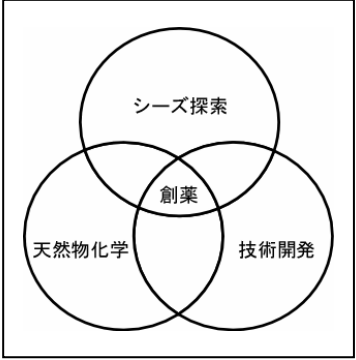


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-8. 医薬品探索と創薬研究
小項目	1-8-2. ケミカルバイオロジー研究

概要	
<p>ポストゲノム創薬時代において、微生物代謝産物、植物成分、海洋無脊椎動物等の天然有機化合物は、化学構造・生理活性の多様性から創薬リード化合物源として果たす役割は大きく、新しい化学的発見、生物学的発見にも大きく貢献しうる。日本の本研究領域は、世界のフロントランナーであり、スクリーニング技術の開発、分析技術の開発、コンピューター科学の発展等の関連研究領域の革新的技術開発をもたらすことも期待される。</p>	
現状と最前線	
<p>人類は有史以来、合成医薬と並んで、天然有機化合物を薬として利用してきた。天然有機化合物の資源を考えると、植物成分、微生物代謝産物、海洋無脊椎動物等、多種多様である。現在、ポストゲノム創薬の時代においても、医薬品のリード化合物の開拓のための天然有機化合物の果たす役割は大きい。なぜならば、天然有機化合物は、その多様な骨格や構造に加えて、切れ味の鋭い生理活性を示すことが多く、新しい化学的発見、生物学的発見にも大きく貢献しうる。我が国は、天然物化学の分野においては、常に世界のフロントランナーであり、これらの強固な地盤は、創薬研究にも活かされている。例えば、微生物代謝産物由来の免疫抑制剤FK506（タクロリムス）、シクロスポリン A、高脂血症治療薬プラバスタチン、抗寄生虫薬エバーメクテンなどは、人類の福祉に貢献してきたのみならず、関連領域科学の発展にも大きく貢献している。</p> <p>新薬創製の成否は、まず目的とする生物活性を示すリード化合物を迅速に見出せるか否かに大きく依存する。そのためのスクリーニング方法として、近年、ハイスループットスクリーニング (HTS) やハイコンテンツスクリーニング (HCS) が重要な戦略の一つとなっている。いずれも高度にシステム化された方法で短期間に多数の化合物を生化学的に評価して、新規なリード化合物を迅速に発見する方法論である。一方で、コンピューター科学の発展に伴い、インシリコ (in silico) ・スクリーニングも台頭しつつある。</p>	

スクリーニングに供する化合物ソースとして天然有機化合物は、合成化合物に量的な面では劣るものの質的な面を考慮すると付加価値は高い。スクリーニングにおけるヒット化合物の合成化学的展開に伴う構造活性相関研究は、薬効に必要なファーマコホアの同定、化合物の力価向上、安定性の向上、リード化合物の最適化等には不可欠である。無論、分子シミュレーションを中心とする計算科学的手法もリード化合物の最適化等に果たす役割は大きい。

また、天然有機化合物の構造解析には、核磁気共鳴、質量分析等の各種機器分析は必須である。特に、微量で複雑な天然有機化合物の構造解析研究には、これら分析機器の感度向上のための技術開発をもたらす。また、微生物代謝産物や植物成分の包括的分析方法の観点からは、目的に応じた LC-MS/MS、LC-NMR 等の測定・分析技術の開発が必須である。さらには、生理活性小分子の標的タンパク質を同定のための効率の良いシステム開発も必須である。一方で、分子シミュレーションの精度向上のための技術開発もコンピューター科学の発展をもたらす。

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
 - ・ 公的天然有機化合物ライブラリーの整備。
 - ・ 微量天然有機化合物の革新的な分析法・構造解析法の確立。
 - ・ 革新的なシーズ探索技術の確立。
 - ・ 薬物設計・薬物最適化のためのコンピューター科学の高精度化。
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
 - ・ ゲノム基盤研究に基づいた全創薬ターゲットタンパク質のバリデーション。
 - ・ ファーマコゲノミクスの高精度化。
 - ・ 細胞内ネットワーク解析技術の高精度化。
 - ・ 生合成遺伝子、代謝変換遺伝子群の包括的利用による化合物創製技術の応用。

キーワード

天然有機化合物, スクリーニング, 創薬, 医薬品資源, 遺伝子工学

(執筆者: 掛谷 秀昭、長田 裕之)