

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	1-10. 生物試験法の開発
小項目	1-10-1. 合成化学者による化合物の簡便スクリーニング法

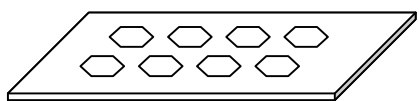
**概要**

有機合成化学者が自前で生物活性試験を行うことができれば、化合物を用いた生命科学研究は飛躍的に進歩する。難度の高い表現型試験に対し、化合物を固定化した小分子チップを用いて行う生体高分子との結合試験は、ラベルフリーセンシングの実現によって簡便に行えるレベルに近づきつつある。

**現状と最前線**

天然物あるいは人工物にかかわらず、生物活性有機化合物の生物機能を利用するアプローチが生命現象を物質の側面から理解するうえで有効であることは広く認められるようになってきている。化学者が有機化合物を中心に生物現象を理解するには、表現型試験 (phenotypic assay) と結合試験 (binding assay) との両方が必要で、両者から得られたデータをもとに解析を進めるのがケミカルジェネティクス的な研究方法である。一般に表現型試験では細胞や動物を用いる。中にはペーパーディスクを用いる抗菌活性試験やELISA法など簡便なものもあるが、ほとんどは特別な施設とまではいかなくとも、それなりの設備と、表現型の変化を観察する眼力が必要である。活性化合物が見出されたあとには、標的分子探索へと進むが、そうなるほどよほどのこだわりでもない限り、筆者のような合成化学者には手も足も出ない。フォワードケミカルジェネティクスによる生命科学研究はこうした理由で合成化学者には難しい。

そうした表現型試験に対して、タンパク質など生体高分子との結合試験はシンプルで、合成化学者にも手が出せそうであるし、活性試験法を新たに開発したい場合にはむしろ合成化学的な知識が必要となることもある（下記②）。合成化学の研究室には実に多様な化合物が多数保管されているはずで、その中から関心ある生体高分子と特異的に相互作用する有機化合物を見出すことができれば、極めてユニークな、有機化合物主導の生命科学研究を展開することが可能になる。こうした技術に必要なのは、①多検体アッセイを可能にするハイスループット法、②有機化合物の固定化方法、③ラベルフリーセンシング法、などであり、これらが可能になれば、④相互作用量の定量、⑤弱い相互作用の検出、⑥阻害活性アッセイ法、などより高度な方向へと進み、最終的にローコストで専門知識不要の簡便活性試験法の開発へと続く。小分子チップと呼ばれることもあるこうした試験法にはいくつか報告例があり、長田ら（理研）や平林ら（産総研）の方法がそれぞれ有名であるが、筆者らの研究室ではラベルフリーセンシングを含め従来の問題点を解決した試験法を開発した。有機合成化学の研究室で簡便に結合試験を行える日は遠くないと思われる。結合試験により見出された生物活性化合物は、表現型解析に詳しい研究者に譲り、最終的に未解明生命現象の理解につなげる（リバースケミカルジェネティクス法）。



小分子チップ



有用な有機化合物の開発

1. ハイスループット・アッセイ
2. 簡便固定化法
3. ラベルフリーセンシング

#### 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
  1. 簡便な有機分子固定化法
  2. 簡便なラベルフリーセンシング法
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
  1. オープンアクセスの生物活性データベース
  2. NPO 化合物スクリーニングセンターの設立

#### キーワード

ケミカルジェネティクス、小分子チップ、ラベルフリーセンシング

（執筆者： 及川 雅人 ）