

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	26221204	研究期間	平成26(2014)年度 ～平成30(2018)年度
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	研究代表者 (所属・職) (令和2年3月現在)	吉田 稔 (理化学研究所・環境資源科学研究センター・グループディレクター)

【平成29(2017)年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準
A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○ A	当初目標に向けて順調に研究が進展しており、期待どおりの成果が見込まれる
A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である

(意見等)

本研究は、生理活性物質の標的分子の同定と作用機作の解明の迅速効率化を目指した大規模高速スクリーニング技術の開発で、研究開始当初には予想しなかった幾つかの技術的な困難に直面したものの、手法の変更や改善により克服し、計画どおりの順調な進捗状況にあると判断される。一方、ケミカルエピジェネティクスの課題では、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤と標的酵素の構造解析から、標的酵素が予想外の酵素活性を有することを発見するとともに、酵素の構造変化による活性発現の新規メカニズムを見いだした。スクリーニング技術の確立に伴って、今後も同様な発見がなされていくことを期待する。

【令和2(2020)年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、期待どおりの成果があった。
A	生理活性物質の標的分子の同定と作用機作の解明については、これまでの個別研究としての試行錯誤の繰り返しによるものに対して、本研究では、多剤超感受性変異を付与した酵母を利用した多検体解析法の開発により、非常に多種の化合物に対する標的分子の同定並びに作用機序の解明、二分子発光補完法を用いたタンパク質間相互作用の新たな解析法の構築、分子バーコード付 shRNA ウイルスライブラリーによる薬剤感受性遺伝子の一括同定等に多くの研究成果をあげた。さらに、エピジェネティクス因子変異細胞における合成致死遺伝子の検索システムの確立により、ヒストン脱アセチル化酵素の阻害機構に対して特筆すべき知見を得るに至った。