

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	革新的分子標的薬創製を志向した真の“天然物創薬フロンティア研究”
研究機関・部局・職名	京都大学・薬学研究科・教授
氏名	掛谷 秀昭

【研究目的】

(概要)

がん特異的微小環境および心不全発症機構などを制御標的とした新規天然有機分子の開拓・創製・薬理活性評価を機軸としたオリジナリティーの高い生理活性小分子プローブの開発、ならびにケミカルジェネティック的手法およびケミカルゲノミクス的手法を基盤にした生理活性小分子—結合タンパク質（標的タンパク質）の迅速な解析・同定システムの構築を行い、抗がん剤および心不全治療薬等の革新的分子標的薬創製を志向した基盤研究を目指した。また、発見・創製した化合物群の詳細な薬理活性評価を通じて、新たな分子標的タンパク質・治療標的パスウェイの解析を行うことで、化学・生物学・薬学・医学等の学際複合領域における先導的ケミカルバイオロジー研究を遂行し、ライフ・イノベーションの推進に寄与することを目指した。

(詳細)

本研究課題においては、下記の 3 つの研究課題をそれぞれ有機的に連携させることで、本研究期間内に、抗がん剤および心不全治療薬等のリード化合物となりうる新規天然有機分子の開発・創製・分子標的の同定・薬理活性評価を行い、革新的分子標的創薬を志向した真の“天然物創薬フロンティア研究”を目指した。

研究課題 1. がん特異的微小環境を標的とした新規天然有機分子の開発研究

本研究代表者らが見出した強力な活性を有する新規低酸素応答シグナル阻害剤 KUSC-4608 類（生産菌：放線菌）、新規 TGF- β シグナル阻害剤トリプトペプチン類（生産菌：放線菌）等の化学的解析研究、薬理活性評価研究、結合タンパク質（標的タンパク質）探索・同定研究、遺伝子発現解析研究等を行う。また、細胞膜制御シグナルやがん細胞の代謝シグナル等を標的とした新規天然有機分子の探索研究を行う。

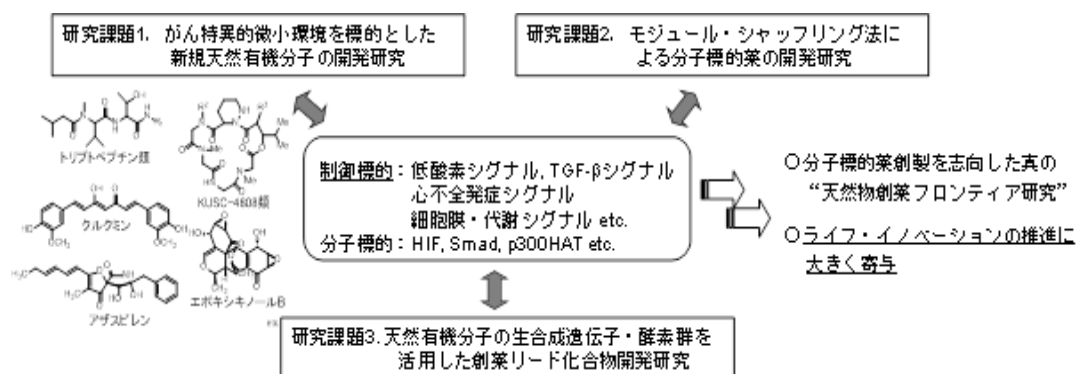
研究課題 2. モジュール・シャッフリング法による分子標的薬の開発研究

生薬・漢方由来のクルクミン等のさまざまな誘導体、類縁化合物（DDS (drug delivery system) 化体を含む）を設計・合成し、心筋細胞の肥大化抑制活性や p300HAT 活性阻害等に必要なるファーマコホアを解析し、新規心不全治療薬の開発基盤研究を行う。また、研究課題 1 におけるトリプトペプチン等についても全合成研究に基づいたモジュール・シャッフリング法を試み、分子標的創薬基盤研究を行う。

さらには、生理活性小分子の結合タンパク質（標的タンパク質）の解析・同定システムに適したモジュールの開発を行う。

研究課題3. 天然有機分子の生合成遺伝子・酵素群を活用した創薬リード化合物開発研究

本研究代表者らが見出した特異的かつ奇抜な化学構造を有する血管新生抑制剤アザスピレン（生産菌：糸状菌）、エポキシキノール B（生産菌：糸状菌）等の生合成機構の解析研究、有用酵素を用いた化学-酵素合成研究を行い、抗がん剤等のリード化合物の効率的創製法の基盤研究を行う。さらには、生合成遺伝子・酵素群の効率的な同定法の確立に向けた分子プローブ開発研究を行う。



研究課題の研究戦略概要

なお、国民との科学・技術対話についても積極的に行うことを目指した。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

本研究課題は、抗がん剤や心不全治療薬等のリード化合物となりうる新規活性天然物の開発・創製・標的同定・薬理活性評価を行い、革新的分子標的創薬を志向するものである。効果的に実施するため、3つの研究課題を設定し、これらを有機的に連携させることで目的達成を目指している。いずれの課題においても当初の研究計画に応じて遂行しており、

研究課題1：トリプトペプチン A の構造活性相関、標的タンパク質の同定。生体膜シグナル制御物質として 8-deoxyheronamide C の発見。

研究課題2：高吸収型クルクミンの開発、5-SOxT プローブ法による標的タンパクの

迅速検出法の開発。

研究課題3：アザスピレン生合成遺伝子クラスターの同定、PTのクローニング・基質特異性、エポキシキノールB生産糸状菌のドラフトゲノム解析、アデニレーションドメインを標的とする分子プローブ L-Phe-AMS-biotinの開発。等の成果が得られている。

各課題はいずれも関連分野に大きく貢献できるものと考えられる。今後は本研究代表者が当初の目標としているように、オリジナルな化合物を作る独創的な天然物創薬研究へと一層展開することを期待する。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

抗がん剤や心不全治療薬等のリードとなりうる新規活性天然物の開発・創製・標的の同定・活性評価を効果的に実施するため、研究課題3種を設定し、これらを有機的に連携させることで目的達成を目指した。いずれの課題においても当初の研究計画に応じて遂行しており、例えば課題1-3について、トリプトペプチンの全合成、8-deoxyhexonamide C等の立体構造の決定、クルクミン誘導体の合成など、活性物質に関する基礎的事項を確定し、さらに、それらの一部については分子プローブの合成、標的タンパク質の同定など、バイオ分野における進展も見ることができる。

それぞれの研究課題について、研究が相互に連結しており、強力な体制ができており、結果として、当初目標は達成されたと判断できる。

基礎的研究に関しては順調であるが、今後創薬を志向するのであれば、応用研究に向けて、解決すべき課題の設定やその戦略を明確にすべきであろう。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

生理活性物質合成、構造決定、活性評価をそれぞれの確に行い、その成果をバイオロジーに繋げる研究であり、一般的にはそれぞれを個々に行う研究は多く見られるが、それらを総合的に行える利点がある。この研究課題を基盤とし、さらに広範囲な分野において共同研究が推進されれば、より大きな成果が望めることと思われる。

以下の成果は、天然物化学、ケミカルバイオロジー、生合成などの基礎研究として先進性が認められ、創薬研究においての優位性も期待できる。

研究課題1：トリプトペプチンAの構造活性相関、標的タンパク質の同定。生体膜シグナル制御物質として8-deoxyheronamide Cの発見。

研究課題2：高吸収型クルクミンの開発、5-S0xT プローブ法による標的タンパクの

迅速検出法の開発。

研究課題3：アザスピレン生合成遺伝子クラスターの同定、PTのクローニング・基質特異性、エポキシキノールB生産糸状菌のドラフトゲノム解析、アデニレーシヨンドメインを標的とする分子プローブ L-Phe-AMS-biotin の開発。

創薬研究におけるブレークスルーと呼べるような特筆すべき成果は今のところ見られないが、今後 5-SOxT プローブ法の汎用性についての知見が得られれば特筆に値することになると思われる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

本研究課題で得られている新規生物活性天然物の発見、合成、生合成、構造活性相関、標的タンパクの同定、又その方法論の開発等の成果は、天然物化学、ケミカルバイオロジー、医薬化学などの分野を横断するもので、それぞれの分野の発展に対する効果は大きいものと考えられる。創薬リード化合物を創製するものとして創薬研究に寄与するであろうことが期待される。

天然物に限らず低分子化合物から新規医薬品を開発する可能性は極めて低いことや、現時点では基礎研究の成果であることから、本研究の成果が具体的な抗がん剤・心不全治療薬の開発に直接寄与することは期待できないとしても、オリジナリティーの高い創薬リード化合物を提供することは創薬研究に一定の貢献をする。抗がん剤開発、心不全予防薬など、いずれも成熟された社会において開発が必須とされるものであり人類のQOL向上に大きく貢献できるものと考えられる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

各研究課題についての取り組みから、いずれの分野においても進捗を見ることができ。従って、マネジメントは適切に活用されているものと判断できる。いずれも均等に力配分が行われているものと見られるが、今後各課題の中からぜひとも大きく発展できる課題が強力に推進されることを期待する。

研究実施体制として、今後予想される薬理活性評価や生合成工学など生物学的アプローチを推進するために研究員・研究技術員を増員する計画は妥当なものである。助成金の使用、指摘事項への対応において特に問題は見られない。

査読雑誌 21 件、会議 69 件、図書 3 件、特許出願 3 件、と順調に成果を公表している。

オープンキャンパス時における中高生との対話の他、内閣府主催科学・技術フェスタにおいて一般国民対象の対話も行っている。今後プレスリリースなど多くの機会を作り、国民とのコンタクトを効果的に持続されることを期待する。