

研究区分	教員特別研究推進 独創・先進的研究
------	-------------------

研究テーマ	トロイの木馬戦略に基づく新モダリティ医薬開発				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部 生薬学分野・講師	氏名	恒松 雄太
	研究分担者	所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部 生薬学分野・講師	氏名	恒松 雄太

講演題目	トロイの木馬戦略に基づく新モダリティ医薬開発
------	------------------------

研究の目的、成果及び今後の展望	<p>本研究ではメチオニンアミノペプチダーゼ II の特異的阻害剤フマギリン類を対象とし、新規赤痢アメーバ治療薬創製を目指した。現在進行中の AMED 採択課題「複雑性創出型化学/生物ハイブリッド合成に基づく赤痢アメーバ治療薬創製」においても上記と類似した研究が進行中であるが、本申請研究は AMED 採択課題とは異なる、補完的アプローチにて研究を実施する。本研究のミソは、赤痢アメーバの生態に関与する有機分子(二次代謝産物)を同定することを通じ、本分子の化学構造情報を赤痢アメーバの選択的生育阻害作用に役立てる点にある。具体的には、赤痢アメーバの生産するシデロフォア分子の探索を行い、その化学構造決定を行う。ここでシデロフォア分子とは、微生物類によって生産される鉄結合性の分子であり、効率的な成長・代謝のため外部環境中から鉄(III)イオンを取り込むために利用される有機分子である。赤痢アメーバ原虫のゲノム中にはシデロフォア分子の推定生合成遺伝子(非リボソーム性ペプチド合成酵素)が認められ、本遺伝子は鉄欠乏条件にて発現が上昇することが知られている。本研究にて得られるシデロフォア分子は赤痢アメーバの成長を促進すると仮定すると、本分子は赤痢アメーバ細胞内に積極的に取り込まれると期待する。そこで、既知の赤痢アメーバ成長阻害剤フマギリンとシデロフォア分子のハイブリッド化合物を創製し、より赤痢アメーバ/ヒト選択性の高い、いわば「トロイの木馬」型の新規抗生物質の開発を行う。</p> <p>(1) 赤痢アメーバの産生するシデロフォア分子の構造決定 赤痢アメーバの産生するシデロフォア分子の探索を行った。まず、赤痢アメーバの培養系を確立した。その後、赤痢アメーバ細胞を培養し、その代謝産物について市販メタボロミクスプログラムにて解析することで、鉄欠乏条件にて特異的に生産される化合物を探索した。一方で、シデロフォア分子の探索試験(CAS試験)を指標に、activity-guidedな目的成分精製を行った。</p> <p>(2) 生合成遺伝子異種発現法によるシデロフォア分子の構造決定 項目(1)が望み通りに進まないことも考え、本項目では生合成遺伝子の異種宿主発現にてシデロフォア分子の構造決定を目指した。EHI_XXXXX(非公表)と同調して発現する遺伝子群のうち、二次代謝反応に関与するものを選別し、これらを上記の異種発現ホストである大腸菌へと導入した。 今後は引き続きシデロフォア分子の探索を進めるとともに、トロイの木馬型分子の創製を目指す。</p>
-----------------	--