平成24年度 ～ 平成25年度	坂本修一	微生物科学研究会・ 微生物科学研究所・ 主任研究員	3
A01 公	24102533 病的細胞増殖・細胞死・組織線維化・血管新生を選択的制御する化合物の探索	平成24年度 ～ 平成25年度	小嶋聡一	理化学研究所・ 特別ユニットリーダー	1
A01 公	24102537 肝炎ウイルス感染増殖系を用いた天然物生理活性解析	平成24年度 ～ 平成25年度	渡士幸一	国立感染症研究所・ ウイルス第二部・ 主任研究官	1
A01 公	26102703 タンパク質膜挿入・膜透過に関与する糖脂質MPlaseと標的タンパク質との相互作用	平成26年度 ～ 平成27年度	西山賢一	岩手大学・農学部附属 寒冷バイオフロンティア研究 センター・教授	3
A01 公	26102704 階層的生物評価系を用いた脳機能改善薬の創製	平成26年度 ～ 平成27年度	福永浩司	東北大学大学院・ 薬学研究科・ 教授	1
A01 公	26102705 線虫胚を用いた天然物リガンドの作用機序解明および標的因子探索法の構築	平成26年度 ～ 平成27年度	杉本亜砂子	東北大学大学院・ 生命科学研究所・ 教授	1
A01 公	26102706 細胞内分子の選択的分解に関する研究	平成26年度 ～ 平成27年度	有本博一	東北大学大学院・ 生命科学研究所・ 教授	1
A01 公	26102712 蛍光イメージングによるスクリーニング系の確立と天然物探索	平成26年度 ～ 平成27年度	三輪佳宏	筑波大学・ 医学医療系・ 講師	1
A01 公	26102713 化学修飾導入 siRNA による 1 遺伝子特異的ケムバイオケム型 RNA 干渉法の開発	平成26年度 ～ 平成27年度	程久美子	東京大学大学院・ 理学系研究科・ 准教授	1

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
A01 公	26102714 新規抗生物質カイコシンと、宿主由来活性促進因子との相互作用解析	平成26年度 ～ 平成27年度	浜本 洋	東京大学大学院・ 薬学系研究科・ 助教	3
A01 公	26102724 ABC多剤排出トランスポーターと新規特異的阻害剤の結合様式	平成26年度 ～ 平成27年度	加藤博章	京都大学大学院・ 薬学研究科・ 教授	1
A01 公	26102725 立体構造に基づくGPCRとリガンドの相互作用の解明	平成26年度 ～ 平成27年度	島村達郎	京都大学大学院・ 医学研究科・ 特定講師	5
A01 公	26102731 海産梯子状ポリエーテル化合物イェットキシンの標的分子	平成26年度 ～ 平成27年度	松森信明	九州大学大学院・ 理学研究院・ 教授	1
A01 公	26102737 半田ビーズを利用した新規マクロライドの標的同定と天然物探索及び創薬リードの創製	平成26年度 ～ 平成27年度	菅原章公	北里大学・ 北里生命科学研究所・ 特任助教	5
A01 公	26102740 天然由来ジペプチド様物質ネガマイシンを戦略分子とする創薬基盤研究	平成26年度 ～ 平成27年度	林 良雄	東京薬科大学・ 薬学部・ 教授	1
A01 公	26102741 リガンド依存性E3リガーゼ活性を指標とした新規核内受容体リガンド評価系の構築	平成26年度 ～ 平成27年度	岡田麻衣子	聖マリアンナ医科大学 大学院・医学研究 科・特任助教	2
A01 公	26102742 病的細胞増殖・細胞死・線維化・血管新生選択的制御化合物の標的同定と活性制御	平成26年度 ～ 平成27年度	小嶋聡一	理化学研究所・ライフサイ エンス技術基盤研究センター・ 特別ユニットリーダー	1
A01 公	26102747 ウイルス感染増殖系を基盤とした天然化合物新規生理機能の同定	平成26年度 ～ 平成27年度	渡士幸一	国立感染症研究所・ ウイルス第二部・ 主任研究官	1
A02 公	24102501 アルカリ性不良土壌での農耕を目指す植物鉄輸送体のケミカルバイオロジー研究	平成24年度 ～ 平成25年度	難波康祐	徳島大学大学院・ 医歯薬研究部・ 教授	2
A02 公	24102502 アルケン・アルキンスキャニングによる迅速構造活性関連ストラテジー	平成24年度 ～ 平成25年度	市川 聡	北海道大学大学院・ 薬学研究院・ 教授	3
A02 公	24102507 実用的全合成に立脚した微量複雑海洋天然物ケミカルバイオロジー	平成24年度 ～ 平成25年度	不破春彦	東北大学大学院・ 生命科学研究所・ 准教授	1
A02 公	24102509 植物の屈性運動に関わる生理活性物質を用いた作用機構の解明	平成24年度 ～ 平成25年度	繁森英幸	筑波大学・ 生命環境系・ 教授	2
A02 公	24102513 菌類が他の生物に及ぼす「異常」を惹起する分子の探索とその活性発現機構の解明	平成24年度 ～ 平成25年度	河岸洋和	静岡大学・グリーン 科学技術研究所・ 教授	1
A02 公	24102514 記憶改善効果をもつ特異なステロイド配糖体の開発と作用機構	平成24年度 ～ 平成25年度	小鹿 一	名古屋大学大学院・ 生命農学研究科・ 教授	3
A02 公	24102515 代謝と細胞形態のクロストークを解析する天然物リガンドの探索と作用機序解析	平成24年度 ～ 平成25年度	西村慎一	京都大学大学院・ 薬学研究科・ 教授	1
A02 公	24102516 ジアミンやタンパク質で進行する新奇イミン環化反応の検証と活性、およびその標的探索	平成24年度 ～ 平成25年度	田中克典	理化学研究所・田中生 体機能合成化学研究 室・准主任研究員	1

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者名	所属機関 部局 職	構成員数
A02 公	24102528 生体機能光制御分子の創製とケミカルバイオロジーへの応用	平成24年度 ～ 平成25年度	戸嶋一敦	慶應義塾大学・ 理工学部・ 教授	1
A02 公	24102529 非アレルギー性くしゃみ反射を司る天然物リガンドの探索	平成24年度 ～ 平成25年度	犀川陽子	慶應義塾大学・ 理工学部・ 准教授	1
A02 公	24102531 多環式天然腫瘍性物質の全合成とケミカルバイオロジー	平成24年度 ～ 平成25年度	細川誠二郎	早稲田大学・ 先進理工学部・ 准教授	3
A02 公	24102534 タンパク質SUMO化を阻害する天然物リガンドの合成供給と構造活性相関	平成24年度 ～ 平成25年度	平井 剛	理化学研究所・袖岡有 機合成化学研究室・ 専任研究員	1
A02 公	26102701 創薬を指向した緑膿菌の取り込み機構に関するケミカルバイオロジー	平成26年度 ～ 平成27年度	市川 聡	北海道大学大学院・ 薬学研究院・ 教授	3
A02 公	26102707 ケミカルバイオロジーへの展開を指向したキノコ子実体形成ホルモン候補物質の合成研究	平成26年度 ～ 平成27年度	桑原重文	東北大学大学院・ 農学研究科・ 教授	2
A02 公	26102708 微量複雑海洋天然物の合理的構造単純化及び作用解析	平成26年度 ～ 平成27年度	不破春彦	東北大学大学院・ 生命科学研究所・ 准教授	1
A02 公	26102709 ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の創薬研究	平成26年度 ～ 平成27年度	土井隆行	東北大学大学院・ 薬学研究所・ 教授	1
A02 公	26102715 天然物を模したペプチドの大規模ライブラリーからのリガンド探索法の開発	平成26年度 ～ 平成27年度	川上隆史	産業技術総合研究所・創 薬分子プロファイリング研 究センター・専任研究員	1
A02 公	26102716 抗がん活性を有する非天然ブファジェノリドの創製	平成26年度 ～ 平成27年度	占部大介	東京大学大学院・ 薬学系研究科・ 講師	1
A02 公	26102720 環状ホウ素化合物を利用した免疫機能調製能を有する真菌由来糖脂質類縁体の合成	平成26年度 ～ 平成27年度	田中浩士	東京工業大学大学院・ 理工学研究科・ 准教授	1
A02 公	26102726 アミノ酸代謝を制御するハブ分子の多面性の理解に向けた天然物化学遺伝学	平成26年度 ～ 平成27年度	西村慎一	京都大学大学院・ 薬学研究所・ 助教	1
A02 公	26102732 獲得免疫を制御する鍵化合物としての脂質抗原受容体リガンドの合成と機能解析	平成26年度 ～ 平成27年度	藤本ゆかり	慶應義塾大学・ 理工学部・ 教授	3
A02 公	26102734 食糧不足問題の解決策提案：植物鉄輸送体のケミカルバイオロジー研究	平成26年度 ～ 平成27年度	難波康祐	徳島大学大学院・ 医歯薬学研究部 教授	2
A02 公	26102738 生体機能光制御分子の創製とケミカルバイオロジーへの応用	平成26年度 ～ 平成27年度	戸嶋一敦	慶應義塾大学・ 理工学部・ 教授	1
A02 公	26102743 生体内でポリアミンが起こす環化反応の検証とターゲット探索	平成26年度 ～ 平成27年度	田中克典	理化学研究所・田中生 体機能合成化学研究 室・准主任研究員	1
A02 公	26102744 酸化ステロイドの鍵構造アナログ創製と作用機序解析	平成26年度 ～ 平成27年度	平井 剛	理化学研究所・袖岡有 機合成化学研究室・ 専任研究員	1

A03 公	24102508 遺伝子を標的とした新規機能性低分子プロ ープの開発	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	永次 史	東北大学大学院・ 多元物質科学研所・ 教授	1
A03 公	24102512 アジドケミストリーによる革新的標的タン パク質同定システムの開発	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	細谷孝充	東京医科歯科大学・ 生体材料工学研究所・ 教授	2
A03 公	24102516 多点反応性ラベル化剤による天然物リガ ンド標的タンパク質化学修飾法の開発	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	高岡洋輔	東北大学大学院・ 理学研究科・ 講師	1
A03 公	24102519 フシコクシン誘導体によるたんぱく質間相 互作用の検出	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	大神田淳子	京都大学・ 化学研究所・ 准教授	1
A03 公	24102520 生理活性分子の分子設計のための理論化学 的研究	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	相田美砂子	広島大学大学院・ 理学研究科・ 教授	1
A03 公	24102521 分子標的探索のための化学選択的修飾部位 内在型リンカーの開発	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	大高 章	徳島大学大学院・ 医歯薬学研究部・ 教授	1
A03 公	24102524 天然物リガンドの「鍵」構造を解明する NMR 手法の高度化	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	高橋栄夫	横浜市立大学・ 生命医科学研究科・ 教授	1
A03 公	24102525 独自の合成方法論を基盤とするプローブ分 子の創製	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	菅 敏幸	静岡県立大学・ 薬学部・ 教授	1
A03 公	24102526 天然物とホウ素クラスターのハイブリッド 分子プローブ開発とがんの低酸素応答機構 解明	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	中村浩之	東京工業大学・ 資源化学研究所・ 教授	2
A03 公	24102530 植物由来生理活性物質の作用機構の解明	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	神澤信行	上智大学・ 理工学部・ 教授	2
A03 公	24102535 Paradimicin の標的糖鎖同定に基づく糖鎖結 合性人工分子の設計開発	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	中川 優	名古屋大学大学院・ 生命農学研究科・ 准教授	1
A03 公	24102536 薬剤標的の同定の為のプロテオミクスのプロ ファイリング法の改良と利用	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	室井 誠	理化学研究所・ケミカ ルバイオロジー研究 基盤施設・専任研究員	1
A03 公	26102702 元素置換戦略による多環性天然物の迅速合 成と機能性プローブ創製	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	大栗博毅	東京農工大学・ 工学研究院・ 教授	1
A03 公	26102710 遺伝子を標的とした新規機能性低分子プロ ープの開発	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	永次 史	東北大学・ 多元物質科学研究所・ 教授	1
A03 公	26102711 植物K ⁺ チャネルの阻害剤による活性調節 機構とイオン透過孔の構造解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	浜本 晋	東北大学大学院・ 工学研究科・ 助教	2
A03 公	26102717 ジアジドプローブ法に基づく革新的標的タン パク質同定システムの開発	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	細谷孝充	東京医科歯科大学・ 生体材料工学研究所・ 教授	1
A03 公	26102721 リガンド結合型光触媒を用いた生体内標的 タンパクノックダウン法の開発	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	中村浩之	東京工業大学・ 資源化学研究所・ 教授	2
A03 公	26102722 ドッキングと分子シミュレーションの連帯 によるタンパク質複合体の高精度構造予測	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	齋藤大明	金沢大学・ 理工研究域・ 助教	1

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者名	所属機関 部局 職	構成員数
A03 公	26102727 抗がん活性を有するフシコクシン誘導体の細胞内標的たんぱく質の解明	平成26年度 ～ 平成27年度	大神田淳子	京都大学・化学研究所・准教授	1
A03 公	26102728 脂質関連内因性分子の新機能発掘と調節	平成26年度 ～ 平成27年度	上杉志成	京都大学・物質—細胞統合システム拠点・教授	3
A03 公	26102729 改良型リガンド指向性触媒反応による細胞内標的タンパク質の効率的ラベル化技術の構築	平成26年度 ～ 平成27年度	高岡洋輔	東北大学大学院・理学研究科・講師	1
A03 公	26102733 生理活性分子の特徴抽出と合理的分子設計のための理論化学的研究	平成26年度 ～ 平成27年度	相田美砂子	広島大学大学院・理学研究科・教授	1
A03 公	26102735 天然物リガンドの「鍵」構造を解明するハイブリッドNMRアプローチ	平成26年度 ～ 平成27年度	高橋栄夫	横浜市立大学大学院生命医科学研究科・教授	1
A03 公	26102736 独自の合成方法論を基盤とするプローブ分子の創製	平成26年度 ～ 平成27年度	菅 敏幸	静岡県立大学・薬学部・教授	1
A03 公	26102739 LOF/Me t E結合によって引き起こされる生理機能の解析	平成26年度 ～ 平成27年度	神澤信行	上智大学・理工学部・教授	1
A03 公	26102748 TRPチャネルをターゲットとする天然物リガンドのマルチモーダル活性化機構	平成26年度 ～ 平成27年度	三尾和弘	産業技術総合研究所・創薬分子プロファイリング研究センター・主任研究員	1
公募研究 計 77 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ以内）

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、応募時までの研究成果を発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。

【研究の目的】

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。これは、生体に特異的な作用を及ぼすように進化した分子であり、生物機能を制御する鍵として働く。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、ここ数十年は、複雑構造の決定と精密合成といった合成・構造有機化学的な興味がその中心であった。このため、天然物有機化学の新しい形として、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（天然物ケミカルバイオロジー）が我が国で強く意識され始めたのは遅く、慎重な議論・検討が重ねられた。

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。欧・米・アジア諸国でも、合成化合物群から天然物リガンドに注目が移行しており、その収集・集積が国策レベルで行われつつある。このような状況下、長年の研究により天然物リガンドの研究基盤を備える日本は、ある意味、すでに国際的アドバンテージを有していると考えられる。本学術領域研究は、我が国の伝統的な天然物有機化学にケミカルバイオロジー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。ユニークかつ「切れ味鋭い」天然物リガンドの分子標的を次々と決定し、同時に分子標的の決定を視野に入れた天然物リガンド探索を行う。このような学問構造の変化により、日本が得意とする天然物リガンドの探索研究が標的同一・活性アナログ設計に容易に直結できるようになり、「分子構造（化学）から作用機序（生物学）を経て、超活性アナログ（化学）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。「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一の方法論開発、天然物リガンドの探索・合成による供給、複雑な天然物リガンドの合成化学的展開による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一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、標的同一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。

【研究の概要】

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の研究項目を設けた。天然リソースから得られる生物活性天然物リガンドは医薬資源として重要であるのみならず、その活性の影には新しいサイエンスのシーズが潜んでいる。医学・生物学スタンダードに基づく活性評価によって天然物リガンドを探索し、分子標的を同定後、その結果に基づくリガンド構造の論理的な改変によって、標的選択性をチューニングして「合理的生物機能制御」実現への道を拓く。このためには、現状において、「干し草の山から針を探すよう（*Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52, 2744）」に困難とされる天然物リガンドの分子標的探索を研究の中核とし、これに本腰を入れて取り組む必要がある。分子標的探索と生物学的評価（A01）、天然物リガンドの探索と合成（A02）、分子標的探索と合理的分子設計の新方法論（A03）を密接にリンクし、生物活性制御を可能とする研究領域を提案する。

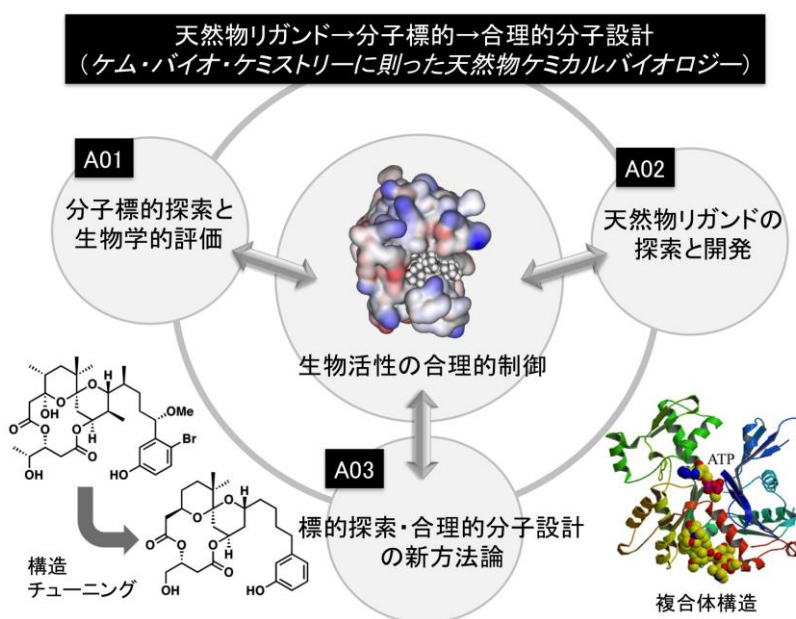


図1 本領域の構成と概要

●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」

天然物リガンドの分子標的の同定には、二つのステップが必要である。第一段階は、天然物リガンドとの物理化学的親和性に基づく分子標的探索であり、第二段階は、見いだされた分子標的の生物学的裏付けに基づく検証（標的バリデーション）である。研究項目 A01 では、高性能分子標的探索ツールである「半田ビーズ」を用いるテクノロジーを中核に、天然物リガンドの分子標的探索と生物活性評価を行う。ビーズテクノロジーの天然物リガンドへの適用は未だ未開拓ながら、A02 で合成した天然物リガンドを用いて、ビーズテクノロジーを中心とした分子標的探索の可能性を追求し、A03 の成果を基にさらに洗練されたテクノロジーへと昇華させる。ビーズテクノロジーによるアフィニティー精製（物理化学的評価）と生物個体レベルでの活性評価（生物学的評価）を併せて、天然物リガンドの分子標的の同定を行う。

●研究項目 A02 「新規分子標的の解明のための天然物リガンドの探索と開発」

研究項目 A02 は、天然リソースからの新規天然物リガンドの探索ならびに、分子標的未知の重要天然物リガンドの合成的供給を担当する。井本（微生物代謝産物）、松永（海洋生物代謝産物）、石橋（植物・変形菌・放線菌代謝産物）は、新規二次代謝産物探索に実績を持つ世界的エキスパートであり、各々が得意とする天然リソースから興味深い新規天然物リガンドを探索する。また班員は、極めて重要な生物活性をもちながら分子標的が未知の天然物リガンドを有している。リガンドの合成的供給を上記研究と平行して行い、A01・A03 と共同でこれらの分子標的探索を行う。

●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」

研究項目 A03 は、分子標的の同定のための新方法論の開拓と、天然物リガンドの合成的改変による標的選択性チューニングと活性制御を担当する。

天然物ケミカルバイオロジーにおける分子標的探索は、未だ方法論的に未熟である。強力な標的探索法が開発されているが、決定的な定法は未だない。現状では、生理活性リガンドの標的の同定は、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。一方で、未知の標的の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: *Nature*, 1989, 341, 758, *Chem. Rev.*, 2010, 110, 3315; サリドマイド: *Science*, 2010, 327, 1345）もあり、現在では、生理活性リガンドの分子標的の同定は、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。本学術領域では、探索・合成によって供給される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」を中軸とし、標的の同定の成功例を蓄積し、ケーススタディによるプロトコール化を目指す。

また、構造生物学の飛躍的発展により、これまでに多くのリガンド/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→アナログ開発という論理的な分子設計指針構築は、従来の試行錯誤による構造最適化に要する膨大な時間・労力・コストを大幅に削減する。

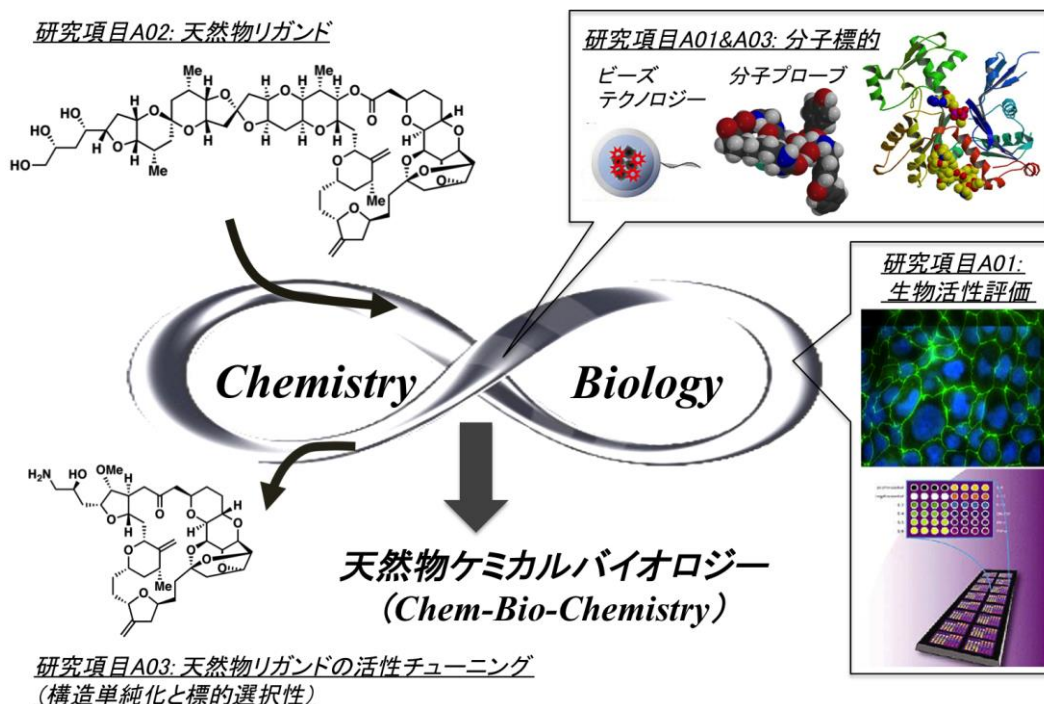


図2 A01 班から A03 班の連携と天然物ケミカルバイオロジー

2. 研究領域の設定目的の達成度（3 ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、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の達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

本領域の設定目的は、大きく分けて「天然物リガンドの標的同定」と「天然物リガンドの活性制御」である。また、「天然物リガンドの標的同定」では、標的同定と並行して、新規標的探索法の開発も行われた。本項では、この2つの目標に対する到達度を以下に述べる。なお、個別の研究成果の詳細については、A01-A03 各班の代表的成果として「5.主な研究成果」に述べた。

【天然物リガンドの標的同定】

A01-A03 班の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（次ページ表1）。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決定法が試行されたためである。H. Waldmann（独・マックスプランク研究所）らは、天然物を含むリガンドの標的決定例を纏めた総説（*Angew. Chem. Int. Ed.* 2013, 52, 2744）を公表した。それによると、2012年までに標的が決定された小分子リガンドはわずか150件程度であり、本領域の活動によって天然物リガンド標的決定の基盤整備が大きく進展したことを如実に物語っている。これらの成果は、天然物リガンドの標的決定が既に「干し草の山から針を見つける」（前出: *ACIE* 2013, 52, 2744）という不可能に近い状況を脱しつつあることを予感させる。

これらの成果によって、多くの天然物が主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（図3）。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。また、天然物リガンドには、アプリロニン A

（A03 計画班員 木越）やフシコクシン（A03 公募班員 大神田）のように複数のタンパク質間の相互作用（PPI）を誘導するものや、ライソシン E（A02 公募班員 関水・浜本）のように細胞膜成分低分子に作用するものなど、多様な標的を持つものが存在することも明らかになった。特にライソシン E は、変異の起こりにくい膜低分子成分を標的とすることから、抗生物質の最大の欠点である微生物の薬剤耐性化を極めて受けにくいユニークな抗生物質であることが明らかになり、標的決定によって分子のもつ価値が高まる好例となった。

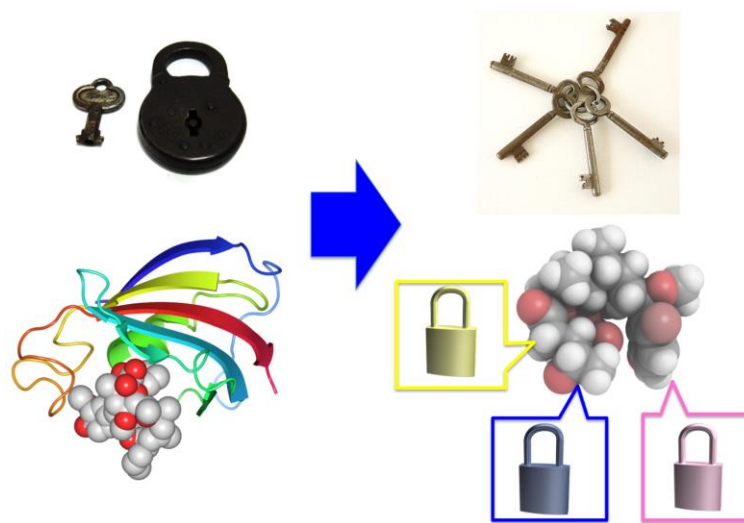


図3 天然物リガンドの新しい理解：「鍵と鍵穴」から鍵束へ

一方で、ビーズテクノロジーによる標的決定が難しい場合には、分子プローブ法を適用することになる。本領域でも多くの成功例が見られたが、本法に関しては未だ発展途上の感は否めない。しかし、海洋生物毒アプリロニンの標的決定の例に見られた分子プローブの適切な設計に関する指針（A03 計画班員 木越）や、リガンド部位とタグ部位をクリック反応で連結する戦略（A03 計画班員 上田、A03 公募班員 細谷）など、好結果を与える成功例が多く見られ、ケーススタディが可能な状況になった。

また、分子機構に基づく新規天然物リガンド探索では、リガンドと標的がペアで明らかになった例もあった。これらは、今後の生物研究において、有用なツール分子として活用されることが期待できる。

標的決定のためには、標的決定技術の発展と共に、標的バリデーション（生体内で標的として機能することの証明）のための生物学実験が必須である。このためには、生物学者との共同研究を通じて周辺の生物学をよく理解する必要がある。本領域では化学者と生物学者の共同研究を通じて、このような学際研究に対応できる柔軟な思考力をもつ若手人材が多く育った点も本領域のひとつの成果であることもここで強調しておきたい。

表1 本領域で標的が決定された天然物リガンド

班員名	天然リガンド名	標的名	方法
A01・計画・半田 宏	Nocistatin, Bisphenol A, Vitamin K2, Vesnarinone, Salicylic acid, trifluorinated thiazoline compound, Heam, EM900, ursodeoxycholic acid,	NIPSNAP1, DNA-PKcs, Bak, valosin-containing protein(VCP), ferrochelatase, prohibitins, progesterone-receptor membrane component 1(PGRMC1)等	ビーズテクノロジー
A01・計画・小林資正	Arenastatin A	Exonuclease mut-7 homolog, isoform 5 (EXD3)	ビーズテクノロジー (Phage Display 法)
	dictyoceratin-C	RNA polymerase II-associated protein 3 (RPAP3)	ビーズテクノロジー (Phage Display 法)
	melophlin A	BCG1083 タンパク質 (exopolyphosphata) および BCG1321c タンパク質 (diadenosine 5', 5'''-P1, P4-tetraphosphate phosphorylase)	形質転換微生物スクリーニング
	furospinosulin-1	p54nrb および LEDGF/p75	遺伝子変動解析およびビーズテクノロジー (細胞破砕物)
	nybomycin	DNA	形質転換微生物スクリーニング+ビーズテクノロジー (菌体破砕物)
	agelaside D	BCG3185c タンパク質 (dioxygenase)	形質転換微生物スクリーニング
	halicyclamine A	BCG2664 タンパク質 (機能未知 DedA ファミリータンパク質)	形質転換微生物スクリーニング
	trichoderin A	Mycobacterium 属細菌の ATP 合成酵素	形質転換微生物スクリーニング
A01・公募・西山賢一	MPIase	L-PB coat (膜挿入基質タンパク質)	膜挿入活性測定、ゲルろ過分析
	MPIase	SecYEG	膜透過活性測定、共沈降実験
	MPIase	YidC	膜挿入活性測定、変異体分析
	Pyrophosphatidic acid、UDP-GlcNAc	CdsA	MPIase 生合成酵素探索
A01・公募・松森信明	脱硫酸化イェットトキシソ	V-ATPase subunit a	ズテクノロジー+ジメチルラベル化法を用いたプロテオーム解析
A01・公募・渡士幸一	cyclosporin A	CsA associated helicase-like protein (CAHL)	ファージディスプレイ法
	MA026	claudin-1	ファージディスプレイ法
	Vanitaracin A	Sodium Taurocholate Cotransporting Polypeptide (NTCP)	生化学アッセイの状況証拠+表面プラズモン共鳴法
	neoechinulin B	liver X receptor (LXR)	トランスクリプトームによる発現解析+表面プラズモン共鳴法
A01・公募・浜本 洋 (関水和久)	ライソシン E	メナキノ	温度感受性、かつ遺伝子変異株スクリーニング
A02・計画・入江一浩	10-Methyl-Aplog-1	Protein kinase C α , δ	siRNA によるノックダウン法
A02・計画・井本正哉	UTKO1 (天然物リガンド Moverastin 誘導体)	ホヤ 14-3-3 α	ピオチン標識体 (A02・計画・渡邊秀典教授によって作成)
	キサントフモール	VCP (Valosin-Containing Protein)VCP (Valosin-Containing Protein)	光親和性アフィニティービーズ (理研 長田裕之先生によって作成)
	インセドニン	acetyl-CoA carboxylase- α	パイオインフォマティクス
	BE-54017	V-ATPase	細胞生物学実験
A02・計画・松永茂樹	surugamide A	Streptomyces griseus 分泌型アミノペプチダーゼ活性化	酵素活性の試験
A02・計画・品田哲郎	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サブタイプNMDA型受容体	グルタミン酸受容体、サブタイプ3種類に対する結合活性試験
	(7S)-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サブタイプNMDA型受容体	グルタミン酸受容体サブタイプ3種類に対する結合活性試験
	(10R)-JHSB3	幼若ホルモン受容体	カメムシ幼虫の幼若形質維持活性試験 (変態阻害活性)
	N-モノアシルピメリン酸	シスチン-グルタミン酸トランスポーター	xCT を介した放射性グルタミン酸の取り込み阻害活性試験
A02・公募・市川 聡	ムライマイシン	MraY	アルキンスキャンニング
A02・公募・西村慎一	8-deoxyheronamide C (8-デオキシヘロナミドC)	飽和アルキル鎖を有するリン脂質	遺伝学的解析と表面プラズモン共鳴
A02・公募・田中克典	ポリアミン由来の 1,5-ジアザオクタン化合物	A β ペプチドの凝集阻害	関連生体アミン発現量の検索とシステムティックな活性評価
A02・公募・川上隆史	BCP1	β カテニンと α カテニン	試験管内分子進化と質量分析プロテオミクス
A03・計画・上田 実	Jasmonic acid	AFB5	遺伝子変異体植物の表現型
	ouabagenin	LXR β	核内受容体レポーターアッセイ
A03・計画・叶 直樹 (白井健郎)	irciniastatin A, B	リボソーム 60 S サブユニット E サイト	核内受容体レポーターアッセイ
A03・計画・木越英夫	aplyronine A	actin+tubulin	光親和性プローブ
	o-Carboranylphenoxyacetanilide	Heat shock protein 60	光親和性プローブ
	Diaryl-substituted ortho-carboranes	tubulin	光親和性プローブ
	Indenopyrazole	tubulin	MorphoBase and ChemProteoBase Profiling 法
A03・公募・室井 誠	GN39482	tubulin	プロファイリング
	NPD7155、 NPD9948	MTH1	化合物アレイ
A03・公募・上杉志成	2 5 OH-ビタミンD	SCAP (SREBP cleavage-activating protein)	光親和性プローブ
	JT010	TRPA1	ピオチン化プローブ

【天然物リガンドの活性制御】

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」を取り出すことで、副作用の低減が実現できる。このためには、「鍵束」の分解による天然物リガンド機能のチューニングを可能にする必要がある。

本領域の研究において、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点は大きな成果である。例えば、発がんプロモーターとして知られていたアプリアトキシンを構造単純化することで標的選択性をチューニングし、がん細胞増殖抑制物質を開発することができた (A02 計画班員 入江)。これは、強力な発がんプロモーター活性にマスクされていた副作用 (がん細胞増殖抑制活性) に関与するオフターゲットへの標的選択性を向上できたためである。また、カイトセファリンでは、立体異性体のひとつを用いてグルタミン酸受容体サブタイプ選択性のチューニングが実現された (A02 計画班員 品田)。植物生理活性物質コロナチンでは、立体異性体の利用によって、タンパク質サブタイプ選択的なタンパク質間相互作用 (PPI) アゴニストを開発することに成功し、リガンドがもつ複数の生物活性の選択的活性化を実現できた (A03 計画班員 上田)。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。現在の所、標的タンパク質の立体構造が得られれば、ある程度の指針をもってリガンドの合理的デザインが可能であることも分かったが、この指針を全てのリガンド-標的の組み合わせに適用するには、*in silico* ドッキングスタディの一層の成熟を待たねばならない。

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 (図4)。また、本領域研究を通じて、これまで研究上の接点を持たなかった天然物化学者と生物学者との共同研究が数多く開始されたことは大きな成果である。本領域での経験を通じて、天然物をツールとするユニークな天然物ケミカルバイオロジー研究の芽が大きく育つことが期待できる。これらの成果は、900 報を越える論文として発表された。この他に投稿中、準備中の論文もあり、順次印刷公表の予定である。

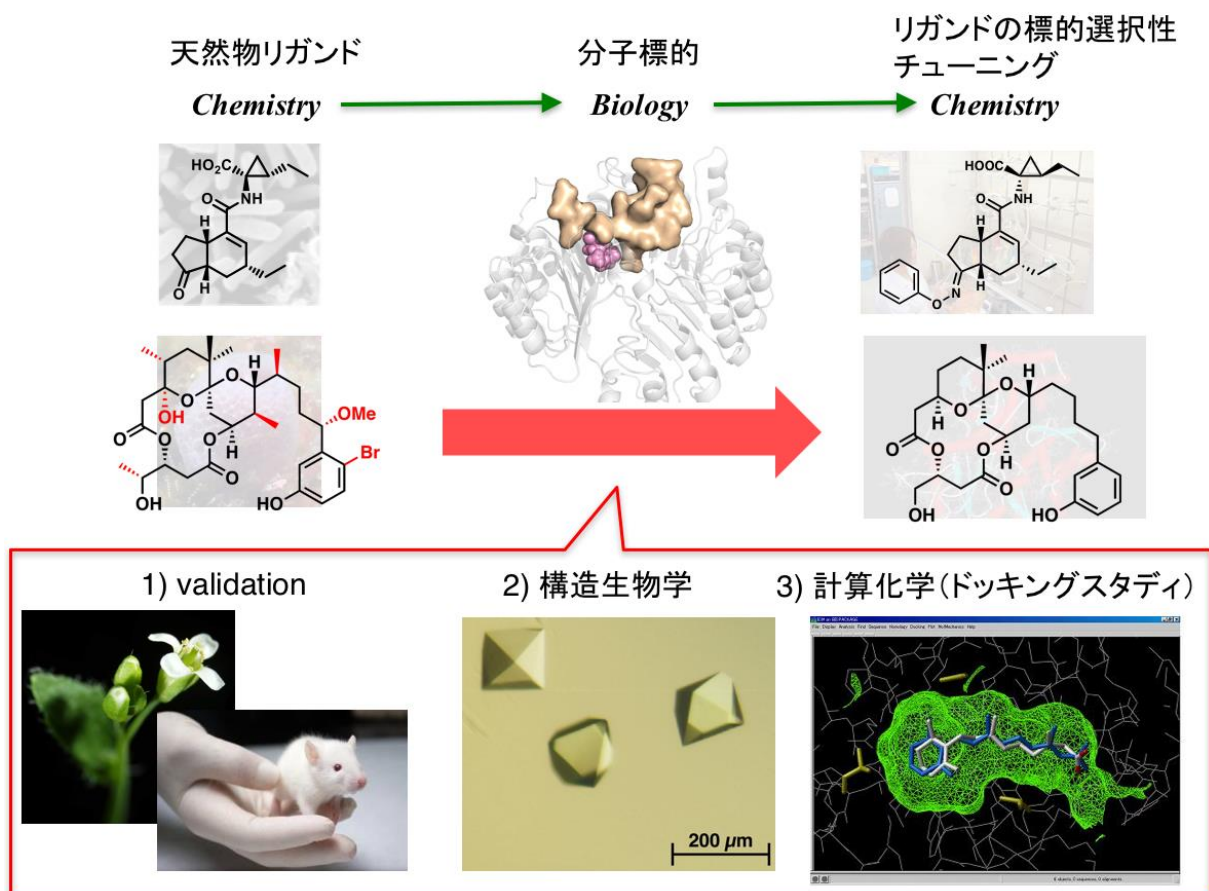


図4 天然物ケミカルバイオロジー研究の例 (コロナチンとアプリアトキシン)

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

研究推進時の問題点は以下の通りである。

- 1) 研究開始年度（平成 23 年度）は、領域代表者を含めて東日本大震災による被害からの復旧が重要な課題であった。幸いなことに、設備の修復を中心に予算を使用することで、比較的速やかに研究を再開することができた。
- 2) 第 1 期（24 年度から 25 年度）と第 2 期（26 年度から 27 年度）で、約 30%の公募班員が入れ替わったため、領域の共同研究継続に工夫が必要であった。これについては、以下の【組織変更とその効果】において述べた。

【組織変更とその効果】

第 1 期（24 年度から 25 年度）と第 2 期（26 年度から 27 年度）で、約 30%の公募班員が入れ替わった。これは、第 2 期の公募に対して極めて多くの応募を頂いたことに加え、第 1 期と第 2 期で公募班員の選考を行う委員会メンバーが入れ替わったことも原因である。第 2 期の公募では、中間評価においてご指摘頂いたインフォマティクスを専門とする研究者に加え、領域後半に必要な標的特定後のバリデーションに必要な技術を専門とする研究者や、化合物ライブラリ構築技術、標的探索のためのハイスループットスクリーニング技術をもつ研究者に新たに参画して頂くことができ、領域がカバーする研究が大きく広がった。これは領域後半において、標的特定研究を推進・完了する過程で大きく役立った。

しかしその反面、優れた研究を行っている数名の公募班員が選に漏れてしまった。彼らに関しては、引き続き領域との共同体制を継続して頂くために、「総括班連携研究者」としての領域活動への参画をお願いすることで、引き続き共同研究体制を継続することができた。また、総括班研究協力者は、領域の研究進行に伴い、協力が望めると思われる研究者を随時追加した。

4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

採択時の所見において頂いたご指摘と対応を以下に述べる。

「本研究領域は、天然物リガンドのスクリーニングと最適化を通じて標的タンパク質の同定と複合体の構造解析を行い、様々な生命現象の解明と制御を目指した研究課題である。従来からの天然物化学を学際融合領域に導くように計画されており、化学-生物融合研究の新しい指針を示すものである。天然物の有する優れた生体分子認識能を最大限に開発するため、多様な分野から研究者が参画し、アフィニティーの強弱によらない幅広いスクリーニングを可能とする手法を提案しており、過去に行われた類似のグループ研究とは一線を画するものとして高く評価される。比較的若く、独創的な研究実績を有する研究代表者のもと、力量ある研究者が参画した研究組織が構成されており、高水準の成果が期待される。

しかしながら、本領域の基盤技術の一つである半田ビーズ法に関しては、現時点では、単なる応用にとどまっており、どのようにして新しい探索法に結びつけていくのかについて疑問が残るとの意見があった。また、各計画研究組織の内容についてその方向性がやや不明確であり、特に研究項目 A02 と A03 との役割分担を明らかにする必要があるとの意見もあった。公募によってバイオインフォマティクス分野の研究者を補充する必要性が高いとの意見があった。」

【対応】

半田ビーズを用いるビーズテクノロジーは既にいくつかの使用例があるが、天然物リガンドへの適用が盛んに行われたのは、本領域の発足が契機となった。探索法としての新規性よりも、同定された標的の新規性に注目して研究を行った。また、分子プローブ法の方法論開拓を並行して行った。多くの手法が提案され、今後の有用性を実地検証できる状況となった。研究項目 A02 と A03 の役割分担に関しては、A02 が主としてリガンドとその誘導体の探索と供給、A03 がリガンドを用いた標的探索と新規標的探索法の開発を行った。また、領域研究の進展に伴って生じた「標的選択性のチューニング」のような複合的な研究課題は、A02 と A03 両方の研究者が解決に当たった。バイオインフォマティクスに関しては公募班員を第1期に採択し、第2期にさらに追加採択することで対応した。

<中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況>

中間評価において頂いたご指摘を、領域としての対応と併に述べる。

①「異分野連携に関しては、今後はインフォマティクス分野と材料科学分野の参入が期待される。」

【対応】第2期公募において、公募班員としてインフォマティクス系の研究者を採択した。インフォマティクス系研究者は計画班員と積極的な共同研究を行い、成果の一部は共著論文（例えば、*RSC Adv.*, 2016, 6, 19404-19412）として出版された。

②「すでに市販されている半田ビーズに依存しすぎていると思われるため、他のリガンド選択法の開発にも期待したい。今後の研究の方向性が課題である。」

【対応】現時点において、比較的手軽にトライできるビーズテクノロジーはやはりファーストチョイスになる点は否定できない。しかし、これと並行して、領域内では分子プローブ法を用いる標的の同定を検討し、成功例を蓄積した。本領域を通じて、ビーズテクノロジーでの標的の同定が不調に終わった場合には、分子プローブ法に移行するという標準的な戦略を提供できた。

③「簡略化したプローブ分子の構築、ラショナルな設計法など、今現在の成果をどのように最終的に領域としての目標につなげるかが明確ではないところもある。」

【対応】天然物リガンドは「鍵束」のように複数の標的タンパク質と結合する。本領域のいくつかの研究成果から、「鍵束」の分解や「親鍵」の構造修飾によって、その標的選択性と活性強度は劇的に変化することが分かってきた。ご指摘を受けて、領域代表者は、領域全体の研究成果を俯瞰しつつ、天然物リガンドの標的選択性をチューニングするためのリガンド設計指針の策定を計画研究後期の中心課題に設定した。領域の研究が進行し、多くの研究例が蓄積していく中で、領域代表の研究を中心とした複数の天然物リガンドにおいて、天然物リガンドの立体異性体が標的選択性のチューニングに有用であることが明らかになった。これは、本領域の重要な成果であるが、現在、立体異性体ライブラリの構築を検討しており、このライブラリを用いた標的親和性のマッピングなどを通じて、その一般性を慎重に検討する必要がある。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ以内）

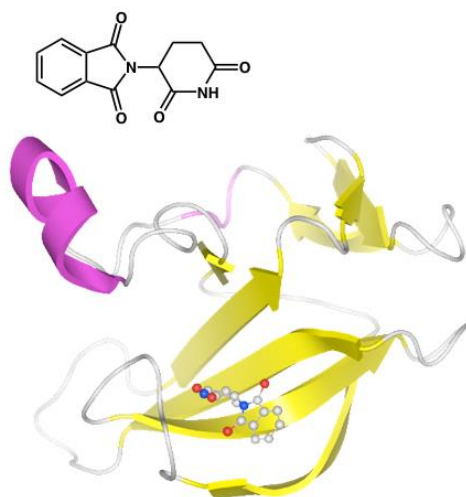
本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。記述に当たっては、**本研究課題により得られたものに厳に限る**こととします。

【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」

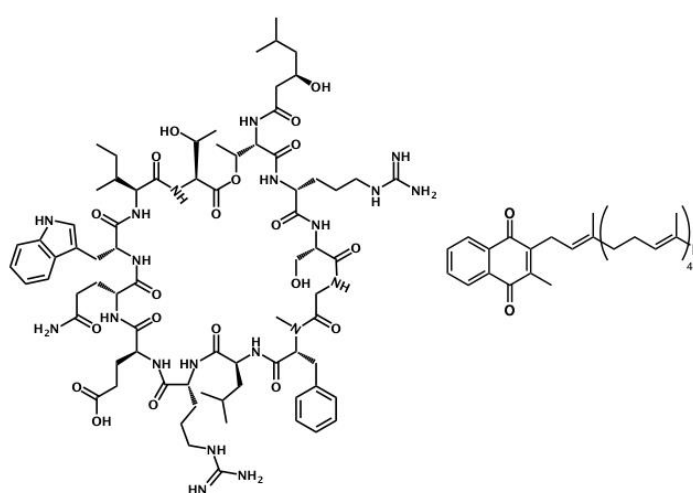
ビーズテクノロジーを中心としたユニークな標的探索法に基づき、多くの天然物リガンドの標的が同定された。半田（計画班）は、ビーズテクノロジーを利用した標的同定に大きな成果を上げた。進行中の研究を含め、10 例に及ぶ標的の同定が達成され、天然物リガンド標的の同定におけるその有効性が実証された。例えば、白血病や幹細胞がん由来の種々のがん細胞に対して抗がん活性を示す脂溶性ビタミン VK2 の作用機構解明 (*Mol. Pharmacol.* **2013**, *83*, 613) や、サリチル酸の新規標的の同定 (*Mol. Pharmacol.* **2013**, *83*, 824) などが報告された。特筆すべき成果として、サリドマイドを含む IMiDs の標的タンパク質がセレブロン (CRBN) であることを見出した報告がある (*Leukemia*, **2012**, *26*, 2326; *Nature* **2015**, *523*, 167)。これは、CRBN がこれまで知られていた副作用だけでなく、主作用にも関与することを解明した成果であり、極めてインパクトが大きい（下図）。小林（計画班）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、低酸素環境選択的がん細胞増殖物質 furospinosulin-1 (*ChemBioChem* **2016**, *17*, 181) および、3 種の抗潜在性結核物質 halicyclamine A, agelasine D, trichoderin A の標的 (*ChemBioChem* **2014**, *15*, 117) を、それぞれ同定した。

西山（公募班）は、タンパク質の膜挿入活性を担う活性本体が、MPIase 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 を同定した (*PNAS*, **2013**, *110*, 9734)。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。関水・浜本（公募班）は、薬剤耐性温度感受性酵母を用いる極めてユニークな方法論によって、新規抗生物質ライソシン E の標的が黄色ブドウ球菌呼吸鎖の補因子であるメナキノンであることを明らかにした（下図、*Nat. Chem. Biol.* **2015**, *11*, 127）。変異の起こりにくい低分子成分を標的とするライソシン E は、抗生物質の最大の欠点である微生物の薬剤耐性化による無効化を極めて受けにくいユニークな抗生物質であることが明らかになった。これらの例に見られるように、標的の同定は天然物リガンドに重要な付加価値を与え、新たな応用展開を生み出す端緒となる。

サリドマイドとセレブロン複合体構造
(半田)



ライソシンE（左）と膜標的メナキノン（右）
(関水・浜本)



【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」

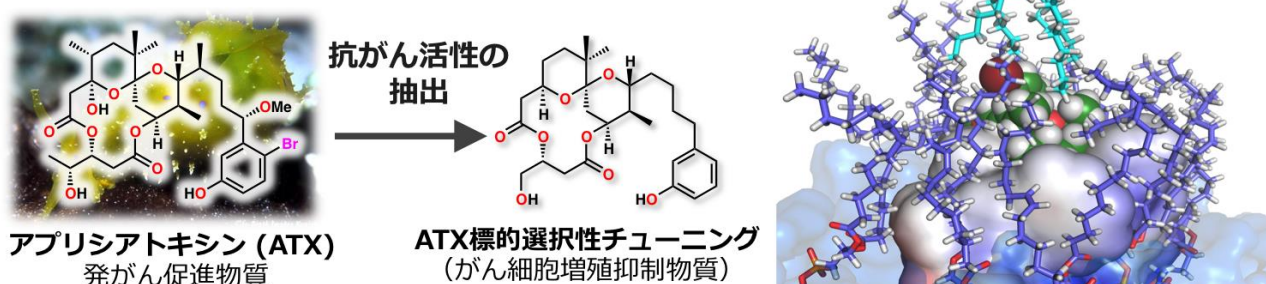
天然物リガンドの合成的供給に留まらず、構造単純化リガンドの開発に成功例が多く見られた。また、新規リガンド探索と標的の同定が直線的に進行する例も見られた。

天然の発がん促進物質であるアプリアトキシシン (ATX) 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。入江（計画班）は、ATX の骨格を利用して、既存薬を凌駕する抗がん剤シード開発を目指した。ATX の構造単純化リガンドを系統的に構造修飾した結果、極めて高いがん増殖抑制活性を示す 10-Me-Aplog-1 を開発した（次ページ図、*J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5614）。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、有望な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。品田 (計画班) 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をリードとして高活性グルタミン酸受容体サブタイプ選択的リガンドを創製した (*Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1206)。カイトセファリンは、グルタミン酸受容体アゴニストであるが、NMDA 型、AMPA 型のいずれをも活性化する (AMPA/NMDA = 76)。驚くべきことに、カイトセファリンの 7 位立体化学を反転させた (7*S*)-カイトセファリンは、著しく高い AMPA 型選択性を示した (AMPA/NMDA = 1700)。これらは、天然物リガンドの構造改変によって、その標的を変化させ、活性を制御することが可能であることを示す重要な成果である。

新規リガンドの探索に関しても、興味深い成果があった。井本 (計画班) は、がんおよびパーキンソン症の疾患モデル系を始めとする多様な生物評価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。その結果、ユニークな標的と作用機構をもつ天然物リガンドが発見された。カルコン類である Xanthohumol (XN) は、オートファジー制御物質として再発見され、その標的は valosin containing protein (VCP) であった (*ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 892)。また、アンドロゲン受容体 (AR) アンタゴニスト耐性を克服する新規 AR アンタゴニスト Antarlid A を発見した (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2728)。石橋 (計画班) は、細胞内シグナル伝達機構に基づく多様なアッセイ系を構築し、Wnt シグナル (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2486, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3061)、TRAIL シグナル (*J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1431)、Hh シグナル (*Mol. BioSys.* **2013**, *9*, 1012)、幹細胞維持に関与する bHLH 転写因子 (*Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1514) などに作用する各種天然物リガンドを発見した。これらのリガンドは、作用機序が明確な天然物リガンドであるため、創薬シードとして、あるいは生化学試薬として有用である。

抗がん剤シードとしてのアブリシアトキシン
単純化アナログの開発と細胞内シグナル解析 (入江)



[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」

数多くのユニークな標的特定法が開発され、他の班員に提供されることで、検証実験が行われた。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。

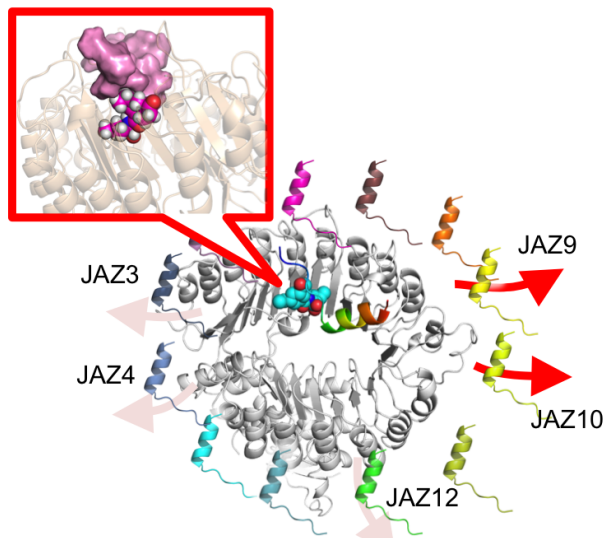
しかし特筆すべきは、天然物リガンドの立体異性体が、標的選択性のチューニングに有用であることが明らかになった点である。天然物リガンドは「鍵束」のように複数の標的タンパク質と結合する。いくつかの研究成果から、「鍵束」の分解や「親鍵」の構造修飾によって、その標的選択性と活性強度は劇的に変化することが分かってきた。天然物リガンドのもつこの「鍵束」のような複雑な性質は、それらのケミカルツールとしての利用を阻んできたが、一方で、その標的選択性を絞り込むことができれば、医薬品としての副作用低減や生物学ツールとしての有用性向上が期待できる。このため、天然物リガンドの標的選択性をチューニングするためのリガンド設計指針が求められていた。植物ホルモンミミックコロナチンは、2 種のタンパク質 (COII と JAZ) 間の相互作用 (PPI) を誘導する (次ページ図)。この際、植物体内で別々の機能をもつ 12 種の JAZ サブタイプ全てが COII と相互作用する。上田 (計画班) は、コロナチン立体異性体は、COII と 2 種の JAZ サブタイプとの PPI を特異的に誘導するサブタイプ特異的 PPI アゴニストとなることを示した。これは、天然物リガンドの立体異性体を用いることで、ホモログタンパク質のように配列相同性が極めて高い複数の標的タンパク質間においても、標的選択性のチューニングが可能であることを示した初めての例である。類似した例はテトロドトキシン (西川) やアブリシアトキシン (A02 入江)、カイトセファリン (A02 品田) などにも見られた。立体異性体は化学合成以外の手法では得ることができないが、標的選択性制御に極めて有用である。標的選択性をチューニングした天然物リガンドは、基礎ならびに応用研究に有用な強力なケミカルツールとなる。立体異性体を用いることで、「鍵束」を論理的に「分解」することが可能であることを実証できた点は大きな成果である。今後、*in silico* ドッキングスタディの発展に伴い、立体異性体ライブラリーを用いて結合ポケット

マッピングを実施し、論理的な分子設計に基づく標的選択性チューニングが可能となるであろう。

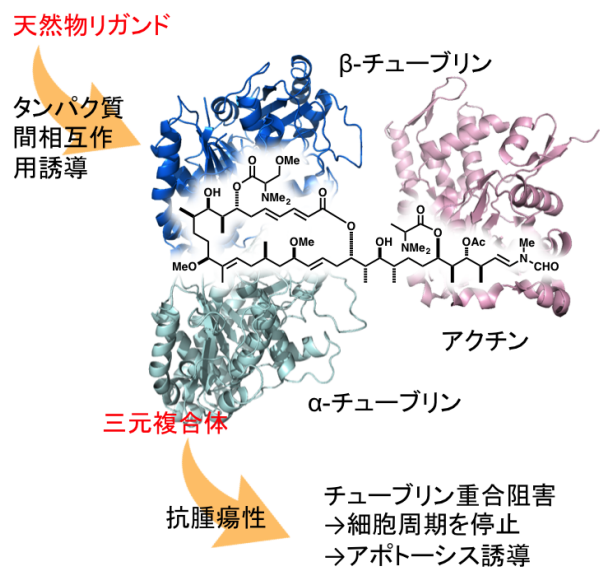
木越 (計画班) は、極めて強い抗腫瘍性を示し、抗がん剤のリードとして期待されている海洋天然物アプリロニン A (ApA) の抗腫瘍性作用機序を解明した。ApA は、アクチンと複合体を形成した後、さらにチューブリンと結合して三者複合体をつくり、チューブリンの重合を遅延、阻害することで微小管の形成を阻害し、細胞周期を G2/M 期で停止させることでアポトーシスを引き起こす (下図、*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18089)。また、標的タンパク質同定のための新規方法論として、ピレン誘導体を用いる新たな光親和性標識化法を開発した (*Sci. Rep.* **2015**, *5*, 17853)。

細谷 (公募班) は、天然物リガンドのプロープ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。また、ジアジドビルディングブロックを班員の所有する天然物リガンドに容易に導入するためのプロトコル整備を行い、迅速なプロープ化のための方法論整備に大きく貢献した (*J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 3590)。中村 (公募班) は、リガンド結合型光触媒を利用したチロシン特異的なタンパク質標識化/ノックダウン反応を開発した (*ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 2633)。外部刺激によって標識化/ノックダウンを制御できる本法は、極めて有用な戦略であり、今後の展開が期待される。高橋 (公募班) 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)。今後、X 線結晶構造解析に依らずリガンド中の結合部位を特定できる本法は、より複雑な構造をもつ天然物リガンドへの提供例を蓄積していくことで、構造単純化リガンド開発やリガンドの標的チューニングのための強力な方法論となる可能性がある。

植物の免疫ホルモン受容体における標的選択性制御と活性制御 (上田)



強力な海洋産抗腫瘍性物質が誘導するタンパク質間相互作用 (木越)



6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（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。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、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。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 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。

【研究成果公開状況】

1. 主な論文

A01 班：分子標的探索と生物学的評価

【半田宏】

- Ito, T. and Handa, H. Myeloid disease: Another action of a thalidomide derivative. *Nature (News and Views)*, **2015**, 523, 167-168.
- Chamberlain, P., Handa, H. (他17名14番目), Cathers, B.* Structure of the human cereblon-DDB1-lenalidomide complex reveals basis for responsiveness to thalidomide analogs. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2014**, 21, 803-809.
- Pérez-Perarnau, A., Handa, H., (他14名17番目), Albericio, F.* Gil, J.* and Lavilla, R.* Novel trifluorinated thiazoline scaffold leading to proapoptotic agents targeting prohibitins. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10150-10154.
- ▲Gupta, V., Liu, S., Ando, H., Ishii, R., Tateno, S., Kaneko, Y., Yugami, M., Sakamoto, S., Yamaguchi, Y., Nureki, O. and Handa, H.* Salicylic acid induces mitochondrial injury by inhibiting ferrochelatase heme biosynthesis activity. *Mol. Pharmacol.* **2013**, 84, 824-833.
- ▲Hotta, K., Handa, H.* (他19名21番目) Vesnarinone suppresses TNF α mRNA expression by inhibiting valosin-containing protein. *Mol. Pharmacol.* **2013**, 83, 930-938.
- ▲Karasawa, S., Azuma, M., Kasama, T., Sakamoto, S., Kabe, Y., Imai, T., Yamaguchi, Y., Miyazawa, K. and Handa, H.* Vitamin K2 covalently binds to Bak and induces Bak-mediated apoptosis. *Mol. Pharmacol.* **2013**, 83, 613-620.
- Lopez-Girona, A.,* Mendy, D., Ito, T., Miller, K., Gandhi, A. K., Kang, J., Karasawa, S., Carmel, G., Jackson, P., Abbasian, M., Mahmoudi, A., Chens, B., Rychak, E., Gaidarova, S., Chen, R., Schafer, P. H., Handa, H., Daniel, T. O., Evans, J. F. and Chopra, R. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide. *Leukemia* **2012**, 26, 2326-2335.

【小林資正】

- ◎▲*Arai, M.; Kawachi, T.; Kotoku, N.; Nakata, C.; Kamada, H.; Tsunoda, S.; Tsutsumi, Y.; Endo, H.; Inoue, M.; Sato, H.; *Kobayashi, M. Furospinosulin-1, marine spongy furanosesterterpene, suppresses the growth of hypoxia-adapted cancer cells by binding to transcriptional regulators p54^{mb} and LEDGF/p75. *ChemBioChem* **2016**, 17, 181-189.
- ◎▲*Arai, M.; Yamano, Y.; Setiawan, A.; *Kobayashi, M. Identification of target protein of agelasine D, a marine spongy diterpene alkaloid, as an anti-dormant mycobacterial substance. *ChemBioChem* **2014**, 15, 117-123.
- ◎▲*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.* **2012**, 3, 673-677.
- ◎▲*Arai, M.; Liu, L.; Fujimoto, T.; Setiawan, A.; *Kobayashi, M. DedA protein relates to action-mechanism of halicyclamine A, a marine spongy macrocyclic alkaloid, as an anti-dormant mycobacterial substance. *Marine Drugs* **2011**, 9, 984-993.

【西山賢一】

- ▲Endo, Y. and *Nishiyama, K. “Relationship between glycolipoyzyme MPIase and components comprising the protein transport machinery” *Med. Res. Arch.* **2015**, 11, 1-24.
- ▲Kumazaki, K., Nishiyama, K., 他 17 名 5 番目 “Structural basis of Sec-independent membrane protein insertion by YidC” *Nature* **2014**, 509, 516-520.
- Moser, M., Nagamori, S., Huber, M., Tokuda, H. and *Nishiyama, K. “Glycolipoyzyme MPIase is essential for topology inversion of SecE during preprotein translocation” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2013**, 110, 9734-9739.
- *Nishiyama, K., Maeda, M., Yanagisawa, K., Nagase, R., Komura, H., Iwashita, T., Yamagaki, T., Kusumoto, S., Tokuda, H. and *Shimamoto, K. “MPIase is a glycolipoyzyme essential for membrane protein integration” *Nat. Commun.* **2012**, 3, 1260.

【関水和久】

- ◎▲Hamamoto H, Urai M, Ishii K, Yasukawa J, Paudel A, Murai M, Kaji T, Kuranaga T, Hamase K, Katsu T, Su J, Adachi T, Uchia R, Tomoda H, Yamada M, Souma M, Kurihara H, Inoue M, *Sekimizu K. Lysocin E is a new antibiotic that targets menaquinone in the bacterial membrane. *Nat. Chem. Biol.* **2015**, 11, 127-133.
- ▲Su J, Iehara M, Yasukawa J, Matsumoto Y, Hamamoto H, *Sekimizu K. A novel mutation in the *vraS* gene of *Staphylococcus aureus* contributes to reduce susceptibility against daptomycin. *J. Antibiot. (Tokyo)*, **2015**, 68, 646-648.

【菅原章公】

- ▲Sugawara A. Shima H, Sueki A, Hirose T, Matsui H, Hanaki H, Akagawa KS, Omura S. *Sunazuka T. “12-Membered non-antibiotic macrolides EM900 series; Design, synthesis, biological evaluation, and effect in cigarette-smoking model” *J. Antibiot.* **2015**, in press.
- ▲Sugawara A. Sueki A, Hirose T, Shima H, Akagawa KS, Omura S. and *Sunazuka T. “Novel 12-membered non-antibiotic macrolides, EM900 series with anti-inflammatory and/or immunomodulatory activity; synthesis, structure-activity relationships and in vivo study” *J. Antibiot.* **2012**, 65, 487-490.

【浜本洋】

- ◎▲Hamamoto H. Sekimizu K. *Inoue M, Total synthesis and biological evaluation of the antibiotic lysocin e and its enantiomeric, epimeric, and N-demethylated analogues. Murai M, Kaji T, Kuranaga T, *Angew Chem Int Ed Engl.* **2015**, 54, 1556-1560.

A02 班：天然リガンドの探索と合成

【入江一浩】

- ◎▲Kikumori, M., Yanagita, R. C., Tokuda, H., Suenaga, K., Nagai, H., *Irie, K., Structural optimization of 10-methyl-aplog-1, a simplified analog of debromoaplysiatoxin, as an anticancer lead. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2016**, 80, 221-231.
- ▲Hanaki, Y., Yanagita, R. C., Sugahara, T., Aida, M., Tokuda, H., Suzuki, N., *Irie, K., Synthesis and biological activities of the amide derivative of aplog-1, a simplified analog of aplysiatoxin with anti-proliferative and cytotoxic activities. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2015**, 79, 888-895.
- ▲Kikumori, M., Yanagita, R. C., *Irie, K., Improved and large-scale synthesis of 10-methyl-aplog-1, a potential lead for an anticancer drug. *Tetrahedron* **2014**, 70, 9776-9782.

- ▲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.* **2013**, *23*, 4319-4323.
- ▲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.* **2013**, *21*, 2695-2702.
- ▲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* **2013**, *69*, 7636-7645.
- ◎▲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 antiproliferative activity, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5614-5626.

【井本正哉】

- ▲Ioka S, Saitoh T, Iwano S, Suzuki K, Maki S.A., Miyawaki A, Imoto M., and *Nishiyama S. Synthesis of firefly luciferin analogues and evaluation of the luminescent properties. *Chem. Eur. J.* in press.
- ▲Saito S, Fujimaki T, Panbangred W, Igarashi Y and *Imoto M. Antarlides, A new-type of Androgen Receptor (AR) Antagonist, that overcomes resistance to AR-targeted Therapy. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2728-32.
- 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* **2012**, *7*, 892-900.

【松永茂樹】

- ▲Fukuhara, K.; *Takada, K.; Okada, S.; *Matsunaga, S.: Nazumazoles A-C, Cyclic Pentapeptides Dimerized through a Disulfide Bond from the Marine Sponge *Theonella swinhoei*. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2646-2648.
- Arita, Y.; *Nishimura, S.; Ishitsuka, R.; Kishimoto, T.; Ikenouchi, J.; Ishii, K.; Umeda, M.; Matsunaga, S.; Kobayashi, T.; *Yoshida, M.: Targeting Cholesterol in a Liquid-Disordered Environment by Theonellamides Modulates Cell Membrane Order and Cell Shape. *Chem. Biol.* **2015**, *22*, 604-610.
- ▲Sun, Y.; Takada, K.; Nogi, Y.; Okada, S.; *Matsunaga, S.: Lower Homologues of Ahpatinin, Aspartic Protease Inhibitors, from a Marine *Streptomyces* sp. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1749-1752.
- ▲Takada, K.; Ninomiya A.; Naruse, M.; Sun, Y.; Miyazaki, M.; Nogi, Y.; Okada, S. *Matsunaga, S.: Surugamides A-E, Cyclic Octapeptides with Four D-Amino Acid Residues, from a Marine *Streptomyces* sp.: LC-MS-Aided Inspection of Partial Hydrolysates for the Distinction of D- and L-Amino Acid Residues in the Sequence. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6746-6750.

【石橋正己】

- ◎▲Arai, M. A.; Kofuji, Y.; Tanaka, Y.; Yanase, N.; Yamaku, K.; Fuentes, R. G.; Karmakar, U.K.; Ishibashi, M. "Synthesis of rocaglamide derivatives and evaluation of their Wnt signal inhibitory activities" *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3061-3068.
- ◎▲Arai, M. A.; Ishikawa, N.; Tanaka, M.; Uemura, K.; Sugimitsu, N.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; *Ishibashi, M. "Hes1 dimer inhibitor isolated by target protein oriented natural products isolation (TPO-NAPI) of differentiation activators of neural stem cells" *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1514-1520.
- ◎▲Arai, M. A.; Uemura, K.; Hamahiga, N.; Ishikawa, N.; Koyano, T.; Kowithayakorn, T.; Kaddar, T.; Carreau, M.; *Ishibashi, M. "Naturally occurring FANCF-Hes1 complex inhibitors from *Wrightia religiosa*" *Med. Chem. Commun.* **2015**, *6*, 455-460.
- ◎▲Toume, K.; Kamiya, K.; Arai, M. A.; Mori, N.; Sadhu, S. K.; Ahmed, F.; *Ishibashi, M. "Xylogranin B: a potent Wnt signal inhibitory limonoid from *Xylocarpus granatum*" *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6106-6109.
- ◎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.* **2013**, *52*, 2486-2490 DOI:10.1002/anie.201208918
- ◎Suzuki, T.; Arai, M. A.; Nakashima, M.; Uesugi, M. "Merging chemistry and biology in emerging countries" *Chem. Biol.* **2013**, *20*, 461-465.

【品田哲郎】

- ◎▲Y. Yasuno, M. Hamada, M. Kawasaki, K., Shimamoto, Y. Shigeri, T. Akizawa, M. Konishi, Y. Ohfuné, *T. Shinada, (7S)-Kaitocephalin as a potent NMDA receptor selective ligand, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1206-1210.
- ▲Y. Yasuno, A. Nishimura, Y. Yasukawa, Y. Karita, Y. Ohfuné, *T. Shinada, The stereoselective construction of E- and Z-Δ-Ile from E-dehydroamino acid ester: the synthesis of the phomopsin A tripeptide side chain, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1478-1481.
- ▲K. Oe, Y. Ohfuné, *T. Shinada, Short total synthesis of (-)-kainic Acid, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2550-2553.
- ◎▲K. Maeda, Y. Kuniwa, Y. Ohfuné, S. Ishiguro, K. Suzuki, K. Murata, H. Matsuda, *T. Shinada, Solid phase synthesis of α-amino squaric acid-containing peptides, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 50639-50643.
- Y. Kawanaka, A. Shimizu, T. Shinada, R. Tanaka, *Y. Teki, Using stable radicals to protect pentacene derivatives from photogradation, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6643-6647.
- ◎▲A. H. Ahmed, M. Hamada, T. Shinada, Y. Ohfuné, L. Weerasinghe, P. P. Garner, *R. E. Oswald, 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.* **2012**, *287*, 41007-41013.

【渡邊秀典】

- Naoki Mori, Takeshi Kitahara, Kenji Mori, *Hidenori Watanabe, Asymmetric Formal Synthesis of Azadirachtin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *127*, 15133-15136.
- K. Murata, S. Tamogami, M. Itou, Y. Ohkubo, Y. Wakabayashi, H. Watanabe, H. Okamura, Y. Takeuchi, *Y. Mori, Identification of an Olfactory Signal Molecule that Activates the Central Regulator of Reproduction in Goats, *Curr. Biol.* **2014**, *24*, 681-686.
- K. Yoshikawa, H. Nakagawa, N. Mori, H. Watanabe, *K. Touhara, An unsaturated aliphatic alcohol as a natural ligand for a mouse odorant receptor, *Nature Chem. Biol.* **2013**, *9*, 160-162.
- H. Kobayashi, Y. Ogura, M. Sawada, R. Nakayama, K. Takano, Y. Minato, Y. Takemoto, E. Tashiro, H. Watanabe, *M. Imoto, Involvement of 14-3-3 Proteins in the Second Epidermal Growth Factor-induced Wave of Rac1 Activation in the Process of Cell Migration, *J. Biol. Chem.* **2011**, *286*, 39259-39268.

【難波康祐】

- ▲*Namba, K.; Takeuchi, K.; Kaihara, Y.; Oda, M.; Nakayama, A.; Nakayama, A.; Yoshida, M.; *Tanino K. Total Synthesis of Palau'amine. *Nature Commun.* **2015**, *6*, 8731 (1-9).
- ▲*Namba, K.; Osawa, A.; Nakayama, A.; Mera, A.; Tano, F.; Chuman, Y.; Sakuda, E.; Taketsugu, T.; Sakaguchi, K.; Kitamura, N.; *Tanino, K. Synthesis of Yellow and Red Fluorescent 1,3a,6a-Triazapentalene and Theoretical Investigation of Optical Properties. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 083-1093.
- Yoshida, Y. *; Mizuguchi, T.; Namba, K. One-pot synthesis of tri- and tetrasubstituted pyridines by sequential ring-opening-cyclization-oxidation reaction of N-arylmethyl 3-aziridinylpropiolate esters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14550-14554.
- ▲*Namba, K.; Mera, A.; Osawa, A.; Sakuda, E.; Kitamura, N.; *Tanino, K. One-pot Synthesis of Highly Fluorescent 2,5-Disubstituted-1,3a,6a-triazapentalene. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5554-5557.

【市川聡】

- *Ichikawa, Satoshi; Yamaguchi, Mayumi; Hsuan, Lee Shang; Kato, Yuta; Matsuda, Akira. Carbaprazamycins: chemically stable analogues of the caprazamycin nucleoside antibiotics. *ACS Infect. Dis.* **2015**, *1*, 151-156.
- Takeoka, Yusuke; Tanino, Tetsuya; Sekiguchi, Mitsuaki; Yonezawa, Shuji; Sakagami, Masahiro; Takahashi, Fumiyo; Togame, Hiroko; Tanaka, Yoshikazu; Takemoto, Hiroshi; *Ichikawa, Satoshi; Matsuda, Akira. Expansion of antibacterial spectrum of muraymycins toward *Pseudomonas aeruginosa*. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 556-560.
- Chiba, Takuya; Hosono, Hidetaka; Nakagawa, Koji; Asaka, Masahiro; Takeda, Hiroshi; Matsuda, Akira; *Ichikawa, Satoshi. Total synthesis of

syringolin A and its improvement of biological activity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4836-4839.

【不破春彦】

1. ▲*H. Fuwa, N. Yamagata, Y. Okuaki, Y. Ogata, A. Saito, M. Sasaki, "Total Synthesis and Complete Stereostructure of a Marine Macrolide Glycoside, (-)-Lyngbyaloside B," *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6815-6829.
2. ▲R. Isaka, L. Yu, M. Sasaki, Y. Igarashi, *H. Fuwa, "Complete Stereochemical Assignment of Campechic Acids A and B," *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3638-3647.
3. *H. Fuwa, Y. Okuaki, N. Yamagata, M. Sasaki, "Total Synthesis, Stereochemical Reassignment, and Biological Evaluation of (-)-Lyngbyaloside B," *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 868-873.
4. ◎▲Y. Suga, *H. Fuwa, M. Sasaki, "Stereoselective Synthesis of Medium-Sized Cyclic Ethers: Application of C-Glycosylation Chemistry to Seven- to Nine-Membered Lactone-Derived Thioacetals and Their Sulfone Counterparts," *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 1656-1682.
5. ◎▲*H. Fuwa, M. Kawakami, K. Noto, T. Muto, Y. Suga, K. Konoki, M. Yotsu-Yamashita, M. Sasaki, "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*, 8100-8110.
6. ◎▲*H. Fuwa, K. Mizunuma, M. Sasaki, T. Suzuki, H. Kubo, "Total synthesis and biological evaluation of (-)-exigolide analogues: Importance of the macrocyclic backbone," *Organic & Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 3442-3450.
7. ◎▲K. Ishigai, *H. Fuwa, K. Hashizume, R. Fukawaza, Y. Cho, M. Yotsu-Yamashita, *M. Sasaki, "Total Synthesis and Biological Evaluation of (+)-Gambieric Acid A and Its Analogues," *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 5276-5288.
8. ▲*H. Fuwa, K. Ishigai, K. Hashizume, *M. Sasaki, "Total Synthesis and Complete Stereostructure of Gambieric Acid A," *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 11984-11987.

【河岸洋和】

1. ▲Yamamoto, N., Suzuki, T., Kobayashi, M., Dohra, H., Sasaki, Y., Hirai, H., Yokoyama, K., *Kawagishi, H., and *Yano, K., A-WINGS: an integrated genome database for *Pleurocybella porrigens* (Angel's wing oyster mushroom, Sugihiratake), *BMC Res. Notes*, **2014**, *7*, 866.
2. ▲Choi, J-H., Ohnishi, T., Yamakawa, Y., Takeda, S., Sekiguchi, S., Maruyama, W., Yamashita, K., Suzuki, T., Morita, A., Ikka, T., Motohashi, R., Kiriwa, Y., Tobina, H., Asai, T., Tokuyama, S., Hirai, H., Yasuda, N., Noguchi, K., Asakawa, T., Sugiyama, S., Kan, T. and *Kawagishi, H., The source of "fairy rings": 2-azahypoxanthine and its metabolite found in a novel purine metabolic pathway in plants, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1552-1555.

【田中克典】

1. ◎▲Tsutsui, A. R. Pradipta, E. Saigibatalova, A. Kurbangalieva, *K. Tanaka, Exclusive Formation of Imino [4+4] cycloaddition Products with Biologically Relevant Amines: Plausible Candidates for Acrolein Biomarkers and Biofunctional Modulators, *Med. Chem. Commun.* **2015**, *6*, 431-436.
2. ◎▲*K. Tanaka, M. Kitadani, A. Tsutsui, A. R. Pradipta, R. Imamaki, S. Kitazume, N. Taniguchi, K. Fukase, A cascading reaction sequence involving ligand-directed azaelectrocyclization and autooxidation-induced fluorescence recovery enables visualization of target proteins on the surfaces of live cells, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1412-1418.
3. ◎▲*K. Tanaka, Y. Nakamoto, E. R. O. Siwu, A. R. Pradipta, K. Morimoto, T. Fujiwara, S. Yoshida, T. Hosoya, Y. Tamura, G. Hirai, M. Sodeoka, K. Fukase, Development of Bis-unsaturated Ester Aldehydes as Amino-glue Probes: Sequential Double Azaelectrocyclization as Promising Strategy for Bioconjugation, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, .
4. ◎▲A. Tsutsui, *K. Tanaka, 2,6,9-Triazabicyclo[3.3.1]nonanes as Overlooked Amino-modification Products by Acrolein, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7208-7211.
5. ◎*K. Tanaka, S. Shiratsuki, C. Kageyama, T. Tahara, S. Nozaki, E. R. O. Siwu, T. Iwata, S. Tamura, S. Douke, N. Murakami, H. Onoe, Y. Watanabe, *K. Fukase, Template-Assisted and Self-Activating Clicked Peptide as a Synthetic Mimic of the SH2 Domain, *ACS Chem. Biol.* **2012**, *7*, 637-645.

【戸嶋一敦】

1. ◎M. Okuyama, H. Ueno, Y. Kobayashi, H. Kawagishi, D. Takahashi, *K. Toshima, Target-selective photo-degradation of AFP-L3 and selective photo-cytotoxicity against HuH-7 hepatocarcinoma cells using an anthraquinone-PhoSL hybrid, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2169-2172.
2. A. Nakagawa, M. Tanaka, S. Hanamura, *D. Takahashi, *K. Toshima, Regioselective and 1,2-cis- α -stereoselective glycosylation utilizing glycosyl-acceptor-derived boronic ester catalyst, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10935-10939.
3. ◎D. Kuwahara, T. Hasumi, H. Kaneko, M. Unno, *D. Takahashi, *K. Toshima, A solid-phase affinity labeling method for target-selective isolation and modification of proteins, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15601-15604.
4. ◎S. Arafuka, N. Koshiba, *D. Takahashi, *K. Toshima, Systematic synthesis of sulfated oligofucosides and their effect on breast cancer MCF-7 cells, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9831-9834.
5. ◎A. Hirabayashi, Y. Shindo, K. Oka, D. Takahashi, *K. Toshima, Photodegradation of amyloid β and reduction of its cytotoxicity to PC12 cells using porphyrin derivatives, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9543-9546.
6. S. Kusumi, S. Tomono, S. Okuzawa, E. Kaneko, T. Ueda, K. Sasaki, D. Takahashi, *K. Toshima, Total synthesis of vineomycin B2, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15909-15912.
7. T. Kimura, M. Sekine, D. Takahashi, *K. Toshima, Chiral brønsted acid-mediated glycosylation with recognition of alcohol chirality, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12131-12134.

【平井剛】

1. ▲*G. Hirai and *M. Sodeoka, "Focused Library with a Core Structure Extracted from Natural Products and Modified: Application to Phosphatase Inhibitors and Several Biochemical Findings", *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1464-1473.
2. ▲F. Thuaud, S. Kojima, G. Hirai, K. Oonuma, A. Tsuchiya, T. Uchida, T. Tsuchimoto, *M. Sodeoka, "RE12 Derivatives Displaying Vaccinia H1-related Phosphatase (VHR) Inhibition in the Presence of Detergent and Their Anti-Proliferative Activity against HeLa Cells", *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2771-2782.
3. M. Ozawa, M. Morita, G. Hirai, S. Tamura, M. Kawai, A. Tsuchiya, K. Oonuma, K. Maruoka, *M. Sodeoka, "Contribution of Cage-Shaped Structure of Physalins to Their Mode of Action in Inhibition of NF- κ B Activation", *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 730-735.
4. A. Tsuchiya, G. Hirai, Y. Koyama, K. Oonuma, Y. Otani, H. Osada, *M. Sodeoka, "Dual-specificity Protein Phosphatase CDC25A/B Inhibitor Identified from a Focused Library with Non-electrophilic Enamine Core Structure", *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *3*, 294-298.

【占部大介】

1. ▲K. Hagiwara, T. Tabuchi, D. Urabe, *M. Inoue, "Expedient synthesis of the fused hexacycle of puberulone C via a radical-based cyclization/translocation/cyclization process," *Chem. Sci.* **2016**, *in press*.
2. ▲T. Asaba, Y. Katoh, D. Urabe, *M. Inoue, "Total Synthesis of Crotophorbolone," *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14457-14461.
3. ◎▲T. Goto, D. Urabe, K. Masuda, Y. Isobe, M. Arita, *M. Inoue "Total synthesis of four stereoisomers of (4Z,7Z,10Z,12E,16Z,18E)-14,20-dihydroxy-4,7,10,12,16,18-docosahexaenoic acid and their anti-inflammatory activities," *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7713-7726.
4. ▲K. Mukai, S. Kasuya, Y. Nakagawa, D. Urabe, *M. Inoue. "A convergent total synthesis of ouabagenin," *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3383-3387.

A03 班：標的探索・合理的分子設計の新方法論

【上田実】

1. ▲S. Egoshi, Y. Takaoka, H. Saito, Y. Nukadzuka, K. Hayashi, Y. Ishimaru, H. Yamakoshi, K. Dodo, M. Sodeoka, *M. Ueda, Dual function of coronatine as a bacterial virulence factor against plant: possible COI1-JAZ-independent role, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 19404-19412.

- ▲Y. Takaoka, M. Shigenaga, Y. Nukadzuka, M. Imai, Y. Ishimaru, K. Saito, R. Yokoyama, K. Nishitani, *M. Ueda, Protein Ligand-tethered Synthetic Calcium Indicator for Localization Control and Spatiotemporal Calcium Imaging in Plant Cells, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 9-14.
- ▲H. Saito, T. Oikawa, S. Hamamoto, Y. Ishimaru, T. Utsumi, J. Chen, M. Kanamori, Y. Sasaki-Sekimoto, M. Shimojima, S. Masuda, Y. Kamiya, M. Seo, N. Uozumi, M. Ueda, *H. Ohta, The jasmonate-responsive GTR1 transporter is required for gibberellin-mediated stamen development in *Arabidopsis*, *Nature Commun.* **2015**, *6*: 6095 doi: 10.1038/ncomms7095.
- ▲*M. Ueda, G. Yang, Y. Nukadzuka, Y. Ishimaru, S. Tamura, Y. Manabe, Functional importance of the sugar moiety of jasmonic acid glucoside for bioactivity and target affinity, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 55-58.
- ▲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.* **2013**, *23*, 188-193.
- ▲*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.* **2012**, *20*, 5832-5843.
- *H. Kasai, T. Murakami, Y. Ikuta, Y. Koseki, K. Baba, H. Oikawa, H. Nakanishi, M. Okada, M. Shoji, M. Ueda, H. Imahori, and M. Hashida, Creation of Pure Nanodrugs and Their Anticancer Properties, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10315-10318.
- ▲*M. Ueda, Chemical Biology of Natural Products on the Basis of Identification of Target Proteins (Highlight Review), *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 658-666.

【叶直樹】

- T. Chinen, P. Liu, S. Shioda, J. Pagel, B. Cerikan, T. Lin, O. Gruss, Y. Hayashi, H. Takeno, T. Shima, T. Okada, I. Hayakawa, Y. Hayashi, H. Kigoshi, T. Usui*, E. Schiebel*, The γ -tubulin specific inhibitor gatastatin reveals temporal requirements of microtubule nucleation during the cell cycle, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 8722.

【木越英夫】

- ◎▲Yoneda, K.; Hu, Y.; *Kita, M.; *Kigoshi, H. 6-Amidopyrene as a label-assisted laser desorption/ionization (LA-LDI) enhancing tag: development of photoaffinity pyrene derivative, *Sci. Rep.* **2015**, *5*.
- ▲*Kita, M.; Oka, H.; Usui, A.; Ishitsuka, T.; Mogi, Y.; Watanabe, H.; Tsunoda, M.; *Kigoshi, H. Total Synthesis of Mycalolides A and B through Olefin Metathesis, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54* (47), 14174-14178.
- ◎▲*Kita, M.; Hirayama, Y.; Yoneda, K.; Yamagishi, K.; Chinen, T.; Usui, T.; Sumiya, E.; Uesugi, M.; *Kigoshi, H. Inhibition of Microtubule Assembly by A Complex of Actin and Antitumor Macrolide Aplyronine A, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (48), 18089-18095.
- ◎▲*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.* **2012**, *134* (50), 20314-20317.
- ◎▲*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* **2012**, *13* (12), 1754-1758.
- ◎▲*Kita, M.; Hirayama, Y.; Sugiyama, M.; *Kigoshi, H. Development of Highly Cytotoxic and Actin-Depolymerizing Biotin Derivatives of Aplyronine A, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (42), 9871-9874.

【西川俊夫】

- ◎*Konoki, K., Suga, Y., Fuwa, H., Yotsu-Yamashita, M., *Sasaki, M. Evaluation of gambierol and its analogs for their inhibition of human K_v1.2 and cytotoxicity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 514-518.
- Kudo, Y., Yamashita, Y., Mebs, D., Cho, Y., Konoki, K., Yasumoto, T., *Yotsu-Yamashita, M. C5-C10 Directly bonded tetrodotoxin analogues: Possible biosynthetic precursors of tetrodotoxin from newts, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14546-14549.
- Yamada, H., Adachi, M., Isobe, M., *Nishikawa, T. Stereocontrolled Synthesis of the Oxathiabicyclo[3.3.1]nonane Core Structure of Tagetitoxin, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11221-11223.
- Sawayama, Y., *Nishikawa, T. A Synthetic Route to the Saxitoxin Skeleton: Synthesis of Decarbamoyl α -Saxitoxinol, an Analogue of Saxitoxin Produced by the Cyanobacterium *Lyngbya wollei*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7176-7178.

【佐々木誠】

- ◎Eva Alonso, Haruhiko Fuwa, Carmen Vale, Yuto Suga, Tomomi Goto, Yuto Konno, Makoto Sasaki, Frank M. LaFerla, Mercedes R. Vieytes, Lydia Giménez-Llort, and *Luis M. Botana, 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.* **2012**, *134*, 7467-7479.

【細谷孝充】

- *S. Yoshida, Y. Hatakeyama, K. Johmoto, H. Uekusa, *T. Hosoya, "Transient Protection of Strained Alkynes from Click Reaction via Complexation with Copper." *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13590-13593.
- ▲S. Yoshida, Y. Misawa, *T. Hosoya, "Formal C-H-Azidation Based Shortcut to Diazido Building Blocks for the Versatile Preparation of Photoaffinity Labeling Probes." *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3991-3995.
- ▲*K. Tanaka, Y. Nakamoto, E. R. O. Siwu, A. R. Pradipta, K. Morimoto, T. Fujiwara, S. Yoshida, T. Hosoya, Y. Tamura, G. Hirai, M. Sodeoka, *K. Fukase, "Development of bis-unsaturated ester aldehydes as amino-glue probes: Sequential double azaelectrocyclization as promising strategy for bioconjugation." *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7326-7333.

【大神田淳子】

- ▲P. Parvatkar, N. Kato, M. Uesugi, S. Sato, *J. Ohkanda, "Intracellular generation of a diterpene-peptide conjugate that inhibits 14-3-3-mediated interactions" *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 15624-15627.
- M. Molzan, S. Kasper, L. Röglin, M. Skwarczynska, T. Sassa, T. Inoue, F. Breitenbücher, J. Ohkanda, N. Kato*, Martin Schuler, Christian Ottmann, "Stabilization of physical RAF/14-3-3 interaction by Cotylenin A as treatment strategy for RAS mutant cancers" *ACS Chemical Biol.*, **2013**, *8*, 1869-1875.
- C. Anders, Y. Higuchi, K. Koschinsky, M. Bartel, B. Schumacher, P. Thiel, H. Nitta, R. Preisig-Müller, G. Schlichthörl, V. Renigunta, J. Ohkanda, J. Daut, N. Kato, C. Ottmann, "A semi-synthetic fusicoccane stabilizes a protein-protein interaction and enhances the expression of K⁺ channels at the cell surface" *Chem. Biol.*, **2013**, *20*, 583-593.
- M. Takahashi, A.e Kawamura, N. Kato, T. Nishi, I. Hamachi, *J. Ohkanda, "Phosphopeptide-dependent labeling of 14-3-3 zeta proteins by fusicoccin-based fluorescent probes" *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 509-512.

【高橋栄夫】

- ▲K. Ono, K. Takeuchi, H. Ueda, Y. Morita, R. Tanimura, *I. Shimada, and *H. Takahashi, "Structure-Based Approach To Improve a Small Molecule Inhibitor by the Use of a Competitive Peptide Ligand", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2597-2601.
- ▲Y. Kodama, K. Takeuchi, N. Shimba, K. Ishikawa, E. Suzuki, *I. Shimada, and *H. Takahashi, "Rapid identification of ligand-binding sites by using an assignment-free NMR approach", *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 9342-9350.
- ▲M. Miyazawa-Onami, K. Takeuchi, T. Takano, T. Sugiki, *I. Shimada, and *H. Takahashi, "Perdeuteration and methyl-selective 1H, 13C-labeling by using a Kluyveromyces lactis expression system", *J. Biomol. NMR* **2013**, *57*, 297-304.
- 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.* **2012**, *51*, 1362-1365.

【菅敏幸】

- ◎H. Katayama, K. Iwamoto, Y. Kariya, T. Asakawa, T. Kan, H. Fukuda, K. Ohashi-Ito* "A negative feedback loop controlling bHLH complexes is involved in vascular cell division and differentiation in the root apical meristem" *Curr. Biol.* **2015**, *25*, 3144-3150.

- ◎J.-H. Choi, T. Ohnishi, Y. Yamakawa, S. Takeda, S. Sekiguchi, W. Maruyama, K. Yamashita, T. Suzuki, A. Morita, T. Ikka, R. Motohashi, Y. Kiriiwa, H. Tobina, T. Asai, S. Tokuyama, H. Hirai, N. Yasuda, K. Noguchi, T. Asakawa, S. Sugiyama, T. Kan, H. Kawagishi “The Source of “Fairy Rings”, 2-Azahypoxanthine and its Metabolite Found in a Novel Purine Metabolic Pathway in Plants” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1552–1555.
- 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.* **2012**, *51*, 12850–12853.

【中村浩之】

- ◎▲S. Sato, K. Nakamura, *H. Nakamura, Tyrosine-Specific Chemical Modification with *in situ* Hemin-Activated Luminol Derivatives. *ACS Chem. Biol.* **10**, 2633–2640. (2015).
- ◎▲H. Minegishi, Y. Futamura, S. Fukashiro, M. Muroi, M. Kawatani, H. Osada, *H. Nakamura, Methyl 3-((6-methoxy-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)amino) benzoate (GN39482) as a Tubulin Polymerization Inhibitor Identified by MorphoBase and ChemProteoBase Profiling Methods, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4230-4241.
- ◎▲G. Li, S. Azuma, S. Sato, H. Minegishi, *H. Nakamura, ortho-Carboranylphenoxyacetanilides as Inhibitors of Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 Transcriptional Activity and Heat Shock Protein (HSP) 60 Chaperon Activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2524-2628.
- ◎▲S. Sato, K. Morita, *H. Nakamura, Regulation of target protein knockdown and labeling using ligand-directed Ru(bpy)₃ photocatalyst. *Bioconjugate Chem.* **2015**, *26*, 250-256.
- ◎▲*H. Nakamura, L. Tazaki, D. Kanoh, S. Sato, Diaryl-substituted carboranes as inhibitors of hypoxia inducible factor-1 transcriptional activity, *Pure Appl. Chem.* **2015**, *87*, 145-154.
- ◎S. Sato, *H. Nakamura, Ligand-directed Selective Protein Modification Based on Local Single Electron Transfer Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8681-8684.
- ◎▲H. Minegishi, S. Fukashiro, H. S. Ban, *H. Nakamura, Discovery of Indenopyrazoles as a New Class of Hypoxia Inducible Factor (HIF)-1 Inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 297-301.
- ◎▲H. Minegishi, T. Matsukawa, *H. Nakamura, Synthesis and Biological Evaluation of Diaryl-Substituted Carboranes as Inhibitors of Hypoxia Inducible Factor (HIF)-1 Transcriptional Activity. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 265-271.

【齋藤大明】

- ▲*K. Kawaguchi, H. Saito, and H. Nagao, “Decomposition analysis of free energy profile for Hsp90-ADP association”, *Molecular Simulation* in press.
- ▲*Masashi Iwayama, Kazutomo Kawaguchi, Hiroaki Saito, Hidemi Nagao, “A hybrid type approach with MD and DFT calculations for evaluation of redox potential of molecules”, *Molecular simulation* **2015**, *41*, 936-941.
- ▲*Takeshi Miyakawa, Ryota Morikawa, Masako Takasu, Kimikazu Sugimori, Kazutomo Kawaguchi, Hiroaki Saito, Hidemi Nagao, “Analysis of water molecules around GTP in Hras-GTP complex and GDP in Hras-GDP complex by molecular dynamics simulations”, *Mol. Phys.* **2014**, *112*, 526-532.

【上杉志成】

- ◎▲Takaya, J., Mio, K., Shiraiishi, T., Kurokawa, T., Otsuka, S., Mori, Y., Uesugi, M. A potent and site-selective agonist of TRPA1. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15859–15864.
- ◎Frisco-Cabanas, H.L., Watanabe, M., Okumura, N., Kusamori, K., Takemoto, N., Takaya, J., Sato, S., Yamazoe, S., Takakura, Y., Kinoshita, S., Nishikawa, M., Koizumi, N., Uesugi, M. Synthetic molecules that protect cells from anoikis and their use in cell transplantation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11208-11213.
- ◎Kuo, T.F., Mao, D., Hirata, N., Khambu, B., Kimura, Y., Kawase, E., Shimogawa, H., Ojika, M., Nakatsuji, N., Ueda, K., Uesugi, M. Selective elimination of human pluripotent stem cells by a marine natural product derivative. *J. Am. Chem. Soc.* **136** (28), 9798-9801 (2014).
- ◎Hirata, N., Nakagawa, M., Fujibayashi, Y., Yamauchi, K., Murata, A., Minami, I., Tomioka, M., Kondo, T., Kuo, T.F., Endo, H., Inoue, H., Sato, S., Ando, S., Kawazoe, Y., Aiba, K., Nagata, K., Kawase, E., Chang, Y.T., Suemori, H., Eto, K., Nakauchi, H., Yamanaka, S., Nakatsuji, N., Ueda, K., Uesugi, M. A chemical probe that labels human pluripotent stem cells. *Cell Rep* **2014**, *6*, 1165–1174.
- ◎Sakano, D., Shiraki, N., Kikawa, K., Yamazoe, T., Kataoka, M., Umeda, K., Araki, K., Mao, D., Matsumoto, S., Nakagata, N., Andersson, O., Stainier, D., Endo, F., Kume, K., Uesugi, M., Kume, S. VMAT2 identified as a regulator of late-stage beta cell differentiation. *Nat. Chem. Biol.* **2014**, *10*, 141-148.

2. 書籍

主として本領域の班員を著者とする啓蒙書として、以下の書籍を出版した。

上田 実編著、「CSJ カレントレビュー19 生物活性分子のケミカルバイオロジー：標的同一と作用機構」、化学同人 (2015)。

3. 主催シンポジウムの状況

領域に関連するシンポジウムを計 35 件主催（公開シンポジウム×5 件、国際シンポジウム×4 件、領域ミニ国際シンポジウム×4 件、地区ミニシンポジウム×15 件、若手研究者ワークショップ×7 件）し、計 3500 名を超える参加者を集めた。

4. アウトリーチ活動

各班員が、各種テレビ・ラジオ番組出演（BS フジ ガリレオ X、NTV 所さんの目がテン！、TBS ラジオ 自然に学ぶモノ作り、など）や啓蒙記事出版（ニュートンなど）、新聞連載（河北新報など）、サイエンスカフェや市民講演会などの多数のアウトリーチ活動を行ったほか、日本化学会第 5 回 CSJ 化学フェスタ（平成 27 年）において、天然物ケミカルバイオロジーの入門的シンポジウム「分子の生体内での働きを調べるあたらしい化学 ケミカルバイオロジー」を開催し、学生、企業研究者を中心に、立ち見が出るほどの入場者を集めた。また、新学術領域研究「植物細胞壁機能」（代表 西谷和彦 東北大）と共同で、化学と生物学の境界分野に関するオープンキャンパス展示を 3 年間継続して行った（平成 25 年度から平成 27 年度）。

7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2ページ以内）

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、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

本領域は、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と複雑構造を改変した”高活性リガンド”の分子設計戦略を提案することを目的とする。標的同定と生物学的検証（研究項目 A01）、天然物リガンドの探索的・合成的供給（研究項目 A02）、天然物ケミカルバイオロジー研究の化学的新方法論探索（研究項目 A03）からなる総括班を組織することで、A01-A03 間の有機的連携が実現するように、研究項目間の緊密な研究協力体制の構築を促すことが総括班の役割である。これらの目標へのアプローチを円滑にするため、総括班の運営は、「共同研究の推奨とサポート」を主目的として計画的に行った。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（第1期 33 件、第2期 26 件）、物理化学（第1期 1 件、第2期 3 件）、分子生物学（第1期 7 件、第2期 10 件）、医学（第1期 5 件、第2期 2 件）、生物系薬学（第1期 4 件、第2期 1 件）となっており、学際領域研究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 第1期 11 件、第2期 15 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 第1期 12 件、第2期 13 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 第1期 12 件、第2期 14 件）

公募研究は、200 件（第1期）-250（第2期）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とともに若手研究者育成も重視して、35 件（第1期）、42 件（第2期）の研究計画を採択した。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、天然物リガンドの生物学的評価系構築を目指すもの、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、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、リガンド-標的複合体構造解明のための新規方法論に関するものが含まれている。第1期で、生物活性評価系構築のために、医学系、生物系薬学の研究課題を採択し、第2期においては、可能な限り共同研究実績の上がったものを中心に継続採用するなど、効率的な組織構築に努めた。

さらに、総括班に 9 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、村田道雄、浜地 格）の参画をお願いした。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できないが、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した。

領域に所属した計画班員には、領域の企画段階から共同研究の重要性を強く認識してもらい、領域のスタート前から共同研究を企画していた班員も多く存在した。しかし、公募班員は、各々が多様な専門性を持つため、限られた研究期間内に共同研究を実働させるためには、相互理解の機会を多く提供することが不可欠である。総括班では領域に関連するシンポジウムを計 35 件主催した。これら全てのシンポジウムは、共同研究の機会提供のために企画・運営した。全班員が一同に会し、毎年定期開催した公開シンポジウム（5 件）、国際シンポジウム（4 件）に加え、小規模な領域ミニ国際シンポジウム（4 件）地区ミニシンポジウム（15 件）、若手研究者ワークショップ（7 件）を主催し、計 3500 名を越える参加者を集めた（表 2 参照）。領域代表は、これらのシンポジウム全てに出席して、領域の意図を浸透させることに努めた。また、日本化学会、日本薬学会、日本農芸化学会、の各年会を始めとする関連学会においても、各班員が「天然物ケミカルバイオロジー」に関連するシンポジウムを開催して、研究交流に努めると共に、研究者人口の増加に努めた。これらを含め、本領域発足以来、領域に関連して開催されたシンポジウムは合計 52 件に達する。このなかでも、各班員が所属研究機関施設などで開催したミニシンポジウムは、共同研究の推進に有効に機能した良い仕組みであったと自負している。全班員が一堂に会する公開シンポジウムや国際シンポジウムだけでなく、各班員が共同研究を行いたい他班員をミニシンポジウムの講師として招聘して密な交流を行うことで、共同研究が生まれやすい素地を作ること成功した。また、毎回の「公開シンポジウム」では、ポスター発表形式に工夫を凝らした（図 5）。化学と生物学の共同研究を後押しする目的で、「自分が何を得意とするのか」、「共同研究相手にどのようなスキルを求めているのか」などをポスターの一部に明記することで、ポスター発表会場において、

研究者としての自己紹介を兼ねたディスカッションが可能になった。これによって、シンポジウムの主目的が共同研究推進であることを参加者全員に強調した。また、若手研究者ワークショップでは、各班員の研究室において、領域の研究活動の主体を担う若手研究者や大学院生を講演者とする事で、他大学のシニア班員と密なディスカッションと交流を行う機会を設けた。柔軟な若手研究者をヘテロな環境に置くことで、班員研究室の構成員レベルから共同研究の重要性を浸透させることに大いに役立った。また、若手研究者ワークショップは、国内の他研究室に在籍する若手教員や大学院生の「人材カタログ」としても機能し、ポスドクや若手教員の採用などを通じて、各班員の研究の幅を広げることに大いに貢献した。

表2 領域主催の公開・国際シンポジウム（第四回国際は Pacificchem2015 シンポジウムとして開催）

公開シンポジウム	開催日	開催場所	主な招待講演者	参加者数
キックオフ	2011.10.11	慶應義塾大学	磯部 稔 (清華大学) 小嶋聡一 (理化学研究所)	137
第一回公開	2012.1.10-1.11	大阪市立大学	長田裕之 (理化学研究所) 菊地和也 (大阪大学)	144
第二回公開	2012.6.17-6.18	東京大学	吉田 稔 (理化学研究所) 橋本祐一 (東京大学)	191
第一回国際 (第三回公開)	2012.10.31-11.1	京都センチュリーホテル	S. Kozmin (シカゴ大学)、 G. Keck (ユタ大学)	127
第四回公開	2013.5.5.28-5.29	つくば国際会議場	浅島 誠 (産業技術研究所) 磯田博子 (筑波大学)	136
第二回国際 (第五回公開)	2013.10.28-10.29	パシフィコ横浜	P. Hergenrother (イリノイ大) H. J. Kwon (延世大学)	165
第六回公開	2014.5.5.28-5.29	名古屋大学	大村 智 (北里大学) 伊丹健一郎 (名古屋大学)	241
第三回国際 (第七回公開)	2014.10.28-10.29	千里ライフサイエンスセンター	D. Romo (テキサス A&M 大学) C. Hertweck (HKI)	154
第八回公開	2015.6.8-6.9	東北大学	萩原正敏 (京都大学) 小路弘行 (PRISMBIO)	167
第四回国際	2015.12.15-12.16	Hilton Hawaiian Vilege (米国ハワイ州)	P. Wender (スタンフォード大) S. Snyder (シカゴ大)	>300

A03-1 細胞膜受容体-天然物リガンド間架橋に最適化した架橋法の開発
(ポスター番号を記入)
 源治 尚久 (東北大院理) ChemBioChem

① 専門分野・習熟スキル: 天然物化学 (NMR, 質量分析)、タンパク質工学 (無細胞合成系、大菌菌発現系)
 ② 希望する共同研究相手: 細胞膜受容体の発現系・活性試験が行える方
 ③ 共同研究イメージ: 細胞膜受容体に対して、従来の光親和性標識法より高標識効率で架橋する (=シグナルが強い) 手法を開発する→低分子リガンドの標的タンパク質 (特に膜タンパク質) 同定法に展開したい

I. 生理活性リガンド (低分子) + 架橋剤の生細胞の細胞膜受容体への結合を評価する

II. 電気泳動などにより標識されたタンパク質を検出し、架橋効率を評価する

抽出・電気泳動・標識分子の検出 etc. → 標識タンパク質の検出

共同研究者担当分 発表者担当分

以下レイアウトは自由です

I. 背景と目的
 細胞が最小単位である生物にとって細胞膜を介した情報伝達は生体/受容体間の結合親和性が低い場合に期待する効果を発揮できない維持活動のなかで最重要活動の一つに位置する。それを担うタンパク質のうち細胞膜にあるものを細胞膜受容体と呼んでいる。細胞膜受容体はその機能の重要性ゆえに多くの天然物リガンドや薬剤の標的になっており、また内在性リガンドの解明が重要視されている。はな

演題、名前、所属の下に

- ① 発表者の専門分野・習熟スキル
 - ② 希望する共同研究相手
 - ③ 共同研究イメージ*
- の記述をお願いします。

* ③には、研究計画のうち共同研究者に担当を希望する箇所、発表者が担当する箇所、を明示してください。

分野が異なる研究者も共同研究をイメージしやすいように、図もいれてください。

** 記述スペースは紙面上側1/3程度を利用して下さい。

図5 公開シンポジウムポスター作成インストラクションの一部

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によって共同研究を強く推奨した結果、延べ100件を超える共同研究が進行した。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)、ピ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決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や、リガンド-標的相互作用の精密構造解析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、共同研究を進めたことが見て取れる。これらと並行して、領域全体の運営の為、領域代表および A01-A03 班の班長が企画調整にあたり、事務連絡・広報の役割を担った。

8. 研究経費の使用状況（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

平成 26 年度 0 千円、平成 27 年度 901 千円：マイクロアレイ (901 千円)

【消耗品費】：多くの天然物リガンドの標的同一を手がけた為、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出した。

平成 23 年度 4,938 千円：依頼分析・試薬等

平成 24 年度 10,592 千円：依頼分析・試薬等

平成 25 年度 11,119 千円：依頼分析・試薬等

平成 26 年度 9,176 千円：依頼分析・試薬等

平成 27 年度 7,377 千円：依頼分析・試薬等

【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、シンポジウムにおける国内・海外招待講演者、若手ワークショップ招待講演者・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 年度以降は各シンポジウムへの招待講演者を増員し、領域推進に必要な周辺分野との連携を強化した。

平成 23 年度 1,102 千円、平成 24 年度 2,704 千円、平成 25 年度 3,041 千円、

平成 26 年度 3,499 千円、平成 27 年度 5,970 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を、平成 24 年度以降は領域全体のデータ解析を担当する研究支援員を併せて雇用した。また、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：人件費 (930 千円)、謝金 (155 千円)

平成 24 年度 7,713 千円：人件費 (7,197 千円)、謝金 (516 千円)

平成 25 年度 8,159 千円：人件費 (7,446 千円)、謝金 (713 千円)

平成 26 年度 8,577 千円：人件費 (7,800 千円)、謝金 (777 千円)

平成 27 年度 7,167 千円：人件費 (6,508 千円)、謝金 (659 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）、若手研究者ワークショップ、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 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 3,981 千円：会議費 (2,878 千円)、印刷費 (420 千円)、通信費 (115 千円)、HP/記事作成依頼費用 (561 千円)、学会参加費 (7 千円)

平成 26 年度 3,648 千円：会議費 (1,816 千円)、印刷費 (892 千円)、通信費 (84 千円)、HP/記事作成依頼費 (834 千円)、学会参加費 (22 千円)

平成 27 年度 2,585 千円：会議費 (839 千円)、印刷費 (446 千円)、通信費 (28 千円)、HP/記事作成依頼費 (833 千円)、学会参加費 (439 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管理使用されており、いずれの経費も必要不可欠なものであった。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
2 3	GENE pPREP STAR DNA 自動分離装置 PI-80X	倉敷紡績(株)製	一式	5,362,350	5,362,350 円	東北大学
	プラスマクリーナー	Plasmaprep 111	1	1,499,400	1,499,400	東京大学
	インテリジェント倒立型顕微鏡	DM14000B ライカ製	1	1,445,010	1,445,010	大阪大学
	人工気象器	日本医化機械製作所	1	1,165,500	1,165,500	東北大学
2 4	蛍光マイクロプレートリーダー	インフィニット M200PRO/TECAN 社製	1	4,441,500	4,441,500	東北大学
	デスクトップ型フローサイトメーター	Guava easyCyte5	1	4,150,000	4,150,000	千葉大学
	高速液体クロマトクラフイーシステム一式	Waters 2695、2489 他	1	3,628,800	3,628,800	東京工業大学
	高速液体クロマトグラフ一式	LC20A グラジエントセット、島津製作所	1	3,465,000	3,465,000	東京大学
	NMR 自動制御装置	BruckeNMR オートサンプリングチェンジャー	1	3,042,900	3,042,900	大阪市立大学
	自動精製装置	Isolera Spektra One 社製	1	2,814,000	2,814,000	東北大学
	クライオスタット	CM1520	1	2,809,800	2,809,800	大阪大学
2 5	等温滴定型カロリメーター	GE MiroCal iTC200	1	16,889,250	16,889,250	東北大学
	共焦点レーザー走査顕微鏡	LSM700 アップグレード	1	11,193,000	11,193,000	東北大学
	NMR システム	AVANCE400	1	6,300,000	6,300,000 (4,400,000)	名古屋大学
	全自動マイクロウェーブペプチド合成装置	356018 Biotage 社製	1	4,935,000	4,935,000	京都大学
	共焦点顕微鏡	カールツァイス・LSM700 アップグレード	1	2,992,500	2,992,500	東北大学
	HPLC システム	Shimazu HPLC	1	2,500,000	2,500,000	大阪市立大学
2 6	Incucyte Zoom 一式	Essen BioSicence 社製	1	11,999,880	11,999,880	東京大学
	Roboinject コンプレートシステム	Multi Channel Systems 社	1	4,497,120	4,497,120	東北大学
	マイクロウェーブ合成装置	Initiator+型 Biotage 社製	1	3,022,920	3,022,920 (1,006,632)	大阪大学
	ChemiDocXRS +システムパッケージ	170-8265JIPC	1	2,710,800	2,710,800	慶應義塾大学
2 7	蛍光実体顕微鏡 一式	MZ10F Leica	1	1,600,020	1,600,020	東京医科大学
	NUcleofactor 2b	Lonza AAB1001	1	1,026,000	1,026,000	東京医科大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成23年度】

・旅費

領域主催シンポジウムにかかわる招聘／参加旅費 1,101,798 円 (演者・評価員・研究支援員・事務員)
 マックスプランク・キックオフシンポジウム参加 830,740 円 (情報収集・意見交換)
 AACR-NCI-EORTEC 国際会議参加 513,200 円 (情報収集)
 日本化学会年会参加 672,477 円 (若手学生 13 名の学会発表支援) 他

・人件費・謝金

研究／事務支援員雇用 930,554 円 (領域全体のデータ解析／領域全体の事務を担当)
 特定有期雇用教職員 980,528 円 (研究課題遂行に重要な抗腫瘍性リガンドの単離・構造決定)

・その他

領域主催シンポジウム開催に関わる費用 512,171 円 (会場費、ポスター・要旨集、茶菓子代等)
 研究課題遂行に不可欠な機器等の修理費用、受託費用、試薬等消耗品および研究成果論文投稿費用等
 379,080 円 (タンパク質簡易発現試験費用)
 336,000 円 (計算の請負費: アプログ類のコンフォメーション解析とドッキングシミュレーションの為)
 276,305 円 (凍結乾燥機修理費: 水溶性化合物を取り扱う上で、水溶液から水を留去する為に必要)
 209,160 円 (液クロの修理費) 他

【平成24年度】

・旅費

領域主催シンポジウムにかかわる招聘／参加旅費 2,703,535 円 (演者・評価員・研究支援員・事務員)
 EOTC-NCI-AACR Symposium 参加 930,390 円 (情報収集、2 人分)
 IKCOC 国際学会参加 401,380 円 (研究発表および情報収集)
 日本化学会年会参加 180,000 円 (若手学生 12 人の学会発表支援) 他

・人件費・謝金

研究／事務支援員雇用 7,153,079 円 (領域全体のデータ解析／領域全体の事務を担当)
 実験補助員雇用 927,674 円 (研究課題遂行に必要な有機化合物の合成・合成研究に関する実験の為)
 実験補助員雇用 764,820 円 (研究課題遂行に必要なオミクス関連の実験の補助の為)
 招聘講演・シンポジウム開催補助謝金 560,120 円 (講演者・学生アルバイト) 他

・その他

領域主催シンポジウム開催に関わる費用 2,870,014 円 (会場費、ポスター・要旨集、茶菓子代等)
 研究課題遂行に不可欠な機器等の修理費用、受託費用等
 1,732,500 円 (シーケンス解析: 塩基配列データ取得のため)
 399,000 円 (マイクロアレイ遺伝子発現解析: 活性物質の標的同定のため)
 317,939 円 (DNA シーケンス解析: 化合物精算微生物の生産機構探索のため)
 237,600 円 (NMR 液体室素再液化装置の修理のため) 他

【平成25年度】

・旅費

領域主催シンポジウムにかかわる招聘／参加旅費 3,040,976 円 (演者・評価員・研究支援員・事務員)
 ヨーロッパ分子生物学会参加 559,570 円 (情報収集)
 米国ゴードン会議参加 577,070 円 (研究発表および最新情報の入手)
 スペイン国際学会参加 503,330 円 (研究発表および最新情報の入手)
 国際環境オミクス合成会議参加 378,153 円 (研究発表および情報収集)
 試料採集旅費 245,500 円 (抽出試料収集、九州) 他

・人件費・謝金

研究／事務支援員雇用 7,446,434 円 (領域全体のデータ解析／領域全体の事務を担当)
 特任研究員雇用 2,137,275 円 (着実な研究課題の遂行に必要な研究員の雇用)
 事務支援員雇用 1,335,729 円 (研究課題の実験データ整理等の為)
 領域主催シンポジウムの招聘講演・開催補助謝金 713,367 円 (講演者・学生アルバイト)
 研究支援員雇用 568,392 円 (研究課題の実験データの整理、解析などの為)
 短時間教職員雇用 509,715 円 (研究課題遂行に必要な抗腫瘍性リガンド単離・構造決定を進める為)

・その他

領域主催シンポジウム開催に関わる費用 3,213,289 円 (会場費、ポスター・要旨集、茶菓子代等)
 研究課題遂行に不可欠な機器等の修理費用、受託費用、試薬等消耗品および研究成果論文投稿費用等
 1,842,750 円 (DNA マイクロアレイスキャナーレーザー修理費)
 588,462 円 (アメリカネムノキの組織培養系の検討、シーケンス解析費)
 504,000 円 (天然物スクリーニングに必要なウシ胎児血清購入)
 496,020 円 (コントロール化合物、プルオスタチン類を精製する為の天然物の抽出作業の請負費)
 407,148 円 (活性物質の精製に必要な HPLC のメンテナンス修理費) 他

【平成26年度】

・旅費

領域シンポジウムにかかわる招聘／参加旅費 3,499,336 円 (演者・評価員・研究支援員・事務員)

天然物会議 2015 サンディエゴ参加	640,690 円 (研究課題に関わる情報収集)	
アメリカ癌学会・ヨーロッパ癌学会参加	502,204 円 (研究課題に関わる情報収集)	
試料採集旅費	131,840 円 (日本海域にて抽出試料採集の為)	他
・人件費・謝金		
研究/事務支援員雇用	7,800,279 円 (領域全体のデータ解析/領域全体の事務を担当)	
博士研究員雇用	3,391,134 円 (研究課題を速やかに遂行する為)	
事務支援員雇用	1,906,206 円 (研究課題の実験データ整理等の為)	
領域シンポジウム招聘講演・開催補助謝金	777,010 円 (講演者・学生アルバイト)	
研究支援員雇用	654,788 円 (研究課題の実験データ整理、解析などの為)	他
・その他		
領域主催シンポジウム開催に関わる費用	2,755,748 円 (会場費、ポスター・要旨集、茶菓子代等)	
研究課題遂行に不可欠な機器等の修理費用、受託費用、試薬等消耗品および研究成果論文投稿費用等	486,000 円 (分子構造計算ソフトライセンス料)	
	476,928 円 (機器修理・ガラス器具修理費)	
	213,840 円 (シロイヌナズナ形質転換受託費)	
	172,695 円 (英文校閲費・論文投稿費)	他
【平成 27 年度】		
・旅費		
Pacificchem2015 参加・招聘旅費	3,030,283 円 (講演者、成果発表と情報収集、運営補助)	
領域シンポジウム招聘旅費	2,546,403 円 (講演者、評価員)	
SEATAC Europe2015 参加	299,780 円 (研究成果発表および情報収集)	他
・人件費・謝金		
研究/事務支援員雇用	6,508,422 円 (領域全体のデータ解析/領域全体の事務を担当)	
博士研究員雇用	3,391,134 円 (研究課題を速やかに遂行する為)	
事務支援員雇用	1,848,193 円 (研究課題の実験データ整理等の為)	
研究支援員雇用	822,889 円 (研究課題遂行に必要な実験データの整理、解析等の為)	
非常勤教職員雇用	685,638 円 (研究課題遂行に必要なマウス耳における炎症試験等の為)	
領域シンポジウム招聘講演・開催補助謝金	658,914 円 (講演者・学生アルバイト)	他
・その他		
領域主催シンポジウム開催に関わる費用	1,075,760 円 (会場費、ポスター・要旨集、茶菓子代等)	
研究課題遂行に不可欠な機器・装置の修理費用、試薬等の消耗品および研究成果論文投稿費用等	557,520 円 (核磁気共鳴装置 ECS400Probe 修理)	
	250,000 円 (核磁気共鳴装置コンプレッサー修理)	
	189,956 円 (核磁気共鳴装置 ECS400 コンプレッサーメンテナンス)	
	292,680 円 (試薬)	
	224,166 円 (英文校正・論文投稿費)	他

(3) 最終年度 (平成 27 年度) の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

最終年度の繰越しを行った計画研究

X00 上田 実 (総括班) 「天然物ケミカルバイオロジーの研究」

繰越し額 (直接経費) : 900,000 円 (物品費 50,000 円、旅費 100,000 円、人件費・謝金 550,000 円、その他 200,000 円)

総括班研究経費は、平成 28 年度 9 月までの繰越しを行った。これは、報告書作成に必要な研究成果取りまとめのための打ち合わせ旅費、最終年度の領域成果取りまとめのための事務支援員人件費、ならびに領域報告書印刷費用、領域ホームページ運営費用などに使用するためである。

A03 上田 実 (計画研究) 「生物現象を誘起する新規内因性分子作用機構」

繰越し額 (直接経費) : 2,500,000 円 (物品費 670,000 円、旅費 400,000 円、その他 1,430,000 円)

計画研究経費は、平成 28 年度 9 月までの繰越しを行った。これは、領域研究成果報告のための投稿論文の査読に際して要求される追加実験に対応するための物品費、論文の取りまとめと改定に関する打ち合わせのための旅費、ならびに投稿論文の英文校閲費用、論文掲載費用、などに使用するためである。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1 ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

本新学術領域は、天然物有機化学ならびにケミカルバイオロジー分野に大きな影響を与えた。本新学術領域研究では、天然物リガンド本来の魅力である生物活性に立ち返り、一応の成熟期を迎えたといつて良い合成・構造有機化学的基盤に、ケミカルバイオロジー、生化学、分子生物学、情報生物学を融合させた「天然物ケミカルバイオロジー」の確立を目指した。

歴史的には、天然物有機化学は、合成・構造有機化学の一分野として発展してきた。このため、分子構造の複雑さに注目するあまり、その本来の魅力である生物活性に関する理解がやや弱かった点是否めない。このため、天然物リガンドのもつ生物活性に関する理解を深め現代生物学とリンクさせたいという強い衝動は、当該分野研究者の多くが潜在的に有していた。本領域の発足は、これを実現化させるための起爆剤としての役割を果たした。

天然物リガンドの標的特定は、リガンドの真価を明確にするために必要である。例えば、標的特定によって既存抗生物質の欠点を回避できることが明らかになった抗生物質ライソシン E の例は、もっとも典型的である。この他にも、標的特定によって生物学的に新しい分子機構の存在が示された例も数多く報告された。天然物リガンドは、生体内で標的分子（タンパク質、核酸、糖鎖、膜低分子成分など）と結合して機能し、これは「鍵と鍵穴」の関係にたとえられてきた。しかし本領域において、天然物リガンドは、一つの標的タンパク質と結合する「鍵」というよりは、複数の標的タンパク質と結合する「鍵束」として働くことを明確に示し、構造改変による標的選択性の制御による活性制御を提案することができた。このような学問水準のレベルアップによって、従来、「群盲、象を撫でる」が如く実態を掴みにくかった天然物リガンドの構造活性相関を、構造ベースで理解し、制御できる基盤を確立できた。

このような天然物リガンドを用いるケミカルバイオロジー研究は、産学官の周辺領域研究者の注目を集め、年 2 回開催した公開シンポジウムには、広く産学官から平均 150 名以上の参加者が集まった。参加者の内訳を見ると、平均約 70% が班員以外の一般参加者であり、天然物リガンドを用いるケミカルバイオロジーという研究領域が広く関心を集めていることが伺える。また、毎回産業界（特に製薬企業）から毎回多数の参加者があることも本領域シンポジウムの特徴の一つであった。さらに、日本化学会・薬学会・農芸化学会・生化学会（H28.9 開催）において、総括班班員の企画による「天然物ケミカルバイオロジー」を主題とする 14 のシンポジウム提案が採択され、日本化学会 CSJ 化学フェスタにおいても研究者人口の拡大を目的に入門的なシンポジウムを開催するなど、各学会において多くの聴衆を動員した。これらの活動を継続的に行ったことは、当該領域の普及に大きく貢献した。

次に、本領域研究への注目度の増大を示す例を挙げる。本領域の発足とほぼ時を同じくして、日本化学会年会の発表項目に、新項目「ケミカルバイオロジー」を設置したが、当該項目での発表件数は年々増え続けている。また、日本におけるケミカルバイオロジー研究の中心組織である「日本ケミカルバイオロジー学会」年会において、天然物リガンドを用いる研究は領域発足後に急増し、平成 27 年年会では全発表の 1/3 を占めるまでになった（平成 23 年 27 件→平成 27 年 44 件）。このような状況を受けて、第 10 回年会日本ケミカルバイオロジー学会年会（平成 27 年）では、本領域とのジョイント国際セッションが開催され、海外招待講演者の講演に多くの聴衆を集めることができた。同様に、天然物有機化学分野における中心学会である「天然有機化合物討論会」での発表を見ても、天然物リガンドの作用機構に関する発表件数の急増が見られた（平成 23 年 9 件→平成 27 年 16 件）。これらの事実は、本領域の発足によって、国内の「天然物ケミカルバイオロジー」分野の研究者人口が増大したことを示している。

以上のように、本領域の発足と 5 年間の活動は、日本のお家芸と言われる天然物有機化学を学問的に一段と高いステージに進めるとともに、その方向性にも大きな影響を与えた。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者（※）の研究終了後の動向等を記述してください。

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

【プロモーション実績】

本領域の発足が、天然物ケミカルバイオロジー分野の重要性を広めたことを示すデータとして、若手研究者のプロモーション実績がある。班員のうち7名が教授（北大、九大2名、徳島大、農工大、医科歯科大、上智大）に、3名が准教授（名大2名、慶應大）に昇進した（表3）。

表3 本領域班員のプロモーション実績

名前	班	前職	現職	備考
岡本隆一	A01	東京医科歯科・准教授	東京医科歯科・教授	
松森信明	A01	大阪大学・准教授	九州大学・教授	
平井 剛	A01	理化学研究所・専任研究員	九州大学・教授（10月より）	
岡田麻衣子	A01	東大分子生体研究所・研究員	聖マリアンナ医科大・特任助教	
坂本修一	A01	微化研・研究員	微化研・主任研究員	
浜本 洋	A01	東京大学・助教	帝京大学・准教授	
中村哲也	A01	東京医科歯科・准教授	東京医科歯科・教授	計画班分担者
難波康祐	A02	北海道大学・准教授	徳島大学・教授	
市川 聡	A02	北海道大学・准教授	北海道大学・教授	
當銘一文	A02	千葉大学大・助教	富山大学・准教授	計画班分担者
犀川陽子	A02	慶應義塾大学・講師	慶應義塾大学・准教授	
神澤信行	A03	上智大学・准教授	上智大学・教授	
大栗博毅	A03	北海道大学・准教授	東京農工大学・教授	
中川 優	A03	理化学研究所・専任研究員	名古屋大学・准教授	
高岡洋輔	A03	京都大学・助教	東北大学・講師	

【領域に関与したポスドク・RA等・若手研究者の就職状況】

表4 領域に関与した非常勤若手研究者の就職状況

種別	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度	平成27年度
研究職（常勤）	0人	3人	4人	12人	10人
研究職（非常勤）	2人	4人	6人	6人	3人
研究職以外	1人	5人	3人	6人	9人

【若手研究者研究費採択状況】

（領域研究期間内申請・採択）

さきがけ：田中克典（A02公募）、北 将樹（A01計画班分担者）

若手研究（A）：西村慎一（A02公募）、高岡洋輔（A03公募）、川上隆史（A02公募）

若手研究（B）：菅原章公（A01公募）、浜本晋（A03公募）

基盤研究（B）：川上隆史（A02公募）

基盤研究（C）：渡士幸一（A01公募）

挑戦的萌芽研究：中川優（A03公募）、平井剛（A02公募）、川上隆史（A02公募） 他多数

11. 総括班評価者による評価（2 ページ以内）

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。

楠本正一（大阪大学名誉教授、元サントリー生物有機科学研究所所長）

生物活性天然分子とそれを認識する生体側の因子は従来「鍵と鍵穴」に例えられてきたが、複数の活性を示す分子を「鍵束」ととらえるわかりやすい概念を導入して作用の仕組みを探ると同時に、活性分子を生命機能解明に活用する研究が展開された。個別の研究に優れた成果が多くみられるが、一般的な生命機能解明の手法を開拓することも目指す本領域研究では、総括班のリーダーシップと情報共有によって各研究者に目的意識がよく浸透して優れた成果が挙げられている。班員によって開発されたビーズを用いる標的因子の分離法や、新規標識化法などが他の班員に活用されて成果を上げている例も多く、新たに生体側の標的が決定された活性分子は極めて多数に上っている。ビーズ手法とならぶ別の例をあげれば、立体異性体の使い分けによって活性分子の機能が微妙に制御できるという発見はすでにいくつかの研究に活用され、今後の関連分野の研究に大きな可能性を与える特筆すべき成果である。

国際ならびに国内公開シンポジウムは領域内外への成果の周知と相互の活性化に効果を上げているが、具体的な研究だけでなく、次世代研究者の育成にも力が注がれ、若手研究者ワークショップをはじめとする努力によって、今後の関連分野の発展を担うと期待される多くの優れた若手研究者が育っていることも記しておきたい。

星 元紀（東京工業大学名誉教授）

本研究は、天然リガンドを複数の標的分子と結合して作用する複合的なものとして捉え、我が国の良き伝統である天然物化学に立脚しながら、情報生物学に至るまでの広汎な生物科学諸領域をも巻き込むことによって、リガンドの解明みならず、標的分子とその下流の情報伝達を統合的に理解することを目指して立案されたものである。

A01 班においては、ビーズテクノロジーを発展させた標的探索法が大きな成功をおさめるとともに、薬理学的な問題から基礎生物学的な問題に至るまでの広汎な現象を解析し、酵素活性を持つ糖脂質の発見や耐性化を生じさせ難い抗生物質の同定を始め、これまでの常識を覆すとともに応用への展開も期待できる成果をあげている。A02 班においても、天然リガンドの改変・単純化により、受容体サブタイプ特異的であったり、望ましくない副作用を持たないなどの極めて精緻なリガンドを創製するなど、薬理学的な応用が期待できるものから、細胞生物学の基盤となるような新たなリガンドとその細胞内伝達系の解明に至るまで、広範な領域において成果を上げている。A03 班においても、新たな標的の同定法の開発や、分子プローブなどの合理的な設計法の開発等に成果を上げるとともに、天然リガンドの立体異性体を合成してその作用を詳細に調べる事によって、標的選択性を制御する道を拓いた。この班においても、極めて基礎生物学的対象から、医薬に関わるものまで広がっており印象深い。

これらの研究成果のみならず、多くのまた様々なレベルの会議やシンポジウムを開催してこの分野の確立に努めたことも評価に値するが、若手の育成にきわめて熱心であったことを特に高く評価したい。

磯部 稔（名古屋大学名誉教授、タイ ジラポーン研究所教授）

本研究領域は、我が国が歴史的に誇ってきた強力な研究分野である天然物有機化学を基盤として、特に生物活性に特化してその分子が遭遇する活性発現の標的タンパク質分子を含めた場面において、その生物活性をいかに分子科学として理解・制御し、ひいては社会に有用な物質供給基盤を提供しようとするものである。生物分野から拡張した「ケミカルバイオロジー」が、化学物質を取り扱いながらもその構造基盤研究が脆弱である実情を見るときに、同じ名称を用いながら分子構造と真の分子認識を精密化学レベルで動的に取り扱い、構造生物学とも異なる手法で極めて高水準な成果をあげたものとして高く評価できる。

歴史的な「鍵と鍵穴」から「鍵束」に展開した概念は、タンパク質側の多様な側面に対応する多数のリガンド分子を中心にその立体異性体や類縁体のチューナブルな分子供給で実現したもので、それが実際に期待以上の成果をもたらした。しかしタンパク質側は、固定した鍵穴概念というよりは動的な柔軟な分子構造をもとにコンフォメーション変化を鍵束分子と合わせて動的に取り扱うことは今後さ

らに強く求められると考える。それは発展した新領域研究で継続して目指すべきものであろう。

福山 透 (名古屋大学大学院創薬科学研究科・特任教授)

2004年度から2008年度まで続いた特定領域研究「生体機能分子の創製」においては、生命機能を司る、主として酵素や受容体などのタンパク質に特異的に作用する天然有機化合物やその誘導体を高効率に合成し、天然物化学を専門とする化学者の協力を得てその機能を解明するのが第一義的な目的であったが、構造的にも活性的にも面白い化合物を「作る」ことに重点が置かれすぎていた傾向は否めない。ただし、有機合成化学者と天然物化学者が一堂に会し、お互いの存在意義を意識する機会を得て共同研究の萌芽が生まれたことは事実である。その流れをくんだ本新学術領域研究においては、天然物リガンドを「得る・作る」ことの重要さは当然のこととして、それを使っていかに「根本的な生命現象を解明していくか」ということに領域構成員が一致団結して取り組んでいるところが大いに評価できるところである。天然物リガンドの標的タンパク質の探索に威力を発揮する「半田ビーズ」が領域内研究で多用され、タンパク質の特異的ラベル化法やリンカーの開発なども意欲的に研究が推進されている。また、天然物リガンドの有機合成化学的手法による単純化の過程で、生物活性の顕著な向上や特異性の差別化も随所に見出されており、これからの有機合成化学者の進むべき道の一端が示されていると言える。結論としては新学術領域研究「天然物ケミカルバイオロジー」は所期の目的を十分に達しており、更なる発展を願ってやまない。

長田裕之 (理化学研究所環境資源科学研究センター)

本研究班は、平成23年から平成27年度の5年に亘って活動した。研究体制は、「A01班：分子標的探索と生物学的評価」、「A02班：天然物リガンドの探索と合成」、「A03班：標的探索・合理的分子設計の新方法論」の3班構成で、様々な分野(医科学、生物化学、有機化学など)の研究者が参加した。

A01班は、半田班長及び小林計画班員が中心となって、生物機能を司る酵素とそれに結合(阻害または活性化)する小分子リガンドの組み合わせを発見、解明することを目的として研究を実施した。半田らが開発したアフィニティー技術は、A02、A03班も含めて他の班員たちとの共同研究でも盛んに使われて、5年間の研究期間中に、多数の天然物リガンドの標的特定が行われた。これらの研究成果はNature系の雑誌に発表されており、本研究領域の研究成果として特筆すべきことである。

A02班は、入江班長を中心として、計画班員(品田、井本、石橋ら)が、天然物リガンドの探索と合成研究を目的として研究が行われた。構造活性相関研究を通じて、新たな天然物リガンドの合成研究に成功している。それぞれ優れた研究者であり化学と生物学の両方をカバーできる班員が多いので、A01班の生物学者と共同研究しなくても済んでしまったのは、功罪半々との印象を感じた。自分のアッセイ系以外にも化合物を提供したなら、思わぬ発見があったかもしれない。

A03班は、上田班長、木越班員らが中心となって、有機合成の手法を駆使した標的探索研究および、分子設計の新方法論の開拓を目指して研究が行われた。新規機能性プローブの合成研究、さらにはプローブを活用した作用機作研究までカバーしたことは高く評価できる。しかし、班員の誰かが開発した新方法論が、他の班員研究であまり用いられた形跡がないのは残念である。

本学術領域が発足したことにより、それまで別々の土俵で研究をしてきた生物学者と有機化学者が、同じ土俵に立って議論し共同研究ができたことは、本学術領域の重要な成果である。領域全体として、鍵束(化合物、リガンド)と鍵穴(標的タンパク質)の関係を30件以上も明らかにしたのは、特筆に値する。また、若手ワークショップや国際シンポジウムも多数開催し、本領域の研究者とくに若手研究者を育成したことを高く評価する。