

日本農芸化学会

創立 **100** 周年に向けた
シンポジウム

Visionary 農芸化学100シンポジウム

第50回農芸化学「化学と生物」シンポジウム

天然物化学研究領域 第3回

『天然物化学4.0 :

構造・合成・生物活性の先にあるもの』

講演要旨集

日時：2023 年 7 月 29 日（土）

場所：東北大学農学部大講義室

『Visionary 農芸化学100 シンポジウム』の開催にあたって

公益社団法人 日本農芸化学会は、2024年に創立100周年を迎えます。

農芸化学をベースにした研究は、日本独自のサイエンスとして大きく発展し、これまで数々の成果を挙げてきたのは皆様ご存じのことと存じますが、この間日本農芸化学会もまた、微力ながら産官学一体となった農芸化学研究の発展のために尽力してまいりました。

農芸化学研究が、今後も日本における化学・生物を中心とする基礎・応用研究分野における中核として貢献し、さらに発展し続けるためには、アカデミア、そして高校生や産業界を含む社会全体における農芸化学研究のvisibilityを維持・向上させることがますます重要となってきております。

本会では、学術活動強化委員会を中心に、そのための新しい取り組みについての議論を重ねてまいりました。その結果として、「Visionary 農芸化学100」と銘打ち、「食・腸内細菌・健康研究領域」「微生物・バイオマス研究領域」「天然物化学研究領域」「食品機能研究領域」の4つのグループ研究領域を立ち上げ、これらの研究領域を学会として支援することにいたしました。

2020年12月までに、6回のシンポジウム（食・腸内細菌・健康研究領域 2回、微生物・バイオマス利用研究領域 2回、天然物化学研究領域 1回、食品機能研究領域 1回）を開催し、各シンポジウムとも多数の参加者を得ております。このうち、東北大では多数の高校生も参加し活発な討議が行われました。2019年の後半以降は、台風の直撃と新型コロナウイルス感染症対策のために延期されましたが、2021年からはオンライン開催、2022年にはハイブリット開催で再開しました。

今後も状況に応じて様々な手段を活用し、一層活発なシンポジウムが開催できるよう努力して参ります。「Visionary 農芸化学100」を通じて、皆様に本会の活動や農芸化学分野の研究について広く知っていただくことができれば幸いです。引き続き、本活動に対するご支援、ご協力を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

公益社団法人 日本農芸化学会

天然物化学領域 第3回シンポジウム

「天然物化学4.0：構造・合成・生物活性の先にあるもの」
開催に当たって

日本における天然物化学研究の歴史は長く、日本農芸化学会はその重要な一翼を担ってきました。「化学と生物」を標榜する農芸化学会では、これまでに多くの生物活性（生理活性）天然物が発見され、またその化学合成、生合成、作用機作をつまびらかにする過程で、医薬品や農薬の開発を始め、予想だにできなかった「化学と生物」が明らかになった実績は枚挙にいとまがありません。

本シンポジウムの副題「天然物化学4.0：構造・合成・生物活性の先にあるもの」は、少々気負ったものに見えるかも知れません。構造決定から始まった天然物化学は、化学合成（および生合成）の爆発的な発展、作用機構やケミカルバイオロジーを取り込んだ展開を経て、構造から合成、生物学との境界へと歩を進め、いよいよPhase4.0に入る時期を迎えています。しかし、自信を持って確たる未来を提示するには、世話人の私は浅学非才であると言わざるを得ません。そこで本シンポジウムは、天然物化学及び関連分野において、未来を切り開く研究を展開中の若手、脂ののりきった中堅、そして経験と深い学識に溢れたベテランの先生方を講師に迎え、これからを考えるヒントを頂戴するいささか他力本願な企画とさせて頂きました。皆様にとって、第1回、第2回を踏まえたこの第3回シンポジウムが、100周年以降の農芸化学会の天然物化学を考える機会となれば幸甚です。

本シンポジウムは、多くの皆様に聴講して頂けるように、対面及びオンラインのハイブリッド開催とさせて頂きました。本シンポジウムが、参加者の皆様の心の中に、これからの天然物化学の姿を描く切っ掛けとなれば幸いに存じます。

第3回シンポジウム世話人

上田 実

日本農芸化学会学術活動強化委員会 天然物化学領域メンバー

東原 和成

清田 洋正

沖野 龍文

齊藤 安貴子

上田 実

天然物化学領域 第3回
『天然物化学4.0：構造・合成・生物活性の先にあるもの』

13:00 開会挨拶／西山 真（日本農芸化学会会長）

13:05 領域紹介／清田 洋正（岡山大学大学院環境生命自然科学研究科・教授）

座長／上田 実（東北大学大学院理学研究科・教授）

13:15 「植物概日時計制御分子の開発」 P2

山口 潤一郎（早稲田大学理工学術院・教授）

13:45 「天然物創薬を加速する構造最適化プロセスの開発」 P4

市川 聡（北海道大学大学院薬学研究院・教授）

14:15 「AIで広がる分子設計の可能性」 P6

大上 雅史（東京工業大学情報理工学院・テニユアトラック助教）

休 憩

座長／浅井 禎吾（東北大学大学院薬学研究科・教授）

15:00 「合成とものとりが拓く天然物ケミカルバイオロジー」 P8

荒井 緑（慶應義塾大学理工学部・教授）

15:30 「天然物生合成反応の集積から、予知・創出へ」 P10

葛山 智久（東京大学大学院農学生命科学研究科・教授）

休 憩

座長／山下 まり（東北大学大学院農学研究科・教授）

16:10 「天然PKCリガンドとともに40年 — 医薬品シーズを志向した構造単純化」 P12

入江 一浩（京都大学農学研究科・教授）

16:40 「生物活性天然物の作用標的としての脂質膜」 P14

村田 道雄（大阪大学大学院理学研究科・教授）

17:10 閉会挨拶／阪井 康能（日本農芸化学会副会長）

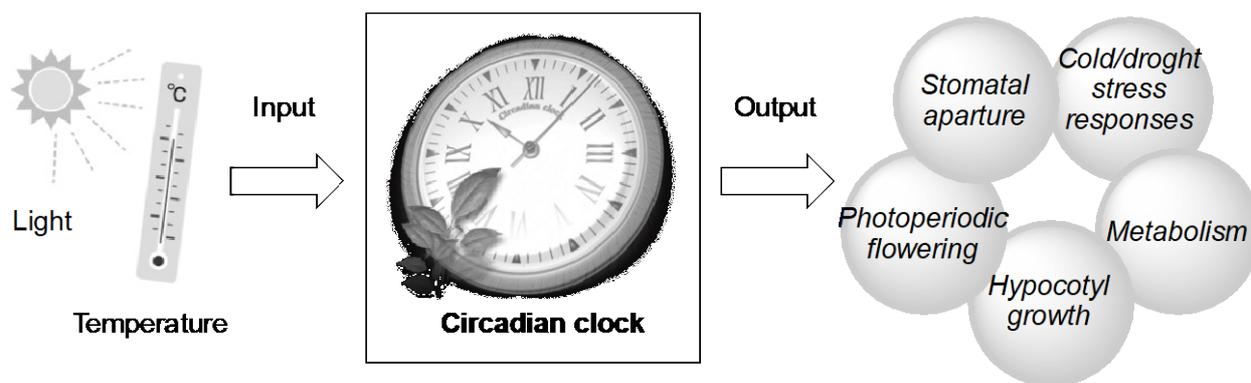
17:30 ミキサー

要 目

植物概日時計制御分子の開発

早稲田大学 山口潤一郎

植物は、昼夜の環境変化に対応した気孔の開閉・開花・光合成などを司る、概日時計と呼ばれる内因性の計時システムをもつ。多くの植物の花芽形成は概日時計に依存するため、計時システムを人為的に制御できれば、効率的なバイオマス資源の供給や食糧生産の向上が期待される。そのため、概日時計の機構解明研究が世界中で精力的に行われている。概日時計機構解明のための遺伝学的手法に代わるアプローチ法として、特定の重複したタンパク質と相互作用し、植物概日時計を制御する低分子化合物(植物概日時計制御分子)を用いた化学遺伝学的手法が注目を集めている²⁾。このような背景の中、2016年に我々は新たな植物概日時計制御分子を発見するための独自の高速スクリーニング法の開発に成功した³⁾。本スクリーニング系は、多くの化合物ライブラリを一挙に分析することが可能である。このスクリーニングの結果、シロイヌナズナの概日時計を短周期化および長周期化する数種類の分子を同定した。我々は、発見した概日時計長周期化分子 PHA767491 および BML-259 に着目した。これら分子の構造活性相関研究に取り組むことで、活性発現部位を見だし、より高活性な分子を創製した。この知見を元に、分子プローブを合成しプルダウンアッセイを行い、標的タンパク質の同定に成功した。また、これらの分子を用いて標的タンパク質の作用機序解明へと展開した。今回はこの研究成果と、標的タンパク質構造決定のための新手法の開発について述べる。



1) S. Barak, E. M. et al, *Trends Plant Sci.*, **5**, 517(2000)

2) For review; N. Nakamichi, et al, *New Phytol.* **235**, 1336(2022)

3) M. Kamioka, et al, *Plant Cell*, **28**, 696(2016)

4) a) T. N. Uehara, et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **116**, 11528(2019). b) A. N. Saito, et al, *Plant Direct*, **3**, e00172(2019). c) T. N. Uehara, et al, *Plant Cell Physiol.*, **63**, 450(2022) d) A. N. Saito, et al, *Plant Cell Physiol.*, **63**, 1720(2022).

プロフィール

山口 潤一郎（やまぐち じゅんいちろう）

早稲田大学理工学術院・教授



略歴

- 2002年 東京理科大学工学部工業化学科 卒業（林 雄二郎 教授）
- 2004年 東京理科大学大学院工学研究科修士課程 修了（林 雄二郎 教授）
- 2005年 スクリプス研究所化学科 留学（Prof. K. C. Nicolaou）
- 2007年 東京理科大学大学院工学研究科博士後期課程 修了（林 雄二郎 教授）
- 2007年 スクリプス研究所化学科 博士研究員（Prof. Phil S. Baran）
- 2008年 名古屋大学大学院理学研究科 助教（伊丹 健一郎 教授）
- 2012年 名古屋大学理学研究科准教授
- 2016年 早稲田大学理工学術院准教授（研究室主宰）
- 2018年 早稲田大学理工学術院教授（現職）
- 2013年 日本化学会進歩賞
- 2017年 文部科学大臣表彰若手科学者賞、ナイスステップな研究者 2017、
FACS ディスティンクィッシュ若手化学者賞
- 2018年 日本化学会化学教育賞
- 2019年 文部科学大臣表彰科学技術賞
- 2020年 早稲田大学リサーチアワード

研究テーマと抱負：

匠な分子構築法の開発と革新的分子創成への挑戦

趣味

ウェブ運営（Chem-Station）、学生と飲むこと、動画作成

連絡先：

169-0041 東京都新宿区早稲田鶴巻町 513 リサーチイノベーションセンター320 号室

TEL: 03-5286-3225 E-mail: junyamaguchi@waseda.jp

URL: <http://www.jyamaguchi-lab.com/>

天然物創薬を加速する構造最適化プロセスの開発

北海道大学大学院薬学研究院 市川 聡

天然物は、人智を超えた活性・構造を有する重要な創薬シード分子である。2019年までの約40年間にFDAに承認された医薬品のうち、半数近くが天然物に関連しており、医薬品の「原石」と言ってよい。一方で、天然物そのものが医薬品となるケースはわずか数%にすぎないのも事実であり、「原石」を創薬リードとするためには、生物活性の増強・標的に対する選択性の向上などの様々な性質を改善する必要がある。そのためには、天然物が有する化学構造の改変が必須であり、多彩な天然物誘導体群（ライブラリー）を用いた構造活性相関の検討が必要である。しかし、複雑な化学構造を有する天然物ライブラリーを合成するためには、合成にかかる工程数とそれに付随する単離・精製や構造決定過程が煩雑である。必要な天然物の誘導体を「いかにして迅速かつ網羅的に合成するか？」は、天然物創薬における至上命題である。

これまで我々は、天然物の構造最適化プロセスの一つとして、*in situ* ビルドアップライブラリー構築法を開発してきた。本法では、まず天然物の化学構造を「コア」と、それ以外の「アクセサリー」の2つのフラグメントに分割する。これらを、迅速かつ定量的に進行し、かつ生物活性評価に影響を及ぼさない反応にて連結する事を基本戦略とする。このような連結法を選択する事により、合成工程数の増加原因となる直線的合成経路の回避、化合物の合成・単離・構造決定という有機合成化学におけるボトルネックを解消する。さらに「コア」と「アクセサリー」の各ライブラリーをプレート上で混合する事で、天然物誘導体ライブラリーを一挙に平行合成する。直後に同プレートを各種生物活性評価に供する事で、迅速な生物活性評価を行う。本手法は、生物活性評価に最低限必要な量の「コア」と「アクセサリーライブラリー」のみで良く、合成するサンプル量が一般的な天然物誘導体合成の際と比べて圧倒的に微量で良い。本シンポジウムでは、セリン・トレオニンライゲーション反応を用いたコリスチンの構造最適化²⁾、ヒドラゾン形成反応を用いた *MraY* 阻害ヌクレオシド系天然物群の構造最適化研究³⁾について紹介する。

1) Newman, D. J. and Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 770.

2) Kaguchi, R *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 3665.

3) Yamamoto, K. *et al. ChemRxiv* **2023**, doi: 10.26434/chemrxiv-202302w411

プロフィール

市川 聡 (いちかわ さとし)
北海道大学大学院薬学研究院・教授



略歴

1994: 北海道大学薬学部薬学科卒業
1996: 北海道大学大学院薬学研究科修士課程修了
1999: 北海道大学大学院薬学研究科博士課程修了
1998-2000: 日本学術振興会特別研究員
1999-2001: The Scripps Research Institute 博士研究員
2001-2009: 北海道大学大学院薬学研究科助手
2009-2014: 北海道大学大学院薬学研究院准教授
2015-current: 北海道大学大学院薬学研究院創薬科学研究教育センター有機合成医薬学部門
教授

研究テーマと抱負

人智を超えた活性・構造を有する天然物に学びながら、人智を加えて創薬リードを開発すべく、日々研究を進めています。いつかは、自分で考え出した化合物が薬になる事を夢見ています。

趣味

(あれこれとアイデアを考えながらの) 夜の散歩

連絡先

060-0810 北海道札幌市北区北 12 条西 6 丁目
北海道大学大学院薬学研究院
tel: 011-706-3228
e-mail: ichikawa@pharm.hokudai.ac.jp

AIで広がる分子設計の可能性

東京工業大学 情報理工学院 大上 雅史

深層学習に代表される AI（機械学習）技術の生命科学や化学領域への応用は、近年爆発的な広がりを見せている。AlphaFold2 の登場は、タンパク質立体構造予測に関係する研究者のみならず、生物学や情報学の研究者が広く注目する一種の「祭り」を引き起こした。当然、AlphaFold2 を活用した研究成果の報告は多く見られるようになり、またハッキングもされてきた。現在では、タンパク質複合体構造予測（AlphaFold-Multimer）、タンパク質-ペプチドドッキング予測、人工タンパク質設計（AfDesign）、リガンド当てはめ（AlphaFill）など、AlphaFold2 をベースとした構造インフォマティクスの発展が急速に進んでいる。

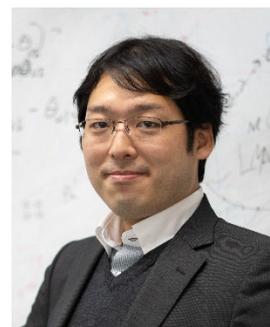
本講演では、AlphaFold2 を軸に、情報学・AI が、バイオ・創薬分野へもたらすイノベーションの可能性を議論したい。我々の研究チームでも、AlphaFold2 を活用した標的結合ペプチドの設計手法¹⁾ や、抗体 CDR 配列設計手法²⁾ などの検討を進めてきた。また、低分子創薬や天然物創薬に資する AI 技術開発も同様に行っており、タンパク質間相互作用を阻害するための低分子設計指針³⁾ や仮想分子生成⁴⁾、グラフ深層ニューラルネットワークに基づく標的活性予測と解釈可能性の追求^{5,6)} などの計算手法を開発してきた。いずれも、いかに「有望そうな」分子を作れるかが焦点となっている。AI による予測はあくまで予測であり、時には嘘も混じるため、使う側もうまく使うことが必要となる。AI 技術とうまく付き合っていくことがこれからの分子設計には必須であり、AI によって分子設計の可能性が格段に広がっていくものと期待している。

References

- 1) Kosugi T, Ohue M. *Biomedicines*, 10(7): 1626, 2022.
- 2) Ueki T, Ohue M. *PDPTA'23*, 2023.
- 3) Kosugi T, Ohue M. *Int J Mol Sci*, 22(20): 10925, 2021.
- 4) Ohue M, Kojima Y, Kosugi T. *Preprints.org preprint*, 2023050704, 2023.
- 5) Kengkanna A, Ohue M. *IEEE CIBCB 2023*, 2023.
- 6) Sugita S, Ohue M. *IEEE CIBCB 2021*, 2021.

プロフィール

大上 雅史（おおうえ まさひと）
東京工業大学 情報理工学院・助教



略歴：

- 2009年 東京工業大学 工学部情報工学科 卒業
- 2011年 東京工業大学 大学院情報理工学研究科 修士課程修了
- 2014年 東京工業大学 大学院情報理工学研究科 博士後期課程修了、博士（工学）
- 2014年～2015年 日本学術振興会 特別研究員-PD
- 2015年～2016年 東京工業大学 大学院情報理工学研究科 助教
- 2016年～2020年 東京工業大学 情報理工学院 助教（改組による配置換）
- 2020年～現在 東京工業大学 情報理工学院 助教（テニュアトラック化）
（併任）
- 2015年～2021年 日本生物物理学会 理事
- 2019年～現在 並列生物情報処理イニシアティブ 理事
- 2020年～現在 日本バイオインフォマティクス学会 理事
- 2018年～現在 アヘッド・バイオコンピューティング株式会社 取締役
- 2021年～現在 ファスタイド株式会社 シニアサイエンティスト
（受賞）
- 2014年 日本学術振興会育志賞
- 2018年 公益財団法人船井情報科学振興財団 船井研究奨励賞
- 2019年 科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞
- 2020年 Oxford Journals – Japanese Society for Bioinformatics Prize
- 2022年 一般財団法人安藤研究所 安藤博記念学術奨励賞

研究テーマと抱負：

情報科学を駆使して、生命科学・創薬研究を加速する道具を創ることを目指しています。

趣味：

猫、麻雀、ポーカー、ボーカロイド、キャンプ、漫画/アニメ（最近は“推しの子”推し）

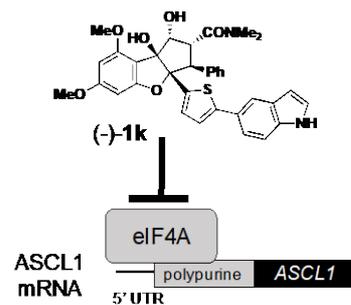
連絡先：

〒226-8501 神奈川県横浜市緑区長津田町 4259 G3-56
東京工業大学 情報理工学院
Tel: 045-924-5530 Email: ohue@c.titech.ac.jp

我々の研究室では、天然物のものとり、合成化学、アッセイ系の構築や作用機序解析を柱として、天然物に学びながらケミカルバイオロジー研究を行っている。

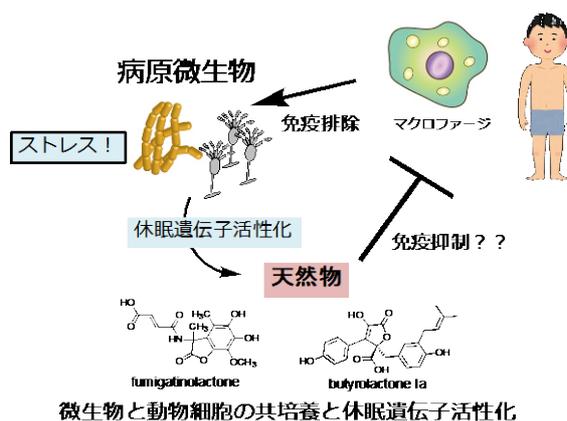
1) 転写因子 ASCL1 発現異常がんを標的としたロカグラミド分子の創製

小細胞肺がんは進行が速く極めて悪性度の高い腫瘍であり、近年、転写因子 achaete-scute homolog 1 (ASCL1)の過剰発現ががん細胞の増殖に関与することが報告された。そこで新規 ASCL1 発現阻害剤の創製を目指し、ASCL1 レポーターアッセイ系を構築し、天然物・合成化合物ライブラリーのスクリーニングを実施した結果、合成したインドールロカグラミド(-)-1kが非常に強力な Ascl1 発現阻害作用を示し(IC₅₀ 3.5 nM)、ヒト小細胞肺がん細胞株 H345 に対し、強力な細胞毒性を見いだした(IC₅₀ 17.7 nM)。作用機序解明を行ったところ、(-)-1k は Ascl1 の mRNA と翻訳開始因子 eIF4A に同時に結合する分子のりのような化合物として、Ascl1 の発現阻害を起こすことが示唆された。さらに Ascl1 の下流の DNA 複製関連タンパク質が発現減少して DNA 複製ストレスがかかり、細胞周期のチェックポイントが活性化されることで細胞周期の S および G2/M アレストが起こり、細胞増殖が停止していた。



2) 微生物と動物細胞の共培養法による休眠遺伝子活性化と天然物単離

近年、放線菌や真菌の休眠遺伝子を活性化して新規天然物を得ようと世界で試みられている。我々は、病原微生物が生体内に侵入した際に受ける免疫排除のストレスに気がついた。臨床検体から分離された病原放線菌 *Nocardia* 属および病原真菌 *Aspergillus* 属を免疫系細胞と共培養することで、新規天然物である nocarjamide^{1,2)}や天然物としては新規の fumigatinolactone, また butyrolactone



Ia を単離・構造決定した。興味深いことに、butyrolactone Ia は、炎症応答の指標である一酸化窒素 (NO) の産生を抑制し、免疫抑制活性を示した (IC₅₀ 18.0 μM)。現在、病原真菌に加え、麴菌、耐熱真菌や乳酸菌との共培養も行っており、発表で紹介したい。

1) Hara, Y. *et al. Org. Lett.* **2018**, *20*, 5831-5834. 2) Hara, Y. *et al. Org. Lett.* **2022**, *24*, 4998-5002. correction, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5867.

プロフィール

荒井 緑（あらい みどり）

慶應義塾大学工学部生命情報学科・教授



略歴：

1995年 東京大学薬学部卒業

1997年 東京大学大学院薬学系研究科博士前期課程修了

2000年 東京大学大学院薬学系研究科博士後期課程修了（博士（薬学））

2000-2003年 日本学術振興会特別研究員・PD

2001-2002年 Harvard 大学博士研究員（Department of Chemistry and Chemical Biology, Stuart, L. Schreiber 研究室）

2003年 理化学研究所 基礎科学特別研究員

2004年 帝京大学薬学部 助手

2006年 千葉大学大学院薬学研究院 助教授

2008年 千葉大学大学院薬学研究院 准教授（学校教育法の一部改正に伴う身分異動），

2020年より現職

2010年日本薬学会奨励賞，2011年守田科学研究奨励賞，2014年日本女性科学者の会奨励賞，2019年日本薬学会学術振興賞，2020年長瀬研究振興賞，2022年農芸化学研究企画賞

研究テーマと豊富：

天然物の神秘を活かせるケミカルバイオロジー研究を行いたいと思っています！

趣味：

美味しいもの，カラオケ，ぴこ（小桜インコ）と遊ぶこと

連絡先：

〒223-8522 神奈川県横浜市港北区日吉 3-14-1

慶應義塾大学矢上キャンパス 16D棟 302

TEL&FAX: 045-566-1659

E-mail: midori_arai@bio.keio.ac.jp

天然物生合成反応の集積から、予知・創出へ

東京大学大学院農学生命科学研究科 葛山 智久

自然界に棲息する微生物や植物などがつくる天然有機化合物は、生体内での作用点やシグナル伝達機構の解明のみならず、創薬への応用の観点からも非常に重要な研究対象である。これらの天然有機化合物は複雑な化学構造を持っており、その複雑な構造は、ほぼすべての生物が共通にもっている単純な前駆物質から、いくつもの生合成酵素が連携して働き、多段階に及ぶ連続的な反応を精巧に触媒するプロセスで組み立てられる。

近年ゲノム科学の進展により、天然有機化合物の生合成に関連する遺伝情報が大量に入手可能となった。一方、遺伝子産物である生合成酵素の構造や反応性・選択性に関しては解析や予測が困難であったため、現時点では、地球上に存在する天然有機化合物の生合成経路の多くが未知のままか、手付かずのまま残されている。したがって、これらの未利用資源を有効活用するためには、大きな変革が必要となる。そこで、天然有機化合物に関連する生体反応の集積、予知、創出の3つの研究項目を柱とし、互いに密接に連携し有機的かつ補完的な共同研究を推進するための研究領域、「予知生合成科学」を立ち上げた。

本研究領域の究極の目的は、既存の方法では解析が追いつかず、解析されぬまま爆発的に蓄積し続ける未利用資源とも言うべきゲノム情報から未知の有益な配列情報を効率的に抽出し、さらに生物合成と化学合成の手法で未踏の有用物質の生産を可能にし、人類の生活向上に貢献することである。この爆発的に蓄積し続けるゲノム情報に埋もれている未開拓で真に有用な遺伝情報を汲み上げるには、実験を基盤とする既存の方法論だけでは不十分であり、新たに、人工知能（AI）を用いた機能予測の方法論が必要不可欠である。シンプルな基質群から複雑な骨格を迅速構築できる酵素反応の長所と、基質／中間体の構造や反応性を合理的に設計・最適化できる有機合成の利点を相乗的に活かして、生物合成プロセスを拡張し、複雑な多環性骨格群を簡便かつ自在に構築する化学-酵素ハイブリッド合成法も実現可能となってきた。また、進化工学や合成生物学に用いることのできるツールの発展は酵素機能拡張の効率化を可能にする。一方で、実験的な方法論のみでは、膨大な遺伝子配列の組み合わせの検証は不可能である。そこで、AIを用いた新しい方法論の開発により、この問題点の突破口を開く。合成生物学と有機合成化学という実験系の2つの学問分野が自由に融合し、さらに情報系や物理化学系の計算科学分野と密に連携しながら、ゲノム情報という天然有機化合物の設計図を貴重な天然資源としてフル活用することで、自在に分子を創出する革新的な「生物合成科学」分野を切り拓くことを目指す。

本講演では、私共の研究成果と本研究領域の取り組みについてご紹介する。

プロフィール

葛山 智久（くずやま ともひさ）

東京大学大学院農学生命科学研究科・教授



略歴：

1995年：東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程修了（博士（農学））

1995年：東京大学分子細胞生物学研究所・助手

2003年：米国ソーク生物学研究所・客員研究員（～2004年）

2004年：東京大学生物生産工学研究センター・助教授

2007年：東京大学生物生産工学研究センター・准教授

2019年：東京大学大学院農学生命科学研究科・教授（現職）

1998年：日本放線菌学会浜田賞（奨励賞）

2000年：天然有機化合物討論会奨励賞

2001年：日本農芸化学会農芸化学奨励賞

2006年：文部科学大臣表彰若手科学者賞

2011年：日本学術振興会賞

2011年：日本学士院学術奨励賞

2015年：日本放線菌学会賞

2018年：住木・梅澤記念賞

2020年：長瀬研究振興賞

研究テーマと抱負：天然有機化合物の生合成と作用機序の解明。酵素合成と有機合成を組み合わせることで自由自在な分子創製ができるようになる日を夢見ています。

趣味：旅行・ドライブ・芝刈

連絡先：

〒113-8657 東京都文京区弥生 1-1-1

東京大学 大学院農学生命科学研究科 応用生命工学専攻 分子育種学研究室

Tel & Fax: 03-5841-3080

E-mail: utkuz@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

天然 PKC リガンドとともに 40 年 – 医薬品シーズを志向した構造単純化

京都大学 大学院農学研究科 入江 一浩

ホルボールエステルに代表される天然の発がんプロモーターは、プロテインキナーゼ C (PKC) ファミリーのうち conventional (α , β I, β II, γ) および novel (δ , ϵ , η , θ) PKC アイソザイムを強力に活性化する。内因性のセカンドメッセンジャーであるジアシルグリセロールとは異なり、発がんプロモーター特異的な不活性化機構が存在しないため、PKC の異常な活性化に対応した分解 (ダウンレギュレーション) が引き起こされる。最近、がん細胞中の PKC 変異の大半が機能喪失型であることが明らかにされ、細胞内の PKC 機能・活性の正常化が新たな抗がん戦略になり得ることが示されている。

アメフラシ由来のアプリシアトキシシン (ATX) は、PKC アイソザイムの強力な活性化剤であり、マウス皮膚において発がん促進ならびに炎症作用を有する一方で、数種のがん細胞株に対して顕著な増殖抑制活性を示す。筆者らは、ATX の構造を論理的に単純化することによって、PKC 活性化能とがん細胞増殖抑制活性を選択的に抽出した 10-Me-Aplog-1 (**1**)¹⁾ を開発するとともにその大量合成 (300 mg) に成功した。化合物 **1** は、発がん促進並びに炎症作用がきわめて弱い PKC 活性化剤であることから、医薬品シードとしての展開が期待される。且 慎吾博士 (がん研) のご協力を得て、Aplog 類に感受性の高い NCI-H460、HCC2998、HBC-4 の 3 細胞株をヌードマウスに移植し、**1** を 5 mg/kg、1 回腹腔内投与したところ、いずれのがん細胞株に対しても有意な増殖抑制が認められた。

また、明里宏文教授 (京大) と共同で、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者からウイルスの排除を目指す Shock & Kill 戦略における潜伏感染再活性化剤 (Latency Reversing Agent) としての可能性を評価した。細胞モデルにおいて、**1** は単独で HIV を再活性化し、さらに BET 阻害剤・JQ1 と併用することにより HIV 再活性化能が相乗的に上昇すると共に、炎症性サイトカインの誘導が抑制されることが明らかになった²⁾。

一方、榊原康文教授 (慶大) と共同で、機械学習を利用した新規 PKC リガンドの探索と実験的検証を行った。ラベル付け (活性あり or なし) された PKC リガンド約 1200 分子の平面構造をデータセットとして、機械学習モデルに学習させ、二値分類器を構築した。この分類器を使って化合物データベース PubChem からのスクリーニングを行い、得られた化合物の中から有望と思われる PKC リガンド候補化合物を絞り込んだ。それらの中で植物内生菌が産生するマクラミシン (富山県大・五十嵐康弘教授, 阪大・木谷茂博士より供与) が PKC 結合能を示すことを実証できた。また、候補化合物には海綿由来のアロタケタール類が複数含まれていたため、その単純化アナログの合成を行った。その結果、conventional PKC に選択的に結合するリガンドの開発に成功した³⁾。

1) Kikumori, M. *et al.*, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 5614; Nakagawa, Y. *et al.*, *JACS* **2009**, *131*, 7573.

2) Washizaki, A. *et al.*, *Viruses* **2021**, *13*, 2037.

3) Maki, J. *et al.*, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 6693; Okuda, S. *et al.*, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 805.

プロフィール

入江 一浩

京都大学 大学院農学研究科 食品生物科学専攻
生命有機化学分野・教授



略歴：

1982年 京都大学 農学部 食品工学科卒業
1984年 京都大学 大学院農学研究科 食品工学専攻 修士課程修了
1984年 京都大学 農学部 助手
1988年 農学博士（京都大学）
1992年 米国スタンフォード大学 化学科 客員研究員（Paul A. Wender 教授、1年間）
1999年 京都大学 大学院農学研究科 応用生命科学専攻 助教授
2001年 京都大学 大学院農学研究科 食品生物科学専攻 助教授
2007年 京都大学 大学院農学研究科 食品生物科学専攻 教授 現在に至る

1990年 第6回井上科学奨励賞（井上科学振興財団）
1994年 農芸化学奨励賞（日本農芸化学会）
2010年 2009年度BBB論文賞（日本農芸化学会）
2016年 科学研究費助成事業審査委員表彰（日本学術振興会）
2019年 日本農芸化学会賞（日本農芸化学会）
2023年 2022年度BBB Most-Cited Review Award（日本農芸化学会）

研究テーマと抱負：

「医薬品シーズを志向した天然 PKC リガンドの単純化」
「アミロイドβの毒性配座に着目した医薬品開発」
天然物有機化学を基盤とした基礎研究を重視しつつ、医薬品開発を目指しています。

趣味：

洋ランの栽培、化石と鉱物の収集

連絡先：

606-8502

京都市左京区北白川追分町

京都大学 大学院農学研究科 食品生物科学専攻

Tel: 075-753-6281, Fax: 075-753-6284

E-mail: irie.kazuhiro.2z@kyoto-u.ac.jp

「生物活性天然物の作用標的としての脂質膜」

大阪大学大学院理学研究科 村田道雄

抗真菌薬・アンフォテリシンBはタンパク質に結合することなしに、薬理活性を示す医薬品である。この抗生物質は真菌類の細胞膜に含まれるエルゴステロールと特異的に複合体を形成することによって、脂質二重膜を貫通する形で筒状の自己会合体（樽板型）を形成し、その孔を通してイオンが移動することによって殺菌作用を示す(図1)。しかし長年、この樽板型構造が実験的に解明されることはなかった。脂質膜中でのみ形成される分子集合体の構造研究については、抗菌ペプチドなどで例があるのみで、非ペプチド性化合物（いわゆる天然物）ではほとんど報告されていなかった。最近、演者らは原子レベルでこの会合体構造の解明し、その選択毒性の発現機構について手掛かりを得たので紹介する。

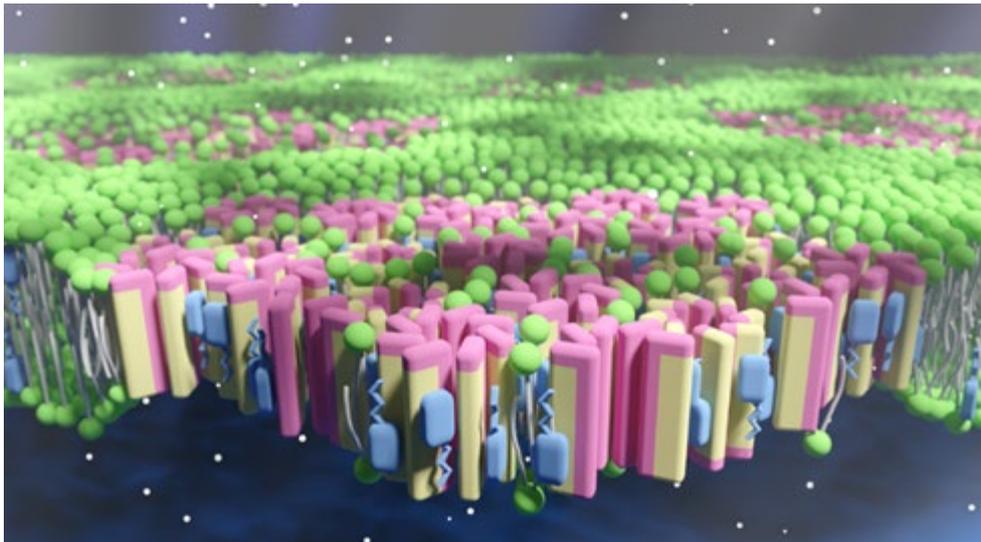


図1. アンフォテリシンBが真菌膜中で形成するイオン透過性チャネルの想像図

References

- 1) Y. Umegawa, T. Yamamoto, M. Dixit, K. Funahashi, S. Seo, Y. Nakagawa, T. Suzuki, S. Matsuoka, H. Tsuchikawa, S Hanashima, et al.: *Sci. Adv.*, **8**, eabo2658 (2022).
- 2) T. Yamamoto, Y. Umegawa, H. Tsuchikawa, S. Hanashima, N. Matsumori, K. Funahashi, S. Seo, W. Shinoda & M. Murata: *Biochemistry*, **58**, 5188 (2019).
- 3) . Y. Nakagawa, Y. Umegawa, N. Matsushita, T. Yamamoto, H. Tsuchikawa, S. Hanashima, T. Oishi, N. Matsumori & M. Murata: *Biochemistry*, **55**, 3392 (2016).

プロフィール

村田 道雄 (むらた みちお)

大阪大学大学院理学研究科化学専攻教授

略歴：

1983年3月 東北大学大学院農学研究科前期課程修了

1983年4月 財団法人サントリー生物有機科学研究所研究員

1985年11月 東北大学農学部食糧化学科助手 (安元 健教授)

内 1989年10月～1991年3月まで米国国立衛生研究所 (NIH) にて博士客員研究員

1993年2月 東京大学理学部化学科助教授 (橘 和夫教授)

1999年4月～2024年3月 大阪大学大学院理学研究科化学専攻教授 生体分子化学研究室

2010年10月～2017年3月 JST ERATO 脂質活性構造プロジェクト 研究総括

2016年4月～2020年3月 日本学術振興会 学術システム研究センター研究員

研究テーマと抱負：一定の立体配座を持たない、柔軟な生体分子に興味があります。分子の形がどのように機能を司っているかを調べようと思って研究を続けています。

趣味：美術鑑賞

連絡先

〒560-0043 大阪府豊中市待兼山町1-1

大阪大学大学院理学研究科化学専攻

E-mail: michio.murata@gmail.com

MEMO

構造・合成・ 生物活性の先にあるもの

天然物化学研究領域

第3回
シンポジウム

参加費
無料

※但し、ミキサーは有料(5,000円)

創立100周年事業「Visionary農芸化学100シンポジウム」は、全12回開催後、農芸化学分野の活動や研究内容の紹介の場である農芸化学「化学と生物」シンポジウムにその趣旨を引き継ぐことになりました。移行期である2022年度、2023年度は、Visionary農芸化学100シンポジウムに農芸化学「化学と生物」シンポジウムと並記いたします。

2023
7/29 土
13:00
|
17:30

主催 公益社団法人日本農芸化学会
開催方法 対面とweb配信によるハイブリッド開催
場所 東北大学農学部・青葉山コモンズ2階大講義室
定員 現地参加:250名 オンライン参加:制限なし

13:00 | 開会挨拶/西山真(日本農芸化学会会長)
13:05 | 領域紹介/清田洋正(岡山大学大学院環境生命自然科学研究科・教授)
13:15-13:45 | 座長/上田実(東北大学大学院理学研究科・教授)
植物時計ケムバイオと標的タンパク質決定の新提案
山口潤一郎(早稲田大学理工学術院・教授)
13:45-14:15 | 天然物創薬を加速する構造最適化プロセスの開発
市川聡(北海道大学大学院薬学研究院・教授)
14:15-14:45 | AIで広がる分子設計の可能性
大上雅史(東京工業大学情報理工学院・テニュアトラック助教)

休憩

15:00-15:30 | 座長/浅井禎吾(東北大学大学院薬学研究科・教授)
合成とものとりが拓く天然物ケミカルバイオロジー
荒井緑(慶應義塾大学理工学部・教授)
15:30-16:00 | 天然物生合成反応の集積から、予知・創出へ
葛山智久(東京大学大学院農学生命科学研究科・教授)

休憩

16:10-16:40 | 座長/山下まり(東北大学大学院農学研究科・教授)
天然PKCリガンドとともに40年 - 医薬品シーズを志向した構造単純化
入江一浩(京都大学農学研究科・教授)
16:40-17:10 | 生物活性天然物の作用標的としての脂質膜
村田道雄(大阪大学大学院理学研究科・教授)
17:10 | 閉会挨拶/阪井康能(日本農芸化学会副会長)
17:30 | ミキサー

参加申込

参加申込フォーム

- オンライン参加 https://cloud.dynacom.co.jp/form/g/jsbbaoffice/f_68/index.php
- 現地参加 <https://cloud.dynacom.co.jp/form/g/jsbbaoffice/Hyx2Ny8spq/index.php>

上記URLからお申込みください。お申し込みは【7月25日(火)20:00まで】となります。

現地参加の定員は250名(先着順)となります。

定員を超えた場合は、オンライン参加で登録していただくようお願いいたします。



お問い合わせ先



公益社団法人 日本農芸化学会

〒113-0032 東京都文京区弥生2-4-16学会センタービル内
E-mail:kouen@jsbba.or.jp

ミキサー会場

東北大学農学部内(講演会場の階下)、「みどり食堂」
<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/profile/campus/01/aobayama/area.j.html>
(建物J-41)