


生体分子夾雜の有機化学の開拓

	研究代表者	京都大学・工学研究科・教授 浜地 格 (はまち いたる)	研究者番号:90202259
	研究課題情報	課題番号: 23H05405 キーワード: 分子夾雑、生命化学、脳内有機化学、リガンド指向性化学、ケミカルバイオロジー	研究期間: 2023年度~2027年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

● 研究の全体像

タンパク質および脂質は生命活動を司る主要な生体機能分子であり、その構造・機能の解析と制御は基礎学問として最重要な課題であるだけでなく、疾病診断や創薬開発へも資する大きな意義をもつ。ケミカルバイオロジーが進展してきた現代科学において、生体分子の研究は、細胞や組織をすり潰（時空間情報を喪失）したin vitroでの分析だけでは不十分であり、本来それらが機能する生細胞や組織・生体など天然の生体環境下での解析が必須であるという認識が一般的になりつつある。このような背景のもと、ラベル化（化学修飾反応）によって生体夾雑環境下に存在する特定の生体分子の三次元情報を時空間的に固定化し、その後の（スナップショット）解析を介して、複雑な生体分子系の相互作用ネットワークを分子レベルの精度で解析する試みが始まっている。21世紀に入って飛躍的な進歩を遂げつつある生体直交性化学（Bioorthogonal chemistry）もその方向性に沿ったものである。このサイエンスの一大潮流の中で化学に寄せられる期待は、多種多様な生体関連分子やイオンが時空間的に不均一に共存する（フラスコの化学とは全く異なる）生体分子夾雑系において、選択的かつ効率的に進行する有機化学の実現である。本研究では、究極の分子夾雑環境と考えられる脳と複雑な不均一性を持つ癌組織を対象に、生物個体中で、特定のタンパク質や脂質を、十分に高い選択性と効率で化学修飾できる「生体分子夾雑の有機化学」の学理構築を目指す（図1）。

タンパク質や脂質のin vivo解析や機能制御を可能とする「生体分子夾雑の有機化学」の学理構築

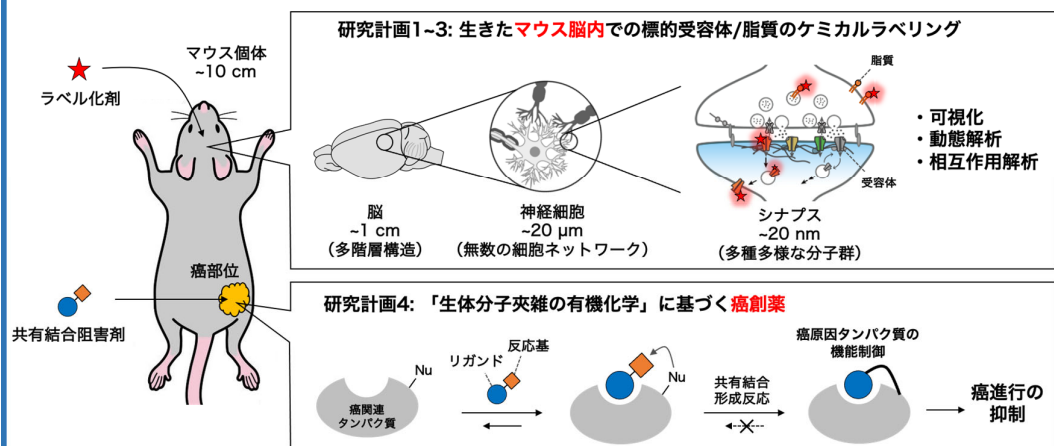


図1 「生体分子夾雑の有機化学」の研究概要

本研究では、代表者の浜地が世界に先駆けて開発してきた「リガンド指向性化学」(図2:Nature Chemical Biology, 2009)を基軸として、マウスなどの生きた動物の脳内やがん組織で、重要な役割を果たしている神経伝達物質受容体や特定の標的酵素を対象とした選択的な有機化学反応の開拓を行う。また、タンパク質と異なり、遺伝子の直接の制御下にならないために、その解析手法が限られ分子レベルの研究が遅れがちな、脂質やその代謝物を対象とした生体内有機化学の開拓も目指す。

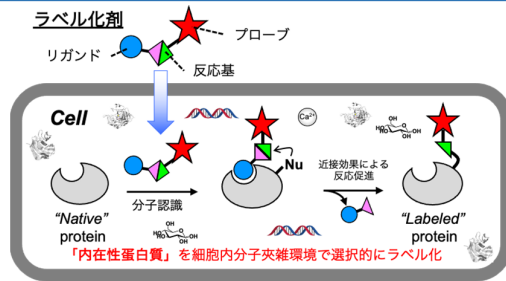


図2 リガンド指向性化学のコンセプト図

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

- 具体的には、以下の4つの項目に関して集中的に研究を進める。
- (1) 高度に階層化された脳内環境そのまま、標的とした受容体タンパク質を選択的に化学修飾し、空間配置や動態変化解析を可能にする「タンパク質の脳内化学」の開拓 (図3)
  - (2) 脳内分子ネットワークの網羅的同定を可能とするin vivo光駆動近傍ラベリング法の開発 (図4)
  - (3) 細胞および生体環境での選択的な脂質ラベル化法の開発とケミカルバイオロジー展開
  - (4) 生体分子夾雑の有機化学を基盤とした、これまでにないタイプの共有結合型阻害剤（コバレントドラッグ）による癌創薬 (図5)
- これらの研究から得られる結果を、適切に統合あるいは分類することによって、生体分子夾雑系における有機化学を開拓し展開するために必要となる合理的な研究指針を明らかにする。

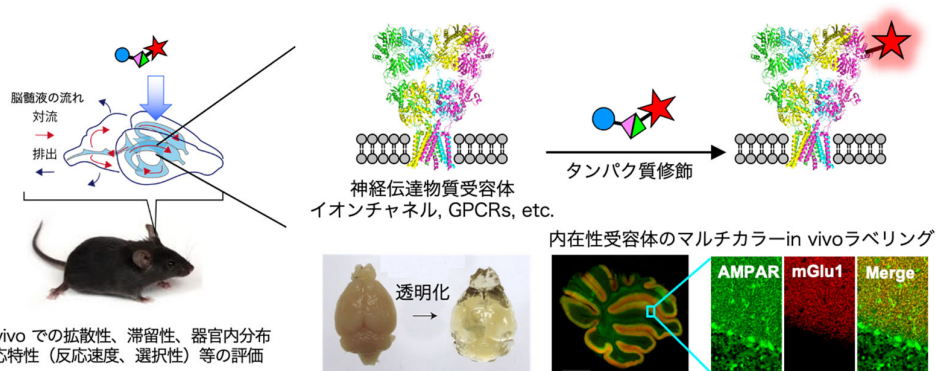


図3 生きたマウス脳内で機能するリガンド指向性化学の開拓

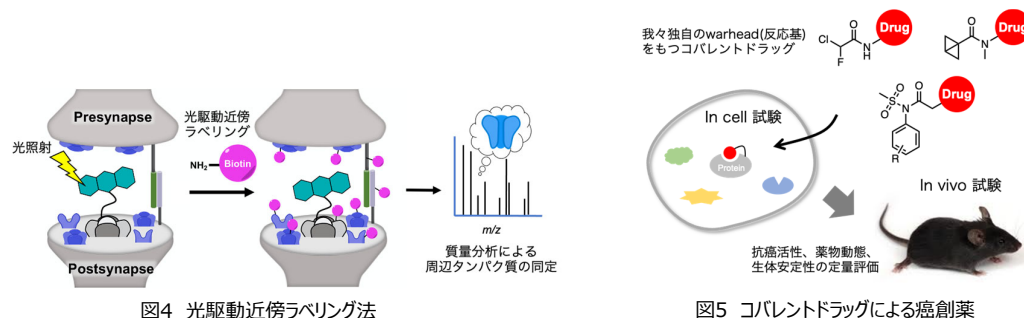


図4 光駆動近傍ラベリング法

図5 コバレントドラッグによる癌創薬