

【基盤研究(S)】

生物系(農学)



研究課題名 天然化合物の革新的標的分子同定法の確立とケミカルエピジェネティクス

理化学研究所・吉田化学遺伝学研究室・主任研究員

よしだ みのる
吉田 稔

研究課題番号: 26221204 研究者番号: 80191617

研究分野: 境界農学

キーワード: エピジェネティクス、プロテオーム、標的分子

【研究の背景・目的】

天然生理活性物質(天然物)には極めて強力で特異的な作用を示す物質が存在する。それらの標的分子と作用機構の解明は、ペニシリンを例に挙げるまでもなく、時として世界を変えるほどのインパクトを生物学に与えてきた。しかし、これまでの個別研究は試行錯誤の繰り返しによるものであり、生理活性物質の標的分子を迅速に同定し、作用機構を解明する効率的な方法論は確立されていない。本研究では、新しい化合物-標的相互作用検出技術を開発し、あらゆる化合物の標的分子を迅速、組織的に同定する系を構築する。それを基盤に未解明の天然物の作用機構を解明すると同時に、エピジェネティクスなど標的分子の機能に迫る。また、合成致死の概念をもとに、疾患原因遺伝子から治療標的遺伝子を同定し、新しい治療戦略を確立する。

【研究の方法】

バーコードシーケンス、イメージングを駆使して生理活性物質の標的分子を短時間で確実に決定できる総合システムを開発する。具体的には、分子バーコードが挿入された分裂酵母遺伝子破壊株、pooled shRNA ウイルスライブラリーを用いた動物細胞における薬剤感受性遺伝子の同定とネットワーク解析、二分子蛍光補完法(BiFC)を使った three-hybrid による化合物-標的間相互作用のスクリーニング系を構築する。このシステムと化合物ビーズを用いた相互作用解析を総合して、迅速に微生物由来、海洋由来天然物の標的分子・作用経路を同定する。また、エピジェネティクス因子に突然変異を有する疾患細胞に対して合成致死を誘導する shRNA を同定し、新たな創薬スクリーニング系を創出する。確立した標的

分子決定法とスクリーニング系を用いてこれまで作用機構不明であった天然物の標的分子を決定するとともにエピジェネティクスを中心とした細胞機能を制御しうる新たな化合物を同定する。

【期待される成果と意義】

自然界の多様な微生物、植物群は、独自の二次代謝系を進化させ、驚くべき生理活性を生み出す化合物を合成する。それらは人智を超えた化学構造と生理活性を人類にもたらしてきた。その作用機構の解明から画期的な創薬標的が同定されてきた。現在の承認薬、治験薬となっている医薬品の標的分子の多くが天然物の標的分子として同定されたものである。こうした生理活性化合物の標的分子同定のプロセスは、古典遺伝学との類似性から一般に「化学遺伝学」と呼ばれるが、技術的には合成化学と遺伝学の双方が必要で難易度は高い。さらに一般的な固定化アフィニティービーズによる標的分子の同定法は、標的分子との結合の可逆性や不安定性のために失敗することも多い。従ってバイアスのないゲノムワイドなケミカルゲノミクス技術の確立が必要である。本研究によって迅速、簡便に生理活性物質の作用機構が解明されるようになれば、新たな生命機能を理解し、制御するための化合物が発見できるだけでなく、医薬品開発を加速させ、副作用の推定も容易になる。健康、医療、環境のあらゆる面における化合物の有効利用に資するものと期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nishimura, S., *et al.* Marine antifungal theonellamides targets β -hydroxysterol to activate Rho1 signaling. *Nature Chem. Biol.*, 6: 519-526, 2010.
- Ito, T., *et al.* Real-time imaging of histone H4K12-specific acetylation determines the modes of action of histone deacetylase and bromodomain inhibitors. *Chem. Biol.*, 18: 495-507, 2011.

【研究期間と研究経費】

平成26年度-30年度
150,200千円

【ホームページ等】

http://www.riken.jp/research/labs/chief/chem_genet/
http://www.riken.jp/research/labs/csrs/chem_genom/

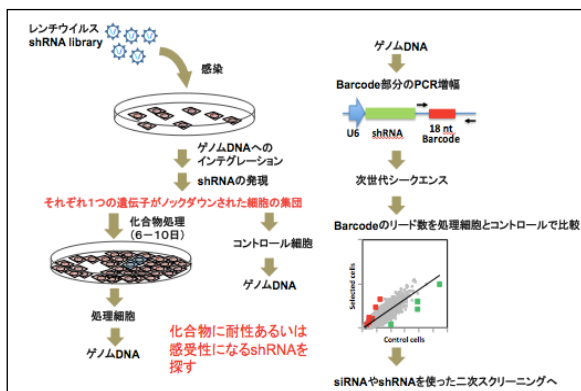


図1 分子バーコード shRNA による標的の同定