

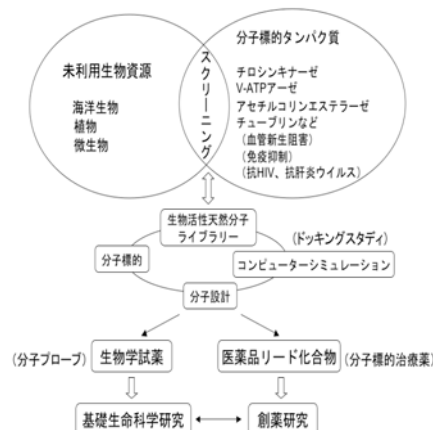
ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-6. ケミカルバイオロジーとその周辺分野
小項目	1-6-8. 天然物由来の分子プローブと医薬リードの探索と開発

## 概要

わが国や欧米諸国は高齢化社会を迎え、癌やアルツハイマー病などが深刻な問題になっている。一方、SARS や鳥インフルエンザなどの新興感染症、およびエイズや肝炎ウイルスなどの感染症が人類の脅威となっている。

特異な化学構造を有する多様な天然分子を素材とした、これらの疾病の治療や予防に有効な新たな医薬品のリード化合物の探索、および生体機能解明に有用な分子プローブの開発は依然として重要な研究テーマである。



## 現状と最前線

### チューブリンに作用する天然分子

チューブリンの重合阻害または脱重合阻害により細胞増殖を抑制できるため、チューブリンは抗癌剤の分子標的として重要である。臨床で用いられている抗癌剤のうち、ビンクリスチンはチューブリン重合阻害により、また、タキソール®は微小管脱重合阻害により、癌細胞の増殖を抑えることが知られている。我々が日本産イチイより見出した新規タキサン化合物のうち、タキサスピンドは、タキソール®とは異なった構造をもちながらタキソール®に匹敵する微小管脱重合阻害作用を示し、また、タキサスピンドは、抗癌剤の多剤耐性能に関わるP糖タンパク質の機能を阻害することが明らかになっている。これらの知見は、多剤耐性克服をもつ第2世代タキサン系抗癌剤の開発につながっている。

### アクチンに作用する天然分子

アクチンはチューブリンとともに細胞骨格系の機能性タンパク質で、アクチンの重合と脱重合が癌の浸潤や転移に深く関わっているため、抗癌剤の分子標的としても注目されている。ラトランクリン類は、アクチンのサブドメイン2と4に作用しアクチンの重合を阻害する一方、アプリロニン、スィンホリド、我々が*Halichondria*属の海綿から単離したハリシガミドAは、アクチンのサブドメイン1または3に結合してFアクチンの脱重合を促進させる。我々が*Amphidinium*属の渦鞭毛藻から単離した抗腫瘍性マクロリドであるアンフィジノリドHは、活性基であるアリルエポキシドがアクチンのサブドメイン4のチロシン残基と共有結合することにより、Fアクチンを安定化させ脱重合を阻害していることが明らかになっている。ファロイ

ジンや、ドラスタチン類などの環状ペプチドもFアクチンを安定化させるが、アンフィジノリドHは、これらの薬物と作用部位が異なるほか、特定のアミノ酸に共有結合してFアクチンを安定化させるという点で、新しいタイプのFアクチン安定化剤である。

#### **V-ATPase を阻害する天然分子**

液胞型プロトン輸送性 ATPase (V-ATPase) は、骨の再構築や癌細胞の薬剤耐性、アポトーシス抵抗性、転移のプロセスに重要な役割を担っていると推定されることから骨粗鬆症や癌治療の新しい分子標的として注目されている。代表的な V-ATPase 阻害剤としてバフィロマイシン類やコンカナマイシン類などのマクロリド系抗生物質があげられる。我々が *Eudistoma* 属のホヤより分離した 24 員環のポリエンマクロリドであるイエジマリド類は、バフィロマイシン A1 やコンカナマイシン A に匹敵する顕著な V-ATPase 阻害活性を示すことが明らかになっている。数種の V-ATPase 阻害が、癌細胞を選択的にアポトーシスへ導くことが報告されているほか、米国では海綿由来のサリシリハラミドのアナログについて、抗癌剤として前臨床試験が行われている。

#### **アミノ酸輸送体 System L を阻害する天然分子**

シクロスポリン A やタクロリムスは、カルシニューリンの機能を抑えることにより免疫抑制活性を示すが、同時に副作用として腎障害や高血圧などを引き起こすことが知られている。我々が病原性放線菌 *Nocardia brasiliensis* より単離したブラシリカルジン A は、アミノ酸輸送体のひとつである System L を阻害することにより、シクロスポリン A やタクロリムスに匹敵する顕著な免疫抑制活性を示すことが明らかとなった。これはアミノ酸取り込み阻害により、初期免疫反応に必要な T 細胞の急速な増殖が抑制されるためであるが、T 細胞は死に至らないため、ブラシリカルジン A は副作用の少ない新しいタイプの免疫抑制剤のリード化合物として期待される。また、腫瘍細胞においても System L の高い発現が認められ、その増殖に関与していることが示唆されているため、ブラシリカルジン A は新しい抗癌剤のリード化合物としても期待されている。

<参考文献>

1. 小林淳一, 久保田高明, *化学*, **61** (6), 68-69 (2006).
2. 小林淳一, 久保田高明, *現代化学*, **436**, 21-26 (2007).

#### **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

分子標的が明らかになった天然薬物について、構造活性相関の検討とその結果に基づいた分子設計を行うことにより、新しい医薬リード化合物の開発、ならびに選択性の優れた分子プローブの開発が期待される。

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

生物活性をもつ新たな天然薬物の発見が、新たな機能性分子の発見へとつながり、新しい分子標的薬剤の開発へと研究が展開されることが期待される。

#### **キーワード**

生物活性天然物 (bioactive natural products), 分子標的 (molecular target), 医薬リード (drug lead), 分子プローブ (Molecular Probe)

(執筆者: 小林 淳一)