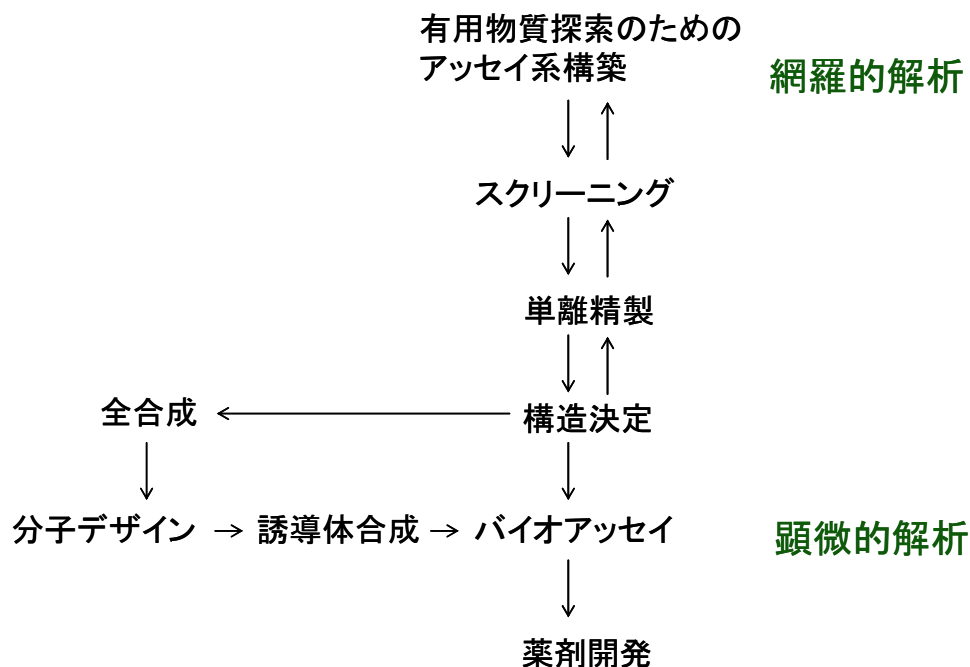


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	2. 生物系天然物化学
中項目	2-7. 医薬品探索と創薬研究
小項目	2-7-3. 抗癌・抗糖尿病物質

概要
<p>私たちは網羅的手法により天然から多くの低分子シグナル伝達阻害物質を探索し、医薬開発と疾患の機構解析に用いてきた。今までに、世界に先駆けて特異的で毒性の低い NF-κB 阻害剤 DHMEQ を創製し、この阻害剤は多くの難治性度の高い癌・白血病、炎症疾患の動物モデルで顕著な抑制効果を示した。一方で、糖尿病の再生医療を目的にして、植物由来のコノフィリンの新規作用を見出し、医薬等への開発が計画されている。</p>
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>・得られた化合物は:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 癌・炎症・糖尿病の機構解析に利用 2) 毒性がなく大量供給できるものは医薬に 3) 国内、国外の研究機関に供給して共同研究 4) 現在、DHMEQは開発中 </div>
現状と最前線
<p>現在までに抗生物質、抗癌剤、酵素阻害物質など多くの有用な生理活性物質が微生物や植物から見い出され、私達も多くの低分子細胞内シグナル伝達阻害剤を探索してきた。低分子シグナル伝達阻害剤の探索は標的を新しくすることで新しいコンセプトで働く薬剤の発見が可能になる。本研究では酵素や転写因子など活性のある高分子化合物やリポ多糖 (LPS) に結合して超分子構造をつくり、活性を調節する低分子を探索して、医薬などへの有用性を追及した。また、探索した低分子化合物を用いて病気の機構を細胞レベルで解析した。これまでの研究で得られたシグナル伝達阻害剤として 1) NF-κB 阻害剤 DHMEQ、2) 膵β細胞の分化を誘導するコノフィリン、3) LPS と結合し、超分子構造をつくって不活化するヘプタデプシンとサーファクチン、4) 白血病のテイルーメイド医療のプロトタイプ ATRA エチルケトン誘導体、5) 固形癌細胞に PML nuclear body とアポトーシスを誘導するチロシンキナーゼ阻害剤 2,5-MeC、6) 最近の成果として新たに NF-κB 阻害作用を発見したレジストマイシン、がある。この中で DHMEQ を用いた研究で骨破壊や癌の進展に新しい機構が解明された。一方、ヘプタデプシンは新規化合物である。</p>

シグナル伝達阻害剤の探索と病態解析・医薬開発への応用



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

多くの疾患に関して分子レベルでの特徴の解析、予後との関係が明らかになってきている。一例をあげると癌や白血病の多くに転写因子 NF- κ B が活性化されていて、この活性化が難治性とよく相関することが明らかになった。また2型糖尿病は炎症疾患といわれるほど、炎症性サイトカインやその上流の NF- κ B が注目されるようになった。そこで私たちは DHMEQ を癌、炎症、糖尿病に医薬として臨床使用が可能にする基礎研究を行う。

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

コノフィリンはその作用機構を明らかにして、応用分野を確立する。それに平行して、臨床現場からの情報による新しい分子標的を選び出し、その阻害物質を探索して、医薬に開発する基礎研究および疾患の機構解析を行い、新しい QOL に即した治療法を確立する。

キーワード

コノフィリン、DHMEQ、 β 細胞、NF- κ B、分子デザイン

(執筆者：梅澤一夫)