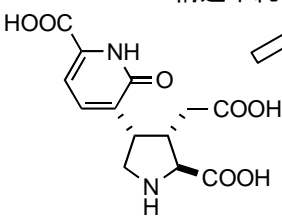

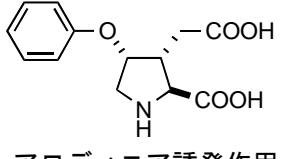

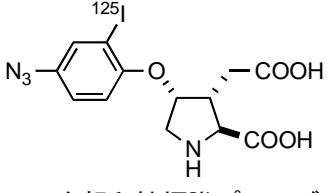


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

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	1-6-9. 疾患対応型高機能分子プローブの創製

概要	<p>ケミカルバイオロジーは化学，医学，生物学，物理学，情報科学などの連携による融合型新学問分野である。化学者が合成した活性物質や様々な機能を付加した分子プローブは生命現象や病態の解明に活用されると共に，疾患の診断・治療薬の開発にも直結する。本分野は今後の生命科学研究の大きな柱となるものであり，その推進はアルツハイマー病やパーキンソン病，神経因性疼痛，癌などの難治性疾患の治療法の確立に大いに貢献するものと期待される。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>アクロメルン酸A (毒キノコの成分) アロディニア誘発作用</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>構造単純化</p>  </div> <div style="text-align: center;">  <p>アロディニア誘発作用 合成が容易</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: center; align-items: center; margin-top: 10px;"> <div style="text-align: center;">  <p>プローブ化</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>光親和性標識プローブ</p> </div> </div>
----	---

現状と最前線	<p>ケミカルバイオロジーは化学的観点から生命現象の解明をめざす新しい学問分野であり，生体分子と特異的に相互作用する低分子化合物を創製し，これをツールとして活用して生体機能を分子レベルで解析する。疾患にかかわる生体分子を標的とする低分子化合物はそれ自身が医薬品となる可能性があり，学問分野のみならず社会的課題の解決にも貢献する波及効果の高い研究領域である。ケミカルバイオロジー研究は化合物を創製することができる化学者と，それを活用する生物学，医学，物理学，情報科学などの各分野の研究者との密な連携によって推進される。ケミカルバイオロジー研究の基軸なる化合物は天然物，合成化合物などのスクリーニングから得られるが，これらをツールとしてより有効に活用するには，高感度検出や分子イメージング解析のためのラジオアイソトープ，蛍光基などの導入，標的タンパク質の標識が可能な反応性基の導入など様々な機能を付加した高機能分子プローブ化が求められ，いずれも化学者による的確な分子設計と効率合成が不可欠である。また，創薬を念頭に，in vivo に適用</p>
--------	---

するため ADMET や血液脳関門透過性を考慮した分子設計を行うことが重要であろう。

このような観点から、筆者らは脳・神経機能の障害や変性による疾患などをターゲットにした独自の分子プローブを創製し、in vitro でのシグナル解析からサルなどを用いた in vivo 分子イメージングによる動態解析、病態イメージングなどに応用する最先端のケミカルバイオロジー研究を展開している。例えば、アロディニアは NSAIDs やオピオイドが効かない難治性の神経疾患であるが、その病態の分子機構を解明するため、筆者らは毒茸の成分でアロディニア誘発活性を示すアクロメリン酸の構造を単純化し、短段階で大量供給が可能な新たな類縁体を創製した。また、アロディニアを抑制する化合物の創製にも成功し、in vivo で鎮痛効果を示すことを実証した。これら化合物を光親和性標識プローブや PET（陽電子放射断層画像撮影法）プローブ化して分子機序の解析を進めるとともに、治療薬としての開発も検討中である。

将来予測と方向性

高齢化社会を迎えた我が国では脳・神経機能の障害や変性による疾患の増加が見込まれ、癌や新型感染症とともに、これら病態の解明とそれに基づく有効な治療薬の開発が急務となっている。低分子化合物を用いたケミカルバイオロジー研究は創薬に直結するものであり、これらの課題を解決する最も有力な研究分野となるだろう。実際、米国ではケミカルバイオロジーはバイオインフォマティクスや構造生物学と共に NIH の将来戦略5本柱の一つとなっている。ケミカルバイオロジー研究を推進するためには化合物ライブラリーおよびハイスループットスクリーニングシステムの充実と、化学、生物学、医学などの異分野の研究者が密接に連携する横断的研究体制を整える必要がある。特に、ケミカルバイオロジーの中核をなすのは化合物を合成できる有機合成化学者であり、多くの天然物化学や合成化学分野の研究者の参画が望まれる。

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

生体微量タンパク質の効率的捕獲・同定を可能にする分子プローブの開発

化合物の活性や物性に影響を与えないコンパクトで発光効率の高い新たな蛍光発色団の開発

アルツハイマー病、パーキンソン病、神経因性疼痛、癌などを標的とする疾患対応型分子プローブの開発、PET プローブ化への継承と分子機構の解明

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

時間・空間的に自在に活性化・不活性化制御が可能な分子プローブの開発

難治性の神経変性疾患の診断・治療薬の開発

神経保護・再生促進薬の開発

キーワード

ケミカルバイオロジー、疾患対応型分子プローブ、神経変性疾患、がん

(執筆者： 鈴木 正昭、古田 享史)