

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：11301

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2011～2015

課題番号：23102001

研究課題名(和文)天然物ケミカルバイオロジーの研究

研究課題名(英文)Chemical biology using natural products

研究代表者

上田 実(UEDA, Minoru)

東北大学・理学研究科・教授

研究者番号：60265931

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 117,400,000円

研究成果の概要(和文)：共同研究による本学術領域の推進により、多くの天然物の標的決定が行われた。これは、天然物化学者と生物学者の共同研究によって、ビーズテクノロジーの天然物への応用が拡大したこと、ならびに数多くの標的同一法が試行されたためである。これらの成果によって、多くの天然物が種標的と同時に複数のオフターゲットと結合することが明らかになった。天然物リガンドは、従前の理解のように、生体内において「鍵と鍵穴」の様に極めて特異性の高い作用機構を持つのではなく、生体内で「鍵束」のように機能し、複数の錠前と相互作用することを示している。本領域の研究成果によって、天然物リガンドの作用に関する理解は大きく変化したと言える。

研究成果の概要(英文)：This research program realized the target ID of many natural products. This can be attributed to the application of beads technology as well as so many trial (and error) of novel methods. The results revealed that a natural product is multifunctional and have plural targets including their off-targets, that is like a bunch of keys, not a canonical concept, lock-and-key. Our growing knowledge on the mode of action of natural product moves to the next step.

研究分野：天然物有機化学

キーワード：天然物 ケミカルバイオロジー 標的同一

## 1. 研究開始当初の背景

生物から得られる生物活性分子を天然物リガンドと呼ぶ。生物個体に対して明確な表現型(生物応答)を示し、「切れ味鋭い」活性をもつ天然物リガンドは、我が国の重要な知的財産である。我が国では伝統的に、天然物リガンドに関する研究(天然物有機化学)が盛んであるが、その新しい形として、米国で国家レベルの支援プロジェクトとなった「ケミカルバイオロジー」と天然物有機化学とのボーダーレス化について慎重な議論・検討が重ねられた。本学術領域研究は、伝統的な天然物有機化学研究にケミカルバイオロジーをドッキングさせることで、日本の強みである豊富な天然物リガンドを活用した独自のケミカルバイオロジーを発展させる提案である。ユニークな天然物リガンドの標的を次々と決定し、同時に分子標的の決定作業を見込んだ天然物リガンド探索を行う。さらには、リガンド-標的複合体構造から、超活性アナログの開発による活性制御へ至る天然物リガンドの有効利用を加速することが期待できる。

## 2. 研究の目的

「天然物ケミカルバイオロジー」は、天然物リガンドの標的同定の方法論開発、天然物リガンドの探索・合成による供給、天然物リガンドの構造最適化と標的選択性チューニング、の3つの柱を有機的に連携して、天然物リガンドの標的同定を中核に据えた新たなサイエンスの展開を提案する。本領域は、標的同定のさらに先を見据え、「複雑化学構造(化学)から作用機序(生物学)を経て、超活性アナログ開発(化学)へ」至るケム・バイオ・ケミストリー = 天然物ケミカルバイオロジーを切り拓く。

## 3. 研究の方法

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、その結果に基づきリガンド構造の論理的な変更によって、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運営した。

## 4. 研究成果

共同研究による本学術領域の推進により、多くの天然物の標的決定が行われた。これは、天然物化学者と生物学者の共同研究によって、ピーズテクノロジーの天然物への応用が拡大したこと、ならびに数多くの標的同定法が試行されたためである。これらの成果によって、多くの天然物が種標的と同時に複数のオフターゲットと結合することが明らかになった。天然物リガンドは、従前の理解のように、生体内において「鍵と鍵穴」の様に極めて特異性の高い作用機構を持つのではなく、生体内で「鍵束」のように機能し、複数の錠前(受容体)と相互作用することを示している。本領域の研究成果によって、天然物リガンドの作用に関する理解は大きく変化したと言える。

天然物リガンドが「鍵束」として機能するのであれば、そこから各個の「鍵」を取り出し、副作用の低減を実現可能である。天然物リガンドの立体異性体の利用によって、「鍵束」の標的選択性をチューニングできることが明らかになった。これは、特定の標的のみに作用する立体異性体リガンドをデザインすることで、天然物リガンドのもつ望む活性のみを残して、副作用を低減できることを示している。

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。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計25件)

[1] Y. Kanno, T. Oikawa, Y. Chiba, Y. Ishimaru, T. Shimizu, N. Sano, T. Koshiba, Y. Kamiya, M. Ueda, M. Seo, AtSWEET13 and AtSWEET14 regulate gibberellin-mediated physiological processes, *Nature Commun.* 7:13245

DOI: 10.1038/ncomms13245 (2016). (査読有)

[2] 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.*, **6**, 19404-19412 (2016). ( 査読有 )
- [3] 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.*, **26**, 9-14 (2016). ( 査読有 )
- [4] Saito, H., Oikawa, T., Hamamoto, S., Ishimaru, Y., Sato, M.K, Sekimoto, Y. S., Utsumi, T., Chen, J., Kanno, Y., Masuda, S., Kamiya, Y., Seo, M., Uozumi, N., Ueda, M., Ohta, H.: The jasmonate-responsive GTR1 transporter is required for gibberellin-mediated stamen development in Arabidopsis. *Nat Commun* 1-11(2015)  
Doi:10.1038/ncomms7095 ( 査読有 )
- [5] 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 ferredoxin-dependent heme biosynthesis activity. *Mol. Pharmacol.* **2013**, *84*, 824-833. ( 査読有 )
- [6] Hotta, K., Handa, H. ( 他19名21番目 ) Vesnarinone suppresses TNF $\alpha$  mRNA expression by inhibiting valosin-containing protein. *Mol. Pharmacol.* **2013**, *83*, 930-938. ( 査読有 )
- [7] 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. ( 査読有 )
- [8] 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 spongean furanosesterterpene, suppresses the growth of hypoxia-adapted cancer cells by binding to transcriptional regulators p54<sup>nrB</sup> and LEDGF/p75. *ChemBioChem* **2016**, *17*, 181-189. ( 査読有 )
- [9] Arai, M.; Yamano, Y.; Setiawan, A.; Kobayashi, M. Identification of target protein of agelasine D, a marine spongean diterpene alkaloid, as an anti-dormant mycobacterial substance. *ChemBioChem* **2014**, *15*, 117-123. ( 査読有 )
- [10] 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. ( 査読有 )
- [11] 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. ( 査読有 )
- [12] 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. ( 査読有 )
- [13] 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. ( 査読有 )
- [14] 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. ( 査読有 )
- [15] 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. ( 査読有 )
- [16] 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 ( 査読有 )
- [17] 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. ( 査読有 )

- [18] A. H. Ahmed, M. Hamada, T. Shinada, Y. Ohfuné, L. Weerasinghe, P. P. Garner, \*R. E. Oswald, The structure of (-)-kaiotocephalin bound to the ligand binding domain of the (S)- $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)/glutamate receptor, GluA2, *J. Biol. Chem.* **2012**, 287, 41007-41013. (査読有)
- [19] 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  $\gamma$ -tubulin specific inhibitor gatastatin reveals temporal requirements of microtubule nucleation during the cell cycle, *Nat. Commun.* **2015**, 6, 8722. (査読有)
- [20] 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. (査読有)
- [21] 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. (査読有)
- [22] 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. (査読有)
- [23] 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. (査読有)
- [24] 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. (査読有)
- [25] 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. (査読有)
- 〔学会発表〕(計 20 件)
- [1] 上田 実、「植物の天然物ケミカルバイオロジー」、新学術領域 天然物ケミカルバイオロジー 成果取りまとめシンポジウム、2016年7月1日、慶應義塾大学(横浜市)。
- [2] 上田 実、「植物生理活性物質のケミカルバイオロジー」、第89回日本生化学会大会(仙台)シンポジウム「生物活性と創薬のケミカルバイオロジー」、2016年9月24日、仙台国際センター(仙台市)。
- [3] M. Ueda, Plant Chemical Biology using Bioactive Natural Products, RIKEN-Max Planck Joint Research Center Fifth Annual Symposium, 2016年4月17-20日、ハーナックハウス(ベルリン、ドイツ)。
- [4] 上田実、江越脩祐、石丸泰寛 コロナチンのケミカルバイオロジー 第56回日本植物生理学会 2015年3月17日 東京農業大学(東京都・世田谷区)(英語シンポジウム)
- [5] 江越脩祐、山越博幸、闔闔孝介、岩下利基、石丸泰寛、袖岡幹子、上田実 天然植物毒素コロナチンの気孔開口作用解明を目指した植物孔辺細胞の in vivo ラマンイメージング 第56回天然有機化合物討論会 2014年10月15日 高知大学(高知県・高知市) 第56回天然有機化合物討論会奨励賞(口頭部門)
- [6] 上田実 植物の生物現象を制御するジャスモン酸誘導体の新たな機能 第51回植物化学シンポジウム 2014年11月21日 東北大学片平生命科学プロジェクト研究棟(宮城県・仙台市)(招待講演)
- [7] 上田実 天然物化学から天然物ケミカルバイオロジーへ：植物及び動植物配糖体リガンドを例として 神戸大学学術講演会 2014年1月22日 神戸大学(兵庫県・神戸市)
- [8] Minoru Ueda, Glycosylation regulates function of endogenous ligands 天然物ケミカルバイオロジー第2回国際(第5回公開)シンポジウム 2013年10月28日パシフィコ横浜(神奈川県・横浜)(ポスター)
- [9] 重永美由希、源治尚久、楊剛強、石丸泰寛、上田実 光親和性コンパクト分子プローブを用いた就眠物質結合タンパク質の検出と精製第12回新規素材探索研究会 2013年6月7日フジビューホテル(神奈川県・横浜)

市)(ポスター)

[10]上田実 配糖体リガンドのケミカルバイオロジー 天然物ケミカルバイオロジー 第4回公開シンポジウム 2013年5月28日 筑波国際会議場(茨城県・つくば市)(ポスター)

[11]上田実 “Glycosylation Switching”による天然物リガンドの活性制御 第93回日本化学会春季年会特別企画ケミカルバイオロジーの新展開-有機化学から発信するライフサイエンス新戦略Ⅰ 2013年3月22日立命館大学(滋賀県・草津市)(特別企画講演)

[12] M. Ueda. “Glycosylation Switching”: Glycosylation regulates mode-of-action of bioactive natural products, 3rd International Symposium on Creation of Functional Materials-Life Science and Materials-, 2012年12月11日筑波大学(茨城県・つくば市)

[13]上田実 配糖体型天然物リガンドのケミカルバイオロジーに見る活性制御の新戦略」後期(秋期)有機合成化学講習会 2012年11月20日 日本薬学会会長井記念館(東京都・渋谷区)(招待講演)

[14]上田実 「植物の運動」の化学生物学 第12回学習院大学生命科学シンポジウム 2012年11月10日学習院大学(東京都・豊島区)(招待講演)

[15] M. Ueda. Chemical Biology of Naturally Occurring Glycosides: “Glycosylation Switching”, 1<sup>st</sup> International Symposium on Chemical Biology of Natural Products, 2012年10月31日 京都センチュリーホテル(京都・京都市)ポスター

[16]上田実 配糖体型天然物リガンドのケミカルバイオロジーに見る活性制御の新戦略 2012年生命医薬情報学連合大会2012年10月14日 船堀タワーホール(東京都・江戸川区)(招待講演)

[17]上田実 天然物ケミカルバイオロジー:配糖体リガンドの新しい機能 早稲田大学 FBT 生物学・化学・情報科学融合のための戦略的先進理工学研究基盤の形成 2012年9月12日 早稲田大学(東京都・新宿区)(招待講演)

[18] M. Ueda. Chemical Biology of Glycoside Natural Products, The Second Asian Chemical Biology Conference (ACBC2), 2012年7月5日 Southern Beach Hotel & Resort OKINAWA(沖縄県・糸満市)(招待講演)

[19]上田実 天然物ケミカルバイオロジー:生物現象と天然物リガンド」名古屋大学IGER グリーン自然科学レクチャー 2012年6月29日 名古屋大学(愛知県・名古屋市)(招待講演)

[20]上田実 生理活性グリコシドの天然物ケミカルバイオロジー グローバルCOEプログラムシンポジウム2011 2011年11月20日 東北大学片平さくらホール(宮城県・仙台市)(講演)

〔図書〕(計3件)

[1] 上田実著、上村大輔編、「天然物の化学-魅力と展望」、東京化学同人(2016)。

[2] 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:標的同定と作用機構」、化学同人(2015)。

[3] Y. Ishimaru, S. Hamamoto, N. Uozumi, and M. Ueda. Regulatory Mechanism of Plant Nyctinastic Movement: An Ion Channel-Regulated Plant Behavior, in A. Volkov eds. “Plant Electrophysiology Signaling and Responses”, Springer-Verlag, pp. 125-142 (2012)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織  
(1)研究代表者  
上田実(UEDA, Minoru)  
東北大学・大学院理学研究科・教授  
研究者番号:60265931

(2)研究分担者

半田 宏 (HANDA, Hiroshi)  
東京医科大学・ナノ粒子先端医学応用講座・特任教授  
研究者番号：23102002

岡本隆一 (OKAMOTO, Ryuichi)  
東京医科歯科大学・再生医療研究センター・教授  
研究者番号：23102003

渡邊 肇 (WATANABE, Hajime)  
大阪大学大学院・工学研究科・教授  
研究者番号：23102004

小林資正 (KOBAYASHI, Motomosa)  
大阪大学大学院・薬学研究科・教授  
研究者番号：23102005

井本正哉 (IMOTO, Masaya)  
慶應義塾大学・理工学部・教授  
研究者番号：23102006

松永茂樹 (MATSUNAGA, Shigeki)  
東京大学大学院・農学生命科学研究科・教授  
研究者番号：23102007

石橋正巳 (ISHIBASHI, Masami)  
千葉大学大学院・薬学研究科・教授  
研究者番号：23102008

品田哲郎 (SHINADA, Tetsuro)  
大阪市立大学大学院・理学研究科・教授  
研究者番号：23102009

渡邊秀典 (WATANABE, Hidenori)  
東京大学大学院・農学生命科学研究科・教授  
研究者番号：23102010

入江一浩 (IRIE, Kazuhiro)  
京都大学大学院・農学研究科・教授  
研究者番号：23102011

叶 直樹 (KANO, Naoki)  
東北大学大学院・薬学研究科・准教授  
研究者番号：23102013

西川俊夫 (NISHIKAWA, Toshio)  
名古屋大学大学院・生命農学研究科・教授  
研究者番号：23102015

佐々木誠 (SASAKI, Makoto)  
東北大学大学院・生命科学研究科・教授  
研究者番号：23102016

(3)連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

( )