



シーズ名

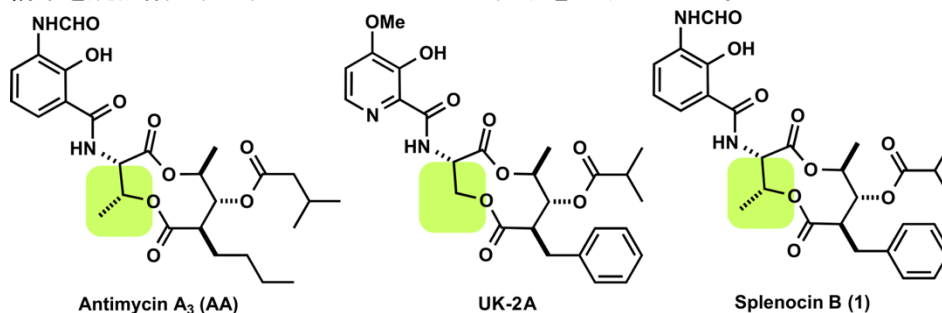
微生物が産生する特異な生物活性を有する化合物の探索・構造決定・全合成・機能解析

氏名・所属・役職

臼杵 克之助・理学研究科物質分子系専攻・准教授

<概要>

UK-2Aは本学杉本キャンパスで採取された土壌中から得られた放線菌が産生する微生物由来天然有機化合物です。最近、*Streptomyces* 属菌の代謝産物からマウス脾細胞を用いた Th2 サイトカイン産生抑制活性を指標として単離・構造決定されたスプレノシン B (1) は、これまでに私たちが構造活性相関研究を行ってきた UK-2A と antimycin A₃b (AA)の構造を併せ持つものです (UK-2A の β,γ-ジヒドロキシカルボン酸とアシル側鎖、および AA の L-トレオニン残基と N-ホルミルアミノサリチル酸)。Th2 サイトカイン産生抑制薬はアレルギー性炎症を抑制し、喘息症状などのアレルギー症状の軽減に有用なことから、エトキシビニルエステルを経由する 9 員環ジラクトン構築を鍵段階とする、スプレノシン B の全合成を達成しました。



ヒト血清アルブミンにより活性化させたラット好塩基球性白血病細胞 RBL-2H3 にサンプルを添加し、反応後の細胞より抽出した全 RNA についてリアルタイム PCR で mRNA 発現を定量することで、Th2 サイトカイン産生抑制活性の評価を行い、あわせて RBL-2H3 細胞に対する細胞毒性も評価しました。細胞毒性が低く、Th2 サイトカイン産生抑制活性を有しているのは UK-2A でした。さらに、UK-2A のピコリン酸部位を N-ホルミルアミノサリチル酸へと置換した誘導体が、よく強力な Th2 サイトカイン産生抑制活性を示すことを明らかにしました。現在、その作用機序を明らかにすべく研究を進めています。

<アピールポイント>

天然資源を系統的かつ組織的に探索し、生命現象を解明するためのツールとして活用していくうえで、植物(とくに熱帯産や高地)や微生物が生産する低分子有機化合物の構造とそれらの生物活性の多様性は魅力的です。活性発現に必須な化学構造を描出できれば、化学構造と薬理作用を基盤とした新薬創製へとつながり、医農薬の開発などの分野への波及効果は大きいと期待されます。新規抗アレルギー薬や抗がん剤の創出につながる新規創薬シーズを提供したいと考えています。

<利用・用途・応用分野>

医農薬開発・抗アレルギー剤

<関連する知的財産権>

アレルギー抑制剤、抗アレルギー性医薬組成物、及び Th2 サイトカイン阻害剤 (JP 2017-19757 A 2017.1.26)

<関連するURL>

<他分野に求めるニーズ>

キーワード

創薬シーズ、構造解析、構造活性相関、生物活性天然有機化合物、サイトカイン