

生物系

# 天然物ケミカルバイオロジーと神経再生化合物の創製

大学院薬学研究院・准教授 荒井 緑



研究の背景

人の脳に新たな神経細胞を産み出せる「神経幹細胞」が発見されました。脳梗塞で失われたり脳疾患でダメージを受けた神経細胞を、この神経幹細胞を活性化することで補えると期待されています。ケミカルバイオロジーとは化学で生物現象を理解するアプローチです。私たちは、天然物を基盤として人の神経再生回復力を力強くサポートする医薬のタネを発見すべく研究しています。

研究の成果

臓器移植に使われる免疫抑制剤など重要な医薬品が天然物から多く生まれてきました。私たちは神経幹細胞のニューロンへの分化を活性化する天然物を効率的に発見する方法を創りました(図1-a)。タンパク質を磁石でくっつく磁気ビーズに固定化し、天然物の池から「魚を釣るように」このタンパク質に結合する天然物の情報を得て、高効率に生物活性のある天然物を発見する方法です。ここで言う天然物の池とは、植物や微生物などの天然素材を有機溶媒で抽出したもので多くの天然物が含まれています。この方法を応用して、神経幹細胞の分化を抑制するタンパク質に結合し、その働きを阻害する天然物を効率的に単離しました。この天然物は神経幹細胞のニューロンへの分化を活性化し、ニューロンの神経突起を大きく伸展させました(図1-b)。

また、天然物の骨格を活かした新しい化合物を効率的に数百個合成し、神経再生に関わるヘッジホッグシグナルの阻害剤を見いだしました(図1-c)。

このシグナルは多くの癌で異常亢進しており、新たな癌治療の標的としても注目されています。その他、私たちは天然物から多くのヘッジホッグ阻害剤を見いだしています。

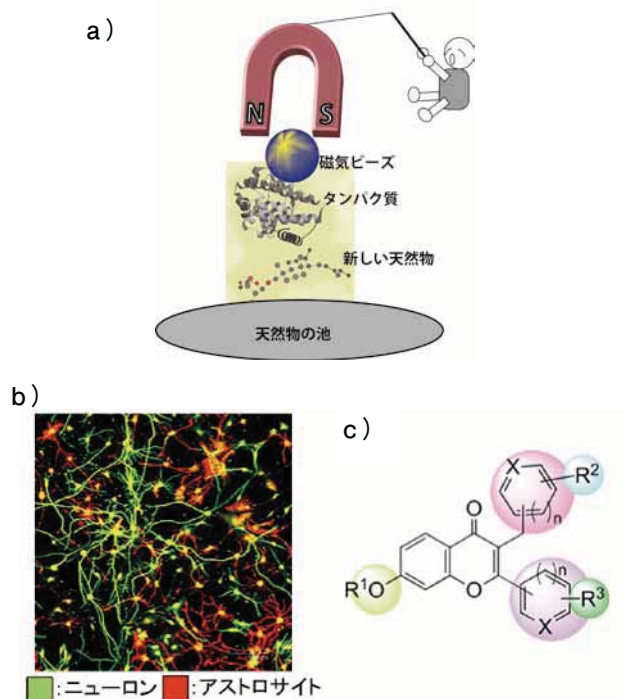


図1 a) 天然物をタンパク質ビーズで探索、b) 神経幹細胞の分化活性化、c) 合成天然物様化合物

今後の展望

私たちは化学合成、タンパク質と細胞のアッセイ系、天然物の単離と多方面から神経再生にアプローチします。大学でしかできない視点での天然物ケミカルバイオロジーは、神経再生医療に必要な化合物と現象を提供できると考えています。

【支援を受けた科研費】

- 平成18-19年度 若手研究(B)「核内情報を制御する分子の創製と新規解析システムによる機能解析」
  - 平成20-22年度 若手研究(A)「脳神経再生医薬を目指した天然物基盤ケミカルバイオロジー研究」
  - 平成23-25年度 基盤研究(B)「天然物を基軸とする脳神経再生のためのケミカルバイオロジー研究」
- 第1回 (2011年度) 内藤記念科学奨励金・若手ステップアップ研究助成

【備考欄】

平成22年度日本薬学会奨励賞、第13回(2011年度)森田科学研究奨励賞. 研究成果の掲載: *Chem. Pharm. Bull.* 2011, 59, 417-426 (Review); *Org. Biomol. Chem.* 2011, 9, 1133-1139; *Org. Biomol. Chem.* 2010, 8, 5285-5293; *Chem. Asian, J.* 2009, 4, 1802-1808; *Chem. Asian J.* 2008, 3, 2056-2064; *ChemBioChem* 2008, 9, 1082-1092等. 本研究は千葉大学大学院薬学研究院活性構造化学研究室(石橋正己教授)で行われたものです.