

平成17年度採択分

平成19年 3月31日現在

研究課題名(和文)

生理活性物質と標的蛋白質の微視的相互作用解明のための化学構造生物学

研究課題名(英文)

Chemical proteomics to reveal interaction between chemicals and proteins at angstrom level.

研究代表者

長田 裕之 (Osada Hiroyuki)

独立行政法人理化学研究所・長田抗生物質研究室・主任研究員



推薦の観点: 社会・経済の発展の基盤を形成する先見性・創造性に富む研究

研究の概要: 「生命活動は化学反応の集合体である」この自明の理に基づき、有機化学を武器として生命現象を解き明かそうとする化学生物学 (Chemical Biology) が世界のポストゲノム研究の一大潮流となっている。しかし、我が国では大きく立ち遅れているので、日本独自の化学生物学を創成する必要がある。そのために、我が国が伝統的に強みを持つ天然物化学を中心とした有機化学と、最近SPRING-8を中心に急速に進展している構造生物学の両分野を融合した研究手法を確立する。ケミカルバイオロジーの手法に加えて、NMR 解析手法、X 線結晶構造解析手法を駆使することによって複雑多岐な生理活性物質(リガンド)と細胞内標的蛋白質(受容体)との微視的な相互作用の解明を目指す「化学構造生物学研究」を創成する。

理工学 / 複合新領域・生物分子科学 / キーワード: 化学生物学、構造生物学、バイオプローブ、蛋白質、相互作用

1. 研究開始当初の背景

有機化学を武器として生命現象を解明しようとするケミカルバイオロジー研究(化学生物学的研究)、すなわち、化学を基盤とした化学と生物学の学際研究の必要性は世界的に認識されており、1997年にハーバード大学内に Institute of Chemistry and Chemical Biology が設立された。これを契機として、米国では続々と化学系学部が再編が行われ、ケミカルバイオロジー研究が活発に行われている。それに比較して、我が国におけるケミカルバイオロジー研究は現時点では非常に層が薄く遅れている感は否めない。我々は、日本が伝統的に強みを持つ天然物化学を中心とした有機化学と分子生物学を融合させたケミカルバイオロジー研究を推進していた。

2. 研究の目的

動的な生命活動を理解するためには、低分子化合物(リガンド)と蛋白質(受容体)との微視的な相互作用を解析することが必須である。本研究では、生理活性低分子とその標的蛋白質に焦点を絞り、「化学構造生物学研究」の研究領域を創成して、医薬開発ならびに社会経済の発展に資することを目標とする。

3. 研究の方法

本申請課題では、以下の研究を実施する。

1) リガンドと受容体の相互作用解明のための検出技術の開発を行い、構造活性相関を迅速に解明する手法を開拓する。2) X線結晶構造解析とNMR解析を融合した構造生物学的手法により、リガンドと受容体の微視的相互作用を解析する。3) リガンドの官能基置換と受容体のアミノ酸置換を論理的に行い、上記相互作用を実証する。

4. これまでの成果

これまでに受容体-リガンド間の微視的相互作用の迅速な解析に向けた低分子マイクロアレイ構築に成功しており、様々な蛋白質に対する化合物の相互作用解析が可能となっている。今回、蛋白質-低分子化合物の微視的相互作用解析のモデル蛋白質として CytC1 を用い、共結晶解析に成功した。さらに、蛋白質と標的分子との相互作用の実証むけた研究を展開しており、これまでに lejimalide 等の化合物の分子標的測定に成功している。

5. 今後の計画

「化学構造生物学研究」の創成にむけて、低分子マイクロアレイを用いた様々な蛋白質相互作用の解析・共結晶構造解析・リガンド-蛋白質相互作用の実証研究を展開する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)
(研究代表者は太字、研究分担者には下線)

- J.-T. Woo, M. Kawatani, M. Kato, T. Shinki, T. Yonezawa, N. Kanoh, H. Nakagawa, M. Takami, K.H. Lee, P.H. Stern, K. Nagai, **H. Osada**. Reveromycin A, an agent for osteoporosis, inhibits bone resorption by inducing apoptosis specifically in osteoclasts. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*. 103, 4729-4734 (2006).
- A. Matsuyama, R. Arai, Y. Yashiroda, A. Shirai, A. Kamata, S. Sekido, Y. Kobayashi, A. Hashimoto, M. Hamamoto, Y. Hiraoka, S. Horinouchi, and M. Yoshida, ORFeome cloning and global analysis of protein localization in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Nature Biotechnology*, 24 (7): 841-847 (2006)
- V. Temkin, Q. Huang, H. Liu, **H. Osada**, R.M. Pope. Inhibition of ADP/ATP exchange in receptor-interacting protein-mediated necrosis. *Mol. Cell Biol.* 26, 2215-2225 (2006).
- K. Machida, Y. Ohta, **H. Osada**. Suppression of apoptosis by cyclophilin d via stabilization of hexokinase ii mitochondrial binding in cancer cells. *J. Biol. Chem.* 281, 14314-14320 (2006).
- N. Kanoh, M. Kyo, K. Inamori, A. Ando, A. Asami, A. Nakao, **H. Osada**. SPR imaging measurement of photo-cross-linked small molecule microarrays on gold. *Annal. Chem.* 78, 2226-2230 (2006).
- N. Watanabe, Y. Nishihara, T. Yamaguchi, A. Koito, H. Miyoshi, H. Kakeya, **H. Osada**. Fumagillin suppresses HIV-1 infection of macrophages through the inhibition of VPR activity. *FEBS Lett.* 580, 2598-2602 (2006).
- S. Uchimura Y. Oguchi, M. Katsuki, T. Usui, **H. Osada**, J. Nikawa, S. Ishiwata, E. Muto. Identification of a strong binding site for kinesin on the microtubule using mutant analysis of tubulin. *EMBO J.* 25, 5932-5941 (2006).
- Kazami S, Muroi M, Kawatani M, Kubota T, Usui T, Kobayashi J, and **Osada H**. Iejimalides shows anti-osteoclast activity via V-ATPase inhibition. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 70, 1364-1370 (2006). 2006年度論文賞受賞
- Usui T, Nagumo Y, Watanabe A, Kubata T, Komatsu K, Kobayashi J, and **Osada H**. Brasilicardin A, a natural immunosuppressant, targets amino acid transport system L. *Chem. Biol.* 13, 1153-1160 (2006).
- H. Sugimoto, S. Oda, T. Otsuki, T. Hino, T. Yoshida, Y. Shiro: "Crystal Structure of Human Indoleamine 2,3-dioxygenase: Insight into the Catalytic Mechanism of O₂ Incorporation by a Heme-containing Dioxygenase" *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 2611-2616 (2006)
- Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, Highly Diastereo- and Enantioselective Direct Aldol Reaction in Water, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 958-961 (2006).
- J. Yamaguchi, M. Toyoshima, M. Shoji, H. Kakeya, **H. Osada**, Y. Hayashi, Concise, Enantio- and Diastereo-selective Total Syntheses of Fumagillol, RK-805, FR65814, Ovalicin and 5-Demethylvalicin, using the Proline-Mediated, Catalytic, Asymmetric α -Aminoxylation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 789-793 (2006).
- I. Shiina, T. Uchimarui, M. Shoji, H. Kakeya, **H. Osada**, Y. Hayashi, Computational Study on the Reaction Mechanism of the Key Thermal [4+4] Cycloaddition Reaction in the Biosynthesis of Epoxytwinol A, *Org. Lett.*, 8, 1041-1044 (2006).
- Y. Hayashi, M. Matsuzawa, J. Yamaguchi, S. Yonehara, Y. Matsumoto, M. Shoji, D. Hashizume, H. Koshino, Large Non-Linear Effect Observed in the Enantiomeric Excess of Proline in Solution and That in the Solid State, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 4593-4597 (2006).
- Y. Hayashi, S. Aratake, T. Okano, J. Takahashi, T. Sumiya, M. Shoji, Combined Proline-Surfactant Organocatalyst for the Highly Diastereo- and Enantioselective Aqueous Direct Cross-Aldol Reaction of Aldehydes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 5527-5529 (2006).
- M. Matsuzawa, H. Kakeya, J. Yamaguchi, M. Shoji, R. Onose, **H. Osada**, Y. Hayashi, Enantio- and diastereoselective total synthesis of (+)-panepophenanthrin, an ubiquitin-activating enzyme inhibitor, and biological properties of its new derivatives, *Chem. Asian Journal*, 1, 845-851 (2006).
- H. Gotoh, R. Masui, H. Ogino, M. Shoji, Y. Hayashi, Enantioselective Ene Reaction of Cyclopentadiene and α,β -Enals Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 6853-6856 (2006).
- Y. Hayashi, "In Water" or "In the Presence of Water"?, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 45, 8103-8104 (2006).
- K. Kuroda, N. Kaneko, Y. Hayashi, T. Mukaiyama, Preparation of *tert*-Alkyl Azides from Tertiary Alcohols by Way of Benzoquinone-mediated Oxidation-Reduction Condensation, *Chem. Lett.*, 35, 1432-1433 (2006).

ホームページ、受賞等

<http://www.antibiotics.riken.go.jp/>

掛谷秀昭:住木梅澤記念賞(2007年10月)