

研究区分	教員特別研究推進 国際共同研究・国際交流の推進
------	-------------------------

研究テーマ	協定締結・交流協定締結を目的とした台湾国立清華大学との共同研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	渡辺 賢二
	研究分担者	所属・職名	清華大学・生命工学部・部長・教授	氏名	Hsin-Cheng Chiu
		所属・職名	清華大学・生命工学部・副部長・教授	氏名	Ruey-An Doong
		所属・職名	台湾アカデミア シニカ・助教	氏名	Hsiao-Ching Lin
	発表者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	渡辺 賢二

講演題目	生細胞内における抗がん剤の生物的全合成
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>抗生物質や抗がん剤などの医薬品をはじめ、天然物は人類史の発展に大きく貢献してきた。バイオ医薬品が台頭する現代創薬においても天然物が重要な創薬資源であることには変わらない。微生物や植物は polyketide synthase (PKS) や non-ribosomal peptide synthetase (NRPS) など様々な生合成酵素を駆使して代謝物を改変し、生物活性物質を産み出す。すなわち生合成遺伝子の変異に応じて多種多様な天然物が創出されるため、天然物は構造多様性に富み、強力な生物活性を示すものが多い。また微生物が産生する天然物は培養による大量製造が可能なことも魅力的な要素である。しかしながら、天然物は望まぬ標的に対しても作用する場合があります、副作用等により医薬開発が断念されるケースが山積している。加えて現代の医薬品開発では薬剤候補化合物は細胞への吸収性や体内動態が良いことが好ましいとされており、天然資源から生物活性のある化合物を見出して薬に仕上げるといった従来の開発戦略では、これらの要件を満たす化合物を探し当てることは極めて困難である。そのため、従来型の薬剤開発法に替わる新しい天然物活用法を構築し、副作用等の問題を解決する必要がある。</p> <p>今回我々は、微生物由来の天然物生合成遺伝子をヒトがん培養細胞で機能発現できることを示した。しかしながら、5-<i>epi</i>-demethoxyfumagillol (1) は抗がん活性が低い化合物であり、また細胞内で生合成される 1 は極めて微量であるため、HeLa 細胞の増殖を抑制するに至らなかった。今後、細胞内でより強力な抗がん剤を高効率で生合成できるシステムの構築が必要である。また、がん細胞でのみ遺伝子発現を誘導できるプロモーターの導入や、複数の生合成遺伝子を同時発現させるなどといったことが可能となれば、本法の実用化への道を開くことができる。一方で、本研究ではがんを対象疾患としたが、天然物の特性とアイデア次第で様々な治療戦略を立てることができる。例えば、ゲノム編集技術や組織指向性アデノ随伴ウイルスベクターを用いることで、脳や筋肉など組織選択的に天然物生合成遺伝子を送達でき、神経疾患や心疾患など対象疾患の範囲を拡大することも可能かもしれない。あるいは、植物由来天然物の生合成遺伝子も本研究にコンセプトに適用できるだろう。本法は、特殊な機器・設備を必要とせず、ウイルスベクターも市販されているため、動物細胞用の培養機器・試薬があれば容易に実施可能である。本研究のコンセプトが分野を問わず広く多くの研究者に普及し、実用化に至ることを願う。</p>