


生体内の化学秩序を操作する触媒の開発と応用

	研究代表者	東京大学・大学院薬学系研究科 (薬学部) ・教授
		金井 求 (かない もとむ) 研究者番号:20243264
研究課題情報	課題番号: 23H05466	研究期間: 2023年度~2027年度
	キーワード: 触媒、エピジェネティクス、アミロイド、アルツハイマー病、触媒医療	

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

本研究は、生体という場において、タンパク質などの生体分子の構造と機能を変換・操作する化学触媒の創出を目的とする (図1)。これにより、新たな生物学研究ツールや疾患治療概念の基盤を構築するとともに、物質と生命をつなぐ触媒化学の新潮流を創る。具体的には、生細胞内や動物体内において、1) 染色体エピジェネティクスに介入する化学触媒と、2) 毒性のあるアミロイドタンパク質を分解・除去する触媒システム、の二つを開発目標とする。本研究を遂行するためには、フラスコ内の反応を対象として発展してきた化学触媒の反応性と選択性を飛躍的に向上させるとともに、生体親和性を担保することが必須となる。本研究により、遺伝子コード拡張や編集技術と相補的に、生命の上流から下流までを通貫して人為的に操作して生命機能を改善することが可能となり、化学および生命科学の基礎・応用分野に対して広範な波及効果を及ぼす。

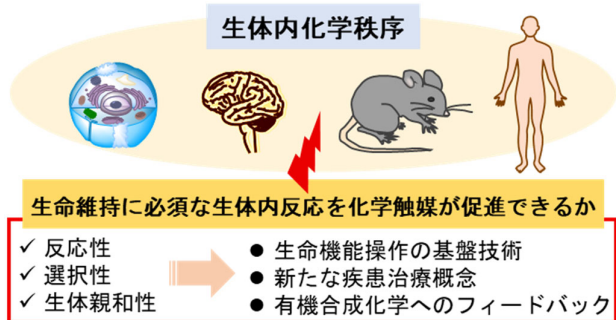


図1 本研究の全体像

●研究の目的

生命現象は、生体分子とそれらを動的に構造変換する化学反応から構成される、秩序だったネットワークから創発する。タンパク質に代表される生体分子は生命のハードウェアであり、その設計図はDNAに書き込まれている。遺伝子コード拡張 (Schultz, Science 2001, 292, 498) や編集 (Charpentier & Doudna, 2020年Nobel化学賞) により、実験動物レベルではこのハードウェアを人為的に書き換えられるようになり、生命科学分野に大きな革新が起きている。一方で、タンパク質の機能はDNAが規定するアミノ酸配列だけで決定されるわけではなく、アシル化、メチル化、リン酸化、グリコシル化といった翻訳後に起きる化学修飾 (post-translational modifications; PTM)、すなわち化学反応による生体分子の動的な構造変換によって制御されている。云わばPTMは、生命のソフトウェアと見なせる。

生体内の化学反応は通常、酵素が促進するが、生体という場において酵素の機能を代替・補完、さらには凌駕する化学触媒を創製できれば、生体内化学秩序を直接操作することが可能となり、ケミカルバイオロジーや生物学の新たな基盤技術、延いては疾患治療新概念である触媒医療の創出に繋がる (図1)。現状のPTM操作技術は酵素阻害剤 (例えばキナーゼ阻害剤など) に依存しており、制約が大きい。生命のハードウェアの操作技術に比較して、PTMダイナミズムに直接介入して生命のソフトウェアを自在に操作・編集する技術を人類は未だ手にしていない。この技術を手にしたときに、遺伝子導入・コード拡張・編集技術と相補的に、生命の上流 (遺伝子配列や転写制御) から中流 (タンパク質の機能制御) を経て下流 (タンパク質分解) に至る流れを通貫して思うがままに操作し、生命機能を改善することが可能となる。この未踏の技術の

確立には、化学、特に触媒化学が強力な切り口になる。

以上の背景をもとに本研究の目的は、細胞や動物体内といった場において生体内化学秩序に直接介入する化学触媒の創製と、これを用いた生命機能の操作技術および疾患治療概念の創出である (図1)。翻って本研究で確立する化学触媒の設計・作動原理は、フラスコ内で行う有機合成化学を飛躍的に進化させる。従って本研究は、生体という場で働く化学触媒の創製を通して、物質科学と生命科学の双方に新たな学術を拓くものである。

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

●染色体エピジェネティクスに介入する化学触媒

染色体はDNAとヒストンタンパク質から構成され、ヒストンタンパク質はアセチル化、メチル化、リン酸化、グリコシル化といった多彩なPTMを受けることでDNAの転写を制御する (染色体エピジェネティクス、図2-1)。各アミノ酸残基に導入される多様なPTMがそれぞれユニークな効果を発現することや、膨大な数のモノヌクレオソームが連なったポリマーである染色体上でPTMどうしが相乗的に働いていることを考えると、生物の多様な遺伝子発現パターンはPTMの化学秩序 (エピゲノム) が生み出しているとも言える。エピジェネティクスに関連する酵素の機能が何らかの要因で失われると正常な化学秩序が構築されず、がんを初めとする多くの疾患が生じる。本研究テーマでは、生細胞や動物体内でエピジェネティクスに介入する化学触媒の開発と、それによる転写制御や抗腫瘍効果の発現を目標とする。

●アミロイドタンパク質を分解・除去する化学触媒

アルツハイマー病 (AD) やTTRアミロイドーシス (TTRA) に代表されるアミロイド疾患は、体内に蓄積するタンパク質異常凝集体であるアミロイドの毒性によって発症すると考えられている。本研究テーマでは、動物体内に蓄積したアミロイドを分解・除去する化学触媒を創製する (図2-2)。既に開発しているAβアミロイド選択的酸素化触媒 (総説: Org. Biomol. Chem. 2021, 19, 10017) の知見を活かして、タウやTTRアミロイドへの適用拡張を行い、実験動物におけるADやTTRAに対する予防・治療効果の検証へと展開し、世界初の低分子アミロイド疾患根治薬の礎を築く。

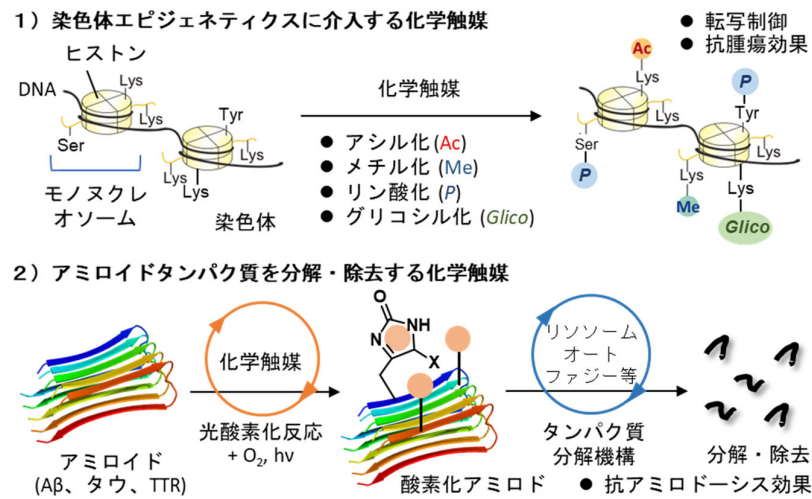


図2 本研究の達成目標

本研究は、生活の質や生命を脅かす疾病に対して、**医薬に触媒の概念を導入**することで、世界中の誰もが平等に治療を受けられる未来社会を実現する分子技術基盤の構築を目指すものである。低分子医薬の優位性に立脚しながら、現状における低分子医薬の概念と適用境界の不連続な拡張をもたらす。