

ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-1. 天然有機化合物の単離と構造決定
小項目	1-1-7. シグナル伝達経路に作用する小分子の探索

概要

最近の創薬研究では、ゲノム情報から疾患関連遺伝子を特定し、その産物である疾患関連タンパク質を標的としたスクリーニングが行われる。しかし、どんなにその標的タンパク質が素晴らしくても、それにヒットする小分子化合物が見出されなければ新薬は生まれない。この点において有機化学は必要不可欠である。その小分子探索素材として、天然物化学が過去に果たしてきた役割は大きく、今後も重要な貢献を継続することが期待される。

シグナル伝達経路(特定の標的タンパク)に作用する小分子の探索

1) ゲノム配列情報 → 2) 疾患遺伝子の探索 → 3) 標的タンパク質の特定 → 4) リード化合物の探索および最適化

**標的タンパク質へのヒット化合物の探索と最適化
有機化学は必要不可欠**

くすり = 主に 小分子化合物

探索の素材 = 天然物

現状と最前線

特定の標的タンパク質（またはシグナル伝達経路）に作用する小分子の探索研究の一例として、Wnt シグナル伝達系を取り上げる。

生体では複雑なシグナル伝達ネットワークおよびそのクロストークにより、発生・分化、恒常性の維持などの様々な細胞機能が合理的・合目的に整然と制御されている。その複雑なシグナル伝達機構の中で、最近とくに注目されているものに **Wnt シグナル伝達系** がある。Wnt シグナル伝達経路は粘菌、線虫、ショウジョウバエからヒトに至るまで進化上広く保存されており、様々な生命現象に重要な役割を果たしている。例えば、動物の発生過程で、体軸形成や陥入運動など形づくりの基盤となる初期の重要なプロセスから、その後の種々の組織・器官の形成に至るまで Wnt シグナルは多彩な役割を演じる。また、成体での細胞増殖制御においても、Wnt シグナルの活性を制御するメカニズムに異常を来し恒常的に活性化された状態に陥るとがん細胞へと進展していくことになる。Wnt シグナル伝達系はとくに、大腸癌の形成に深く関与することが明らかとなっている。一方、最近

Wntシグナル伝達経路

plasma membrane, cytosol, nucleus

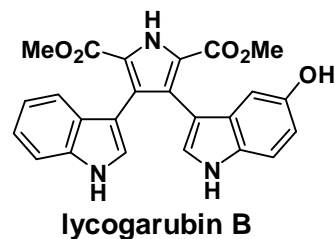
Wnt, GSK-3β, Axin, APC, β-catenin, Ubiquitin-proteasome, β-catenin degradation, Normal tissue

Wntシグナルの異常, 各種遺伝子の転写亢進, Tumor

の研究から、上述の転写因子 TCF/LEF の過剰な働きを抑制することが、神経突起伸張を促進し、脳神経の機能回復、老化防止につながることも期待されている。

Wnt シグナル伝達機構を対象とした研究は、現在きわめて熾烈な競争の最中にあるものの、小分子を用いたアプローチに関しては比較的まだ研究例が少ない。当研究室におけるこれまでのスクリーニングの結果、変形菌由来ビスインドール lycogarubin B が Wnt シグナル伝達系における転写因子 TCF/ β -catenin の転写活性を顕著に阻害することを見出した。さらに強力な結合特異性の高い小分子化合物の発見が、Wnt シグナル伝達機構研究の進展とそれに基づく疾病治療薬創製研究に大きく寄与することは間違いないであろう。

現在、小分子化合物の探索・スクリーニングにおいては、合成化合物ライブラリーを用いた迅速・大量処理が主流であるが、化学構造の新規性・多様性という視点から「天然物」に対する期待は見直されている。1990年代以降、多くの製薬メガ企業において、煩雑でコストパフォーマンスが悪い天然物研究が縮小傾向にある。しかし一方、天然物研究の重要性



はよく理解されており、タミフル（抗インフルエンザ、2002）、アルテミシニン（抗マラリア、2001）、ミカファンギン（抗真菌、2002）、ガラントミン（抗アルツハイマー、2002）などの天然物由来新薬が 21 世紀に入っても発売登場している。こういった状況から、最近では、創薬研究のアウトソーシング化が進みつつあり、天然物研究は、新たなベンチャー性をもつものとして期待される。実際、欧米では、メガ企業出身のスピナウトした天然物創薬研究者が天然物ベンチャーを立ち上げ、そこにメガ企業が投資するという面白い構図も登場している。従って、とくに大学の研究室のような小単位研究グループにおいて、独自性の高い天然物ライブラリーを保有し、小分子化合物スクリーニングを継続し、天然物創薬研究を行うことは、今後も意義深いと考えられる。

参考文献（総説）

- (1) Wnt シグナルと癌：Barker, N.; Clevers, H. *Nature Rev. Drug. Discovery* **2006**, 5, 997-1014.
- (2) 天然物の復興：Clardy, J.; Fischbach, M. A.; Walsh, C. T. *Nature Biotechnol.* **2006**, 24, 1541-1550.

将来予測と方向性

- ・ 5 年後までに解決・実現が望まれる課題

天然物から Wnt シグナルを調節する小分子化合物を数種発見し、その中から、Wnt シグナル伝達機構の理解を深めるツールが生まれる。

- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

上記の天然物由来小分子化合物を基礎として大腸癌治療薬が生まれる。

キーワード

シグナル伝達経路、標的タンパク質、小分子化合物、天然物、スクリーニング

(執筆： 石橋 正己)