

二国間交流事業 共同研究報告書

令和4年4月26日

独立行政法人日本学術振興会理事長 殿

[代表者所属機関・部局]
横浜市立大学 生命医科学研究科
[職・氏名]
教授・有田 恭平
[課題番号]
JPJSBP1 20192913

1. 事業名 相手国: フランス (振興会対応機関: CNRS) との共同研究

2. 研究課題名

(和文) 立体構造に基づいた UHRF1 阻害剤の開発

(英文) Structural basis for development of inhibitor for UHRF1.

3. 共同研究全実施期間 2019年4月1日 ~ 2022年3月31日 (3年0ヶ月)

4. 相手国代表者(所属機関・職・氏名【全て英文】)

Centre national de la recherche scientifique,
senior group leader, Pierre - Antoine Defossez

5. 委託費総額(返還額を除く)

本事業により執行した委託費総額		4,257,450 円
内訳	1年度目執行経費	1,982,200 円
	2年度目執行経費	2,275,250 円
	3年度目執行経費	円

6. 共同研究全実施期間を通じた参加者数(代表者を含む)

日本側参加者等	8名
相手国側参加者等	4名

* 参加者リスト(様式 B1(1))に表示される合計数を転記してください(途中で不参加となった方も含め、全ての期間で参加した通算の参加者数となります)。

7. 派遣・受入実績

	派遣		受入
	相手国	第三国	
1年度目	2	2	1(0)
2年度目	0	0	0(0)
3年度目	0	0	0(0)
4年度目	0	0	0(0)

* 派遣・受入実績(様式 B1(3))に表示される合計数を転記してください。

派遣: 本委託費を使用した日本側参加者等の相手国及び相手国以外への渡航実績(延べ人数)。

受入: 相手国側参加者等の来日実績(延べ人数)。カッコ内は本委託費で滞在費等を負担した内数。

8. 研究交流実績の概要・成果等

(1)研究交流実績概要(全期間を通じた研究交流の目的・研究交流計画の実施状況等)

申請者はフランス側 Defossez 氏と 2016 年から共同研究を開始した。これまでに、DNA 維持メチル化必須因子である UHRF1 が複製因子 LIG1 によって複製サイトに呼び込まれることを細胞生物学的な観点から明らかにした (Ferry et al., Mol Cell 2017)。それに引き続いて、UHRF1 と LIG1 の相互作用様式を構造生物学的な観点から明らかにした(Kori et al., Structure 2019)。本研究交流事業では、これまでに研究成果を発展させ立体構造情報に基づいた UHRF1 と LIG1 の結合を阻害する化合物の探索を目指した。分子動力学シミュレーションを組み込んだ in silico スクリーニングによって、約 20 万個の化合物ライブラリーから UHRF1 に結合する候補化合物を選別した。その後生化学的な実験によって、候補化合物の中から UHRF1 に結合する 2 個の化合物を同定した。さらに、その結合を等温滴定型カロリメトリーにより定量的に評価し $K_d=19.5 \mu\text{M}$ で結合することを明らかにした。この UHRF1 と化合物の相互作用様式を X 線結晶構造解析で解明し、化合物が UHRF1 の狙ったポケットに結合することを解明した。この化合物が UHRF1 と LIG1 の結合を阻害するかどうかを、物理化学的な手法、アフリカツメガエル卵抽出液を用いた無細胞系実験で評価した。Defossez 氏は、哺乳類細胞を用いて UHRF1 と LIG1 結合の阻害を評価したが、残念ながら現時点では化合物の UHRF1 への結合親和性が低いため阻害効果を確認できなかった。これらの研究成果を Bioorganic & Medicinal Chemistry 誌で発表した(Kori et al., BMC 2021)。

(2)学術的価値(本研究交流により得られた新たな知見や概念の展開等、学術的成果)

本研究交流事業では、UHRF1 に結合する化合物の同定に成功した。DNA メチル化は遺伝子発現の制御を通して細胞機能を維持する重要なエピジェネティックマークである。DNA メチル化の破綻は様々ながん細胞で見られる。UHRF1 は様々ながん細胞で過剰発現していることが報告されており、がんの薬剤開発の標的分子として注目されている。しかし、これまでに UHRF1 の機能を阻害する有用な化合物は報告されていないのが現状である。本研究では計算科学、構造生物学、生化学を組み合わせた融合研究で、UHRF1 に結合して LIG1 との相互作用を阻害する化合物を同定した。従って本研究成果は、がんの薬剤開発に向けたリード化合物として有用であり、今後の応用研究に貢献するものである。

(3)相手国との交流(両国の研究者が協力して学術交流することによって得られた成果)

DNA 維持メチル化の研究を日本側が構造生物学、フランス側が細胞生物学的な観点で進めている。国内で異なる手法を持つ研究者が共同研究を開始することはよくあるが、本事業を通してフランスの一流の研究者と交流を持ち、共同研究体制を構築でき、今後も継続して共同研究が行える基盤ができた。申請者と Defossez 氏が異なる研究技術、視点を持つことから、本申請研究を多角的な観点から進行することができた。特に新型コロナウイルス感染拡大前の 1 年目は両国を行き来し、お互いの研究施設・研究人員を理解することができ、初期の研究を円滑に進められた。

(4)社会的貢献(社会の基盤となる文化の継承と発展、社会生活の質の改善、現代的諸問題の克服と解決に資する等の社会的貢献はどのようにあったか)

がんは高い死亡原因として知られており、世界規模でその治療薬の開発が望まれている。本研究ではがん細胞で過剰発現している UHRF1 の機能を阻害する化合物の同定に成功した。現時点では、薬効効果を望めるほど阻害活性は強くない。しかし、この化合物を出発点として構造展開していくことで、より高活性な UHRF1 阻害剤の開発につながると考えられる。将来的には、人々の健康への貢献ができる研究成果である。

(5)若手研究者養成への貢献(若手研究者養成への取り組み、成果)

本事業を通して、新型コロナウイルス感染拡大前に 1 名の大学院生を海外国際学会(2019 年 8 月国際結晶学会 ウィーン大学)の参加とフランス側への派遣ができた。この派遣を通して、フランス側の研究者の前で研究紹介とディスカッションを行い、学生の国際性の向上に大きく貢献できた。また、Defossez 氏が来日の際にも研究交流を行い、英語でのディスカッションを通して本事業参加の大学院生の国際性の向上に貢献できた。

(6)将来発展可能性(本研究交流事業を実施したことにより、今後どのような発展の可能性が認められるか)

本交流事業では、UHRF1 を標的にした機能阻害化合物の同定に成功した。また高分解能 X 線結晶構造解析で UHRF1 と化合物の詳細な相互作用様式を解明できたので、立体構造情報に基づいた構造展開が可能である。すでに、AI を用いて化合物の構造展開を開始しており、in silico で有用な化合物が提示できれば、medicinal chemistry の研究者によって化合物を合成し、生化学・構造生物学的研究でその化合物の評価を行う。さらに、フランス側は哺乳類細胞を用いた化合物の評価ができるので、今後も継続的に共同研究を行う予定である。

(7)その他(上記(2)～(6)以外に得られた成果があれば記述してください)

例:大学間協定の締結、他事業への展開、受賞、産業財産権の出願・取得など

査読付き論文

Kori S*, Shibahashi Y*, Ekimoto T*, Nishiyama A, Yoshimi S, Yamaguchi K, Nagatoishi S, Ohta M, Tsumoto K, Nakanishi M, Defossez PA, Ikeguchi M, Arita K. Structure-based screening combined with computational and biochemical analyses identified the inhibitor targeting the binding of DNA Ligase 1 to UHRF1. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 52 116500-116500, 2021

受賞

第 49 回構造活性相関シンポジウム、オンライン開催、2021 年 11 月 18 日 優秀発表賞(口頭) 受賞

郡聡実、柴橋佑希、浴本亨、西山敦哉、吉見早恵、長門石暁、大田雅照、津本浩平、中西真、池口満徳、有田恭平「DNA メチル化制御薬の開発:維持メチル化因子 UHRF1 の機能阻害剤のリード化合物の同定」