



Nagoya University
Graduate School of Bioagricultural Sciences
School of Agricultural Sciences

2025.1.7
東海バイオコミュニティ
第1回情報交換会（オンライン）

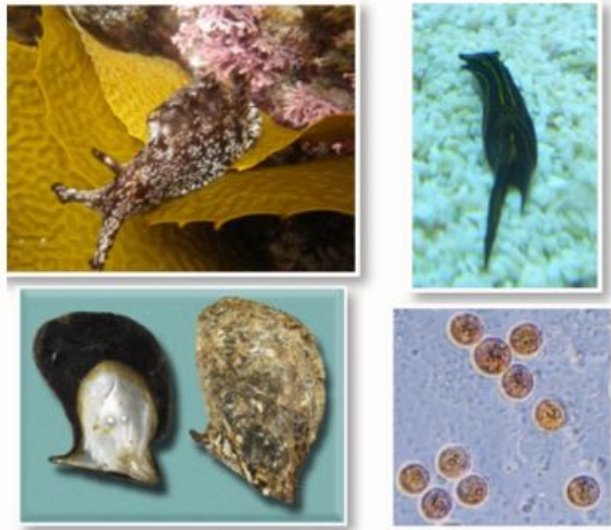
未知の生物活性物質を探る

名古屋大学 大学院生命農学研究科

北 将 樹

自然界から有用な物質を探索する

海の生き物から新しい
農薬・医薬のタネを発見する！

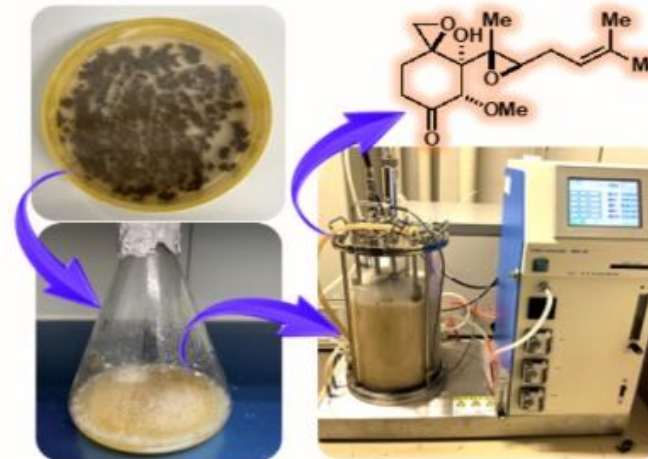


海洋生物はユニークな構造や、強力な活性を示す物質の宝庫です。私たちのグループでは有機化学と生命科学の研究を融合して、二枚貝に含まれる食中毒原因物質や、軟体動物由来の抗がん作用物質、カイメン動物由来の抗炎症性物質など、農薬や医薬のタネとなる新規化合物を発見しており、その作用メカニズムの解明に取り組んでいます。

・天然物ケミカルバイオロジー研究室

魅力的な生体機能分子を創出する

遺伝子改変した"パワーアップ微生物"
による新薬創製研究



20世紀において人類に最も幸福をもたらした発明って何でしょう？その一つが、抗生物質の開発と言われています。抗菌薬ペニシリンが青カビから発見された例のように、微生物が作り出す有機化合物「天然物」は医薬資源として注目されています。我々は「ゲノム・遺伝子改変技術」をもとに、微生物の潜在的な天然物生合成能力を高めたり、代謝経路を改変して新規分子を開発する方法を用いて医薬品開発を行っています。

・天然物ケミカルバイオロジー研究室

農学部
応用生命科学科
HPより抜粋

天然物化学とは



MAP

特集を読むために

化合物の探索から医薬品開発まで: 三つの流れ

1 探索



細菌から哺乳類まで、生物は生命機能の維持にかかわるものはもちろん、外敵から身を守るためやコミュニケーションのために驚くべき機能をもった化学物質を利用している。これらを探索する試みがさまざま行われている。

2 分析・合成

- p.34 立体の決定
- p.36 核磁気共鳴 (NMR)
- p.38 ゲノム情報の利用
- p.40 全合成研究

天然物の存在があつてこそ、化学構造の解析技術や、全合成のための反応開発が発展したといえる。その最新技術の動向を見てみよう。



遺伝資源は誰のもの?

法律

p.33

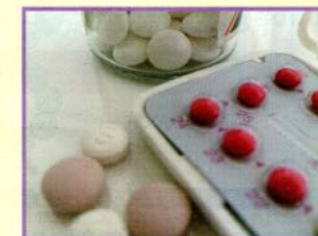
ライブラリー

多様な化合物を含むライブラリーから目的に合う活性をもった化合物を選び出す体制が整いつつある。

3 医薬品開発

- p.42 アカデミア
- p.44 企業

天然物をもとに化学構造を最適化し、強力な活性を探索する研究が官民で進んでいる。



不思議な生物現象を化学で解明する

「進化」の観点から興味深い現象



ミミズを麻痺させて
捕まえるトガリネズミ

- ・ 毒をもつ哺乳類はトガリネズミの仲間とカモノハシのみ
- ・ 痛みや鎮痛, 麻痺作用に関わる神経毒

「共生」の観点から興味深い現象



共生藻を持つタコクラゲ
白化現象を実験室で再現

- ・ サンゴなど多くの海洋生物が, 光合成を行う微細藻類と共生関係にある
- ・ 共生現象の理解 → 海洋環境の維持・改善

生物活性鍵物質の化学的研究

微量物質の最先端構造解析

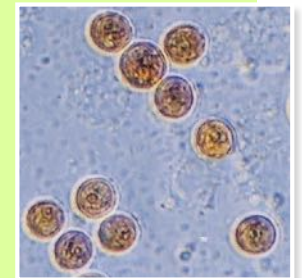
精密有機合成と分析技術

分子プローブを用いた
ケミカルバイオロジー研究

異分野融合型研究アプローチ
(細胞生物学, 遺伝学, 薬理学など)



重要な生物現象
稀少, 不安定, 複合的



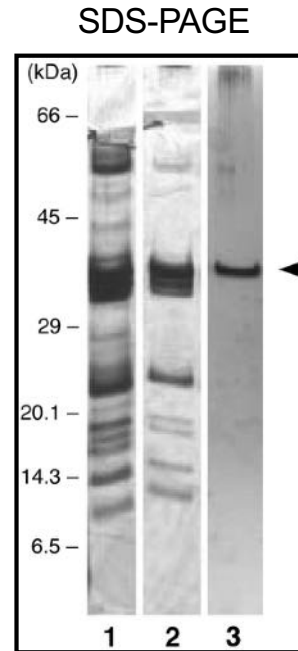
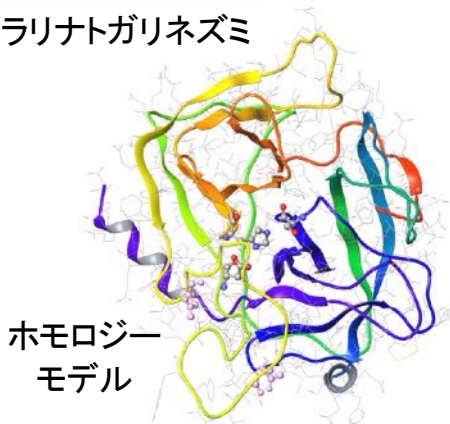
- 1) 斬新な構造や機能を持つ有用な新物質（鍵物質）の発見
- 2) 鍵物質の標的生体分子の同定
- 3) 鍵物質の作用メカニズムの解明

哺乳動物由来の麻痺性神経毒の機能解明

ブラリナトガリネズミ由来の致死性プロテアーゼ



ブラリナトガリネズミ



ブラリナトキシン

- 哺乳類由来で初の致死毒の発見
- 253 アミノ酸残基の糖タンパク質
- カリクレイン類似のプロテアーゼ
- マウス急性毒性（麻痺、痙攣作用）

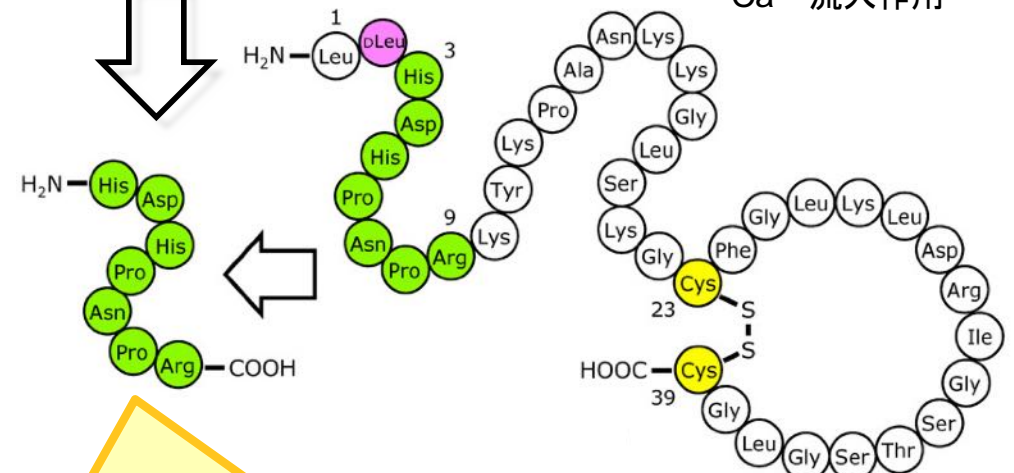
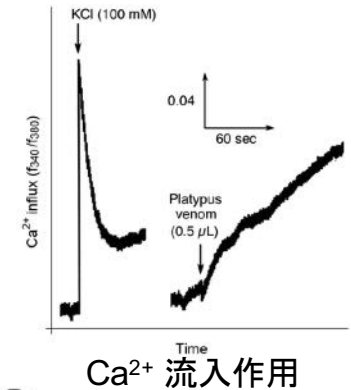
カモノハシ由来の神経毒ペプチド



カモノハシ



蹴爪(ケヅメ) 毒分泌器官



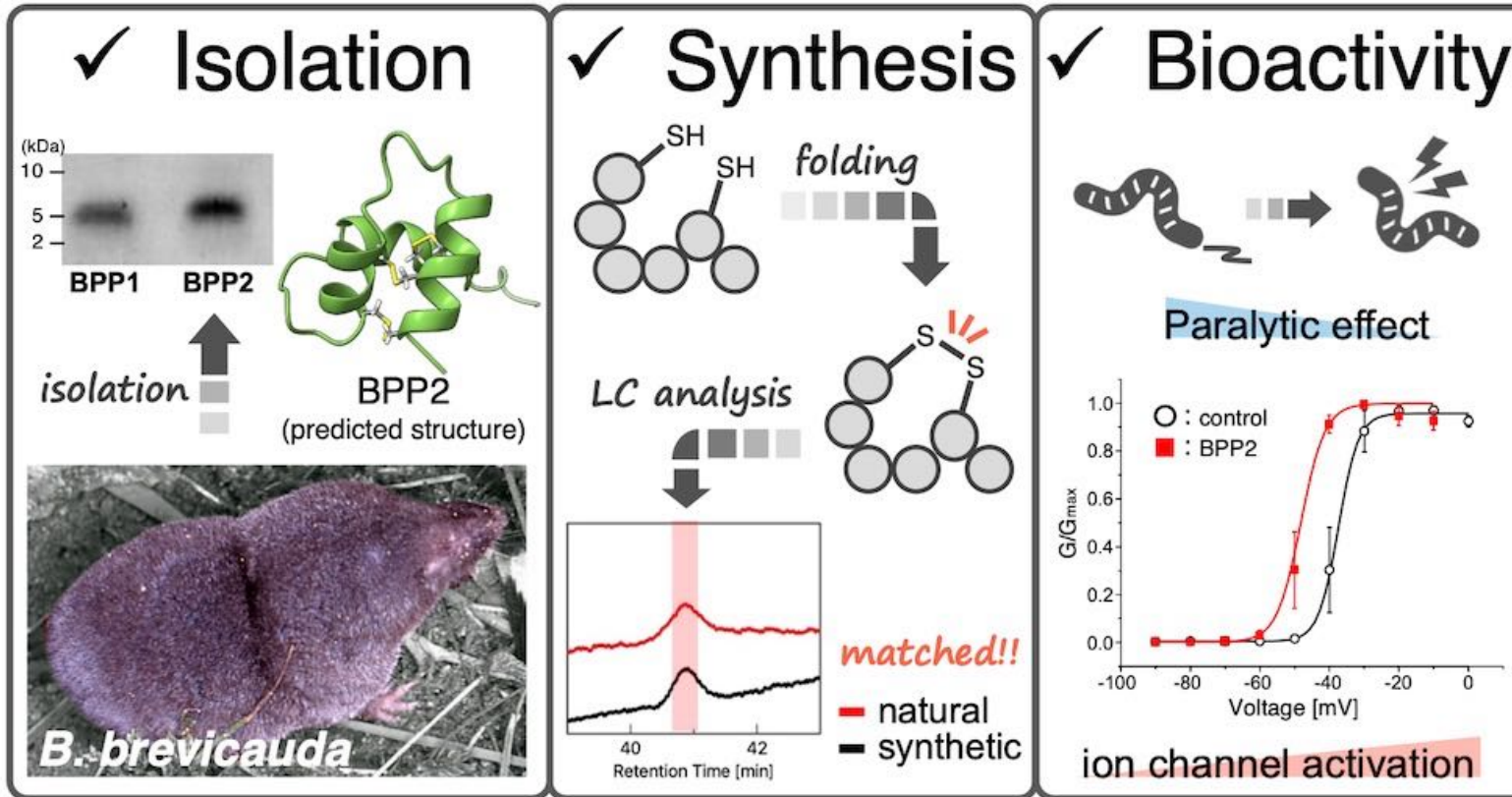
CNP 断片ヘプタペプチド

- マウス痙攣作用, 炎症惹起作用
- グルタミン酸受容体, ヒスタミン受容体などとの高い親和性
- 毒のうカリクレインの関与が示唆

C型ナトリウム利尿ペプチド

PNAS (2004)
JACS (2009)
Pure Appl Chem (2012)

麻痺性神経毒ペプチド BPP 類の発見



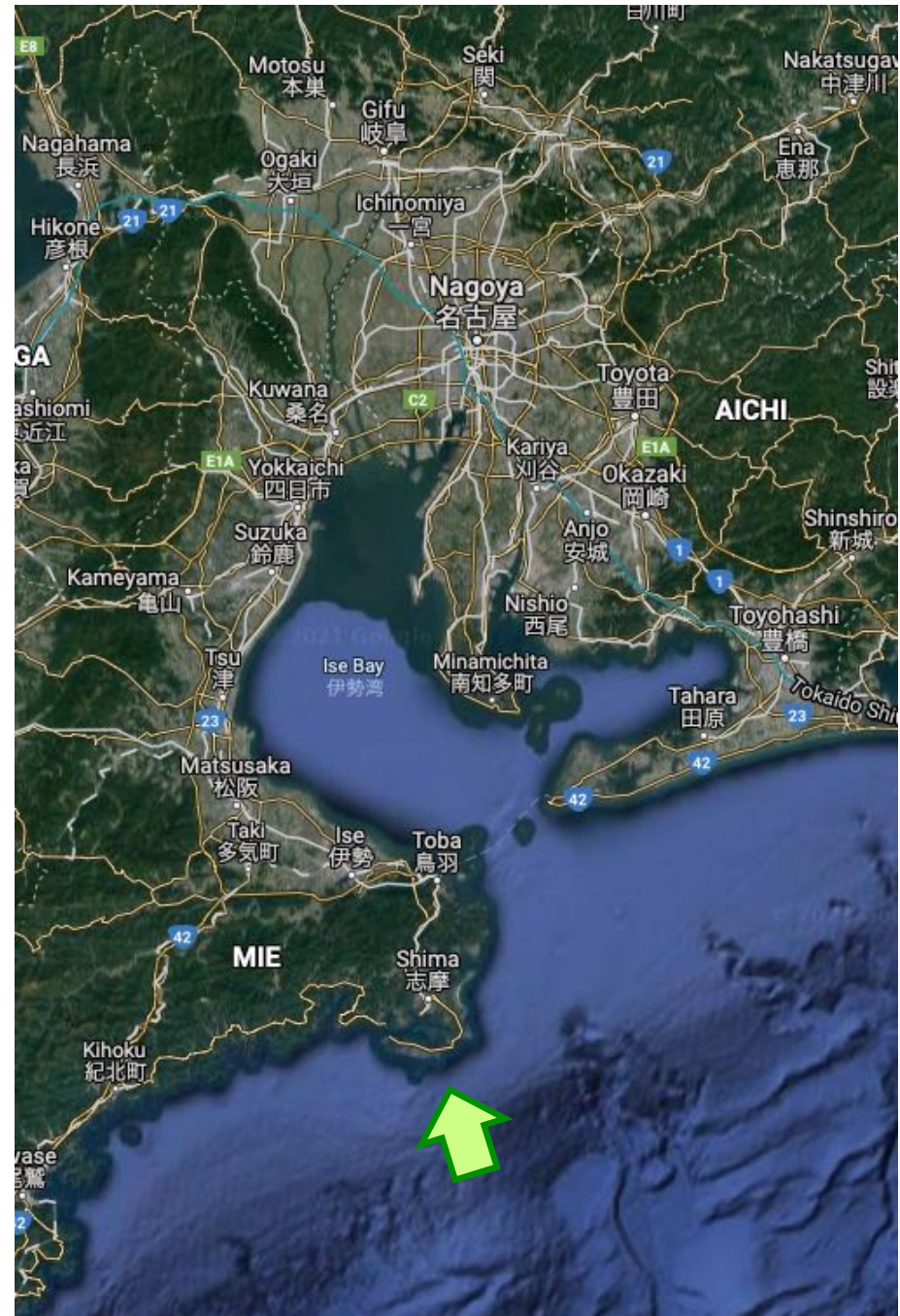
モグラの唾液に含まれる麻痺性神経毒ペプチド

高い類似性

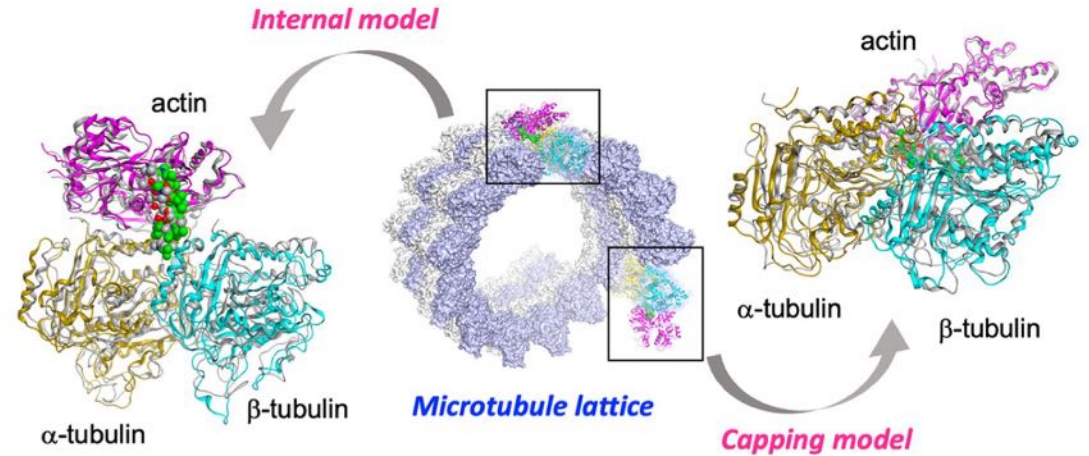
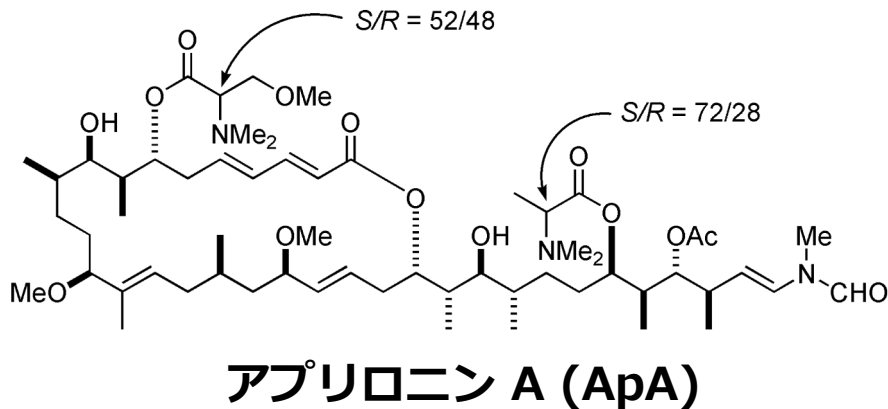
哺乳類の脳に普遍的な機能未知のペプチド

	1	10	20	30	40	50
BPP1	DC ¹ SQDC ² AAC ³ S-ILARPAELNTETC ⁴ ILEC ⁵ EGKLSSLNTWAGIC ⁶ KEFLHPS					
BPP2	DC ¹ SQDC ² AAC ³ S-ILARPAELNTETC ⁴ ILEC ⁵ EGKLSSLNTWAGIC ⁶ KEFLHPSKVDLP					

伊勢志摩のアメフラシは特に毒性が強い



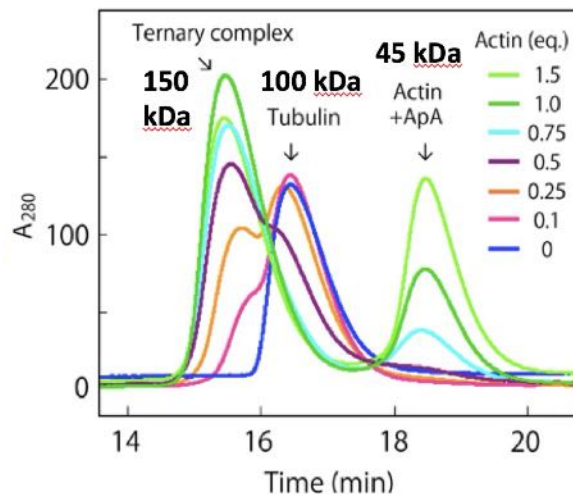
海洋天然物アプリロニンA



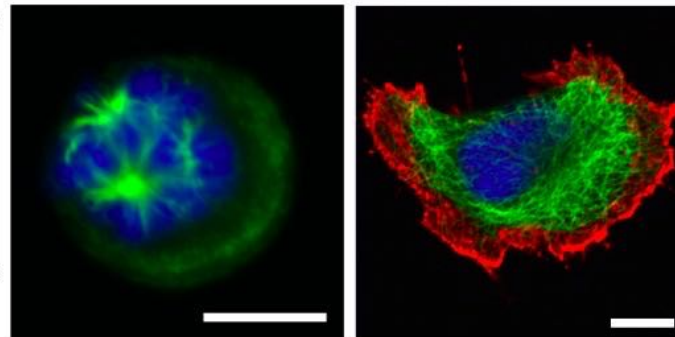
- ケミカルプローブの開発と第2標的タンパク質の同定
- 2つの細胞骨格タンパク質間の相互作用 (PPI) を誘導する初めての有機小分子

新たな抗腫瘍活性
メカニズムを発見！！

Gel-permeation HPLC



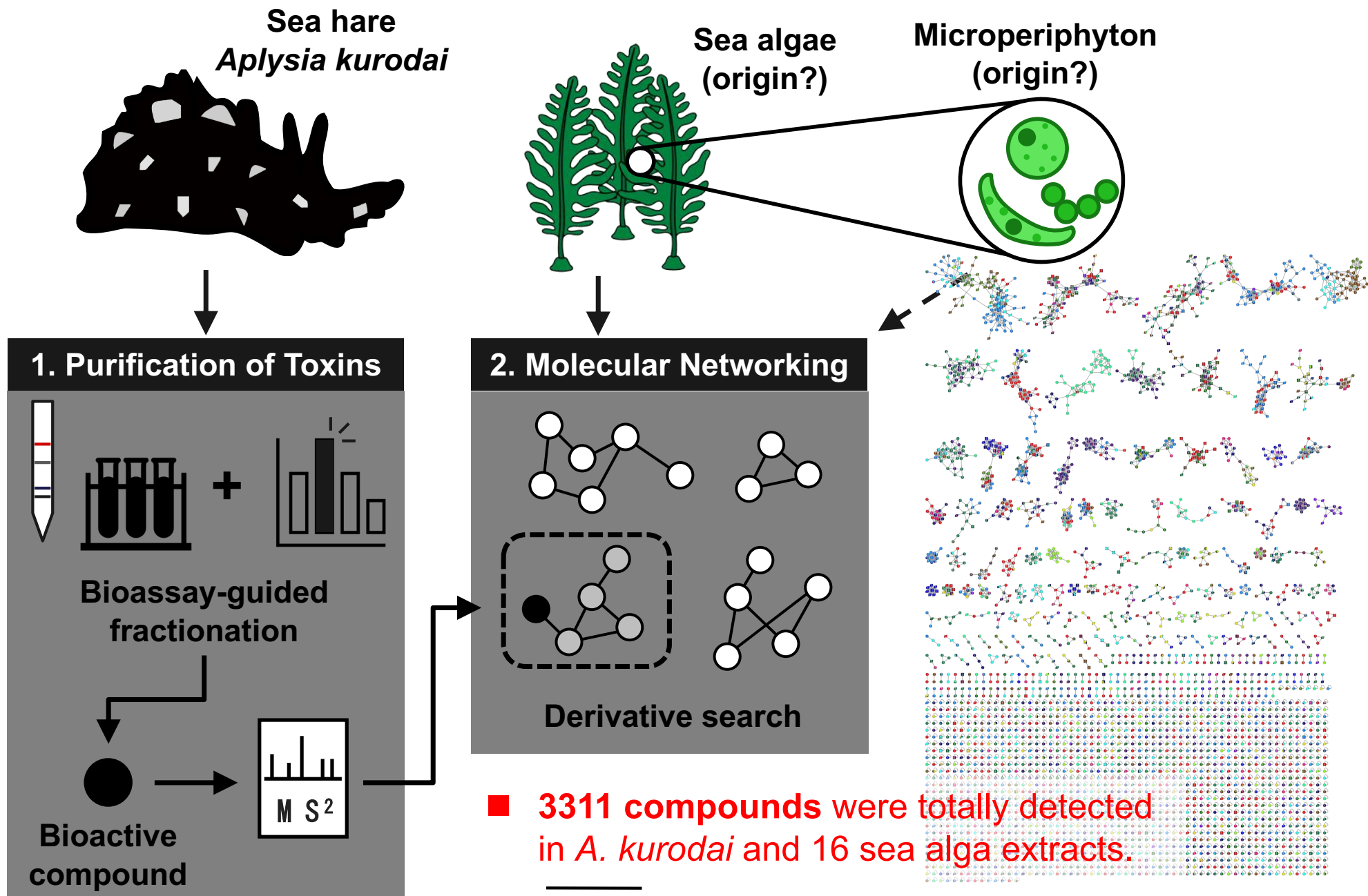
分裂期 (M期) 間期



100 pM で紡錘体の形成を阻害

ACIE (2011)
JACS (2012)
JACS (2013)
Nat Prod Rep (2015)
Sci Rep (2015)
OBC (2016)
Bioorg Med Chem (2017)
ACS Omega (2019)
ChemComm (2021)
BCSJ (2023)
ChemComm (2024)

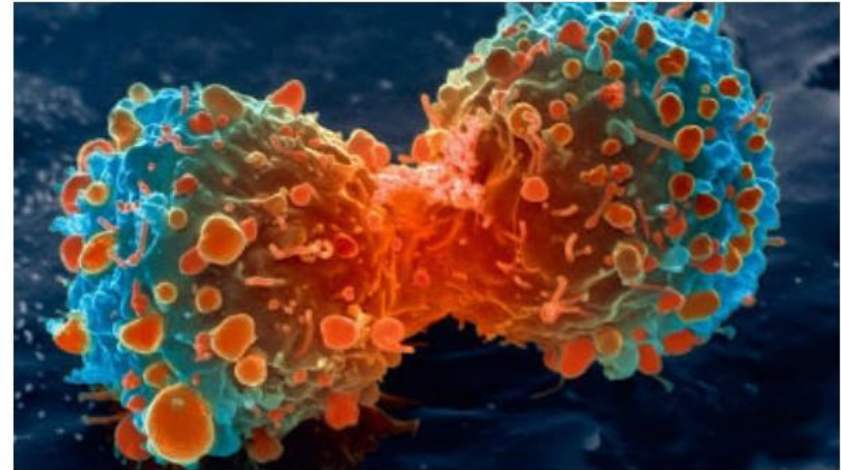
生物活性天然物の起源を探る



慢性炎症は様々な疾患に関わる



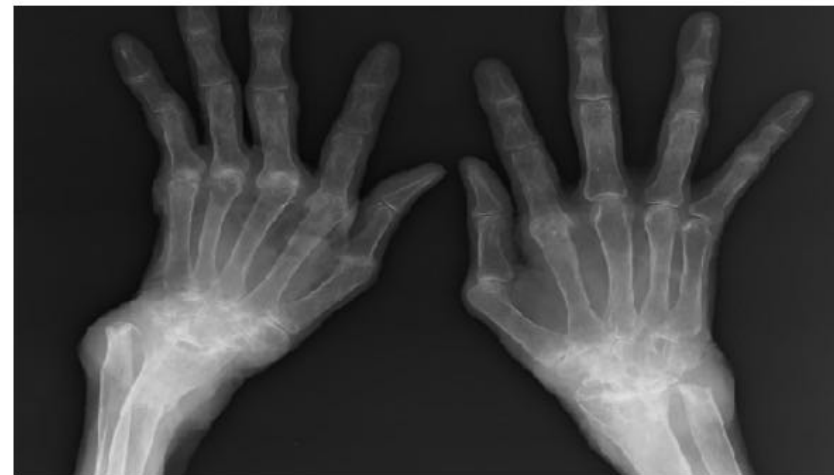
Pain, heat, redness...



Cancer

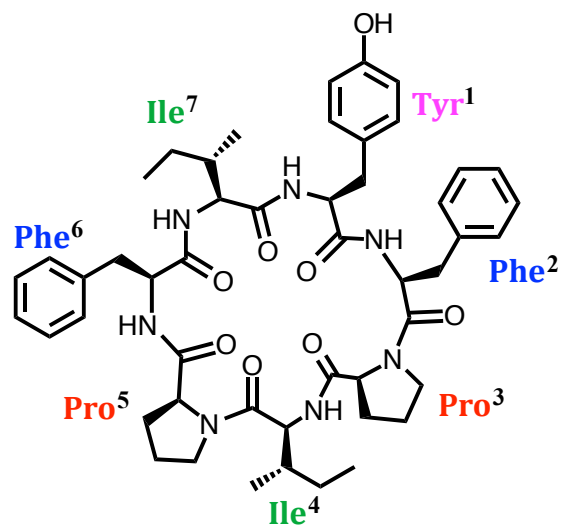


Hay fever

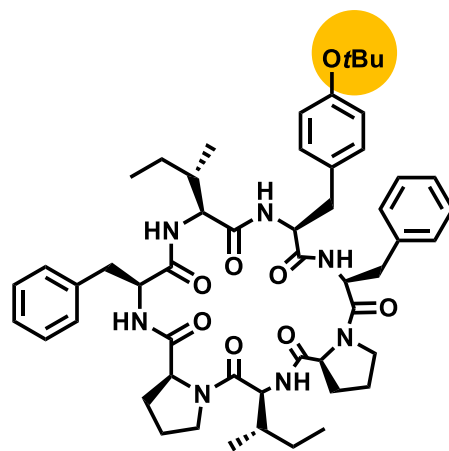


Rheumatoid arthritis

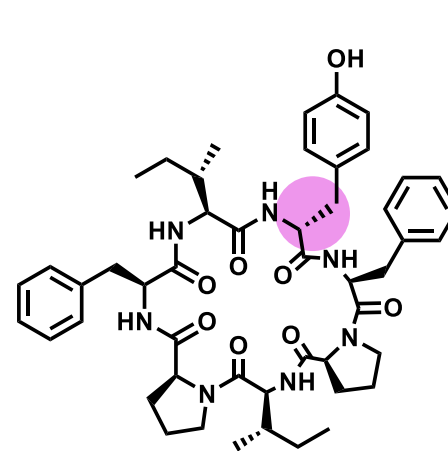
海洋由来の抗炎症・脂肪蓄積阻害活性ペプチド



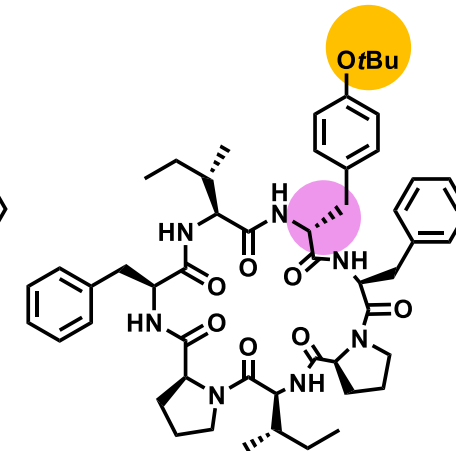
Stylissatin A (SA, **1**)



*t*BuSA (**2**)



D-Tyr¹-SA (**1a**)



D-Tyr¹-*t*BuSA (**2a**)

Anti-inflammatory activity

EC₅₀ (μM) 73

IC₅₀ (μM) > 200

Cytotoxicity

13

15

60

85

12

> 200



Stylissa massa

Increased activity selectivity

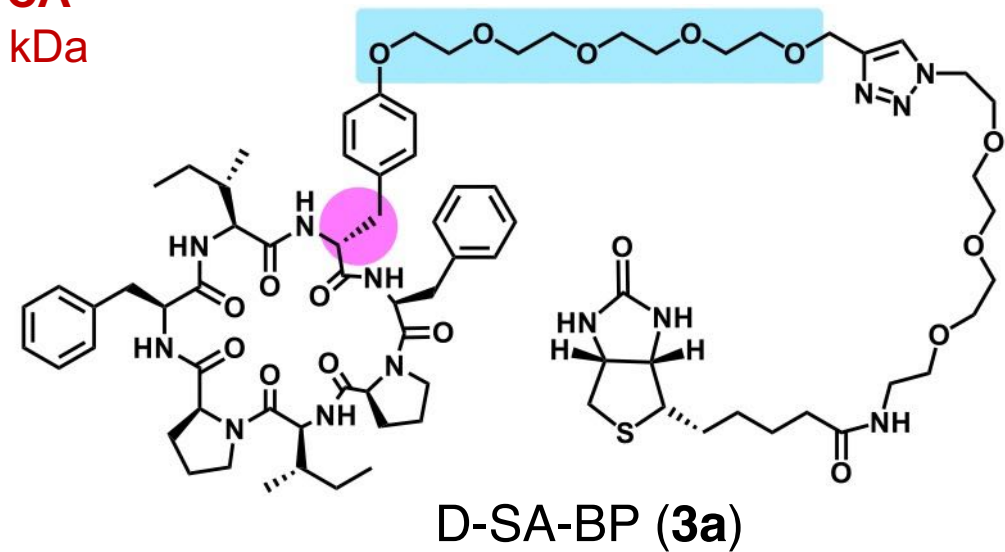
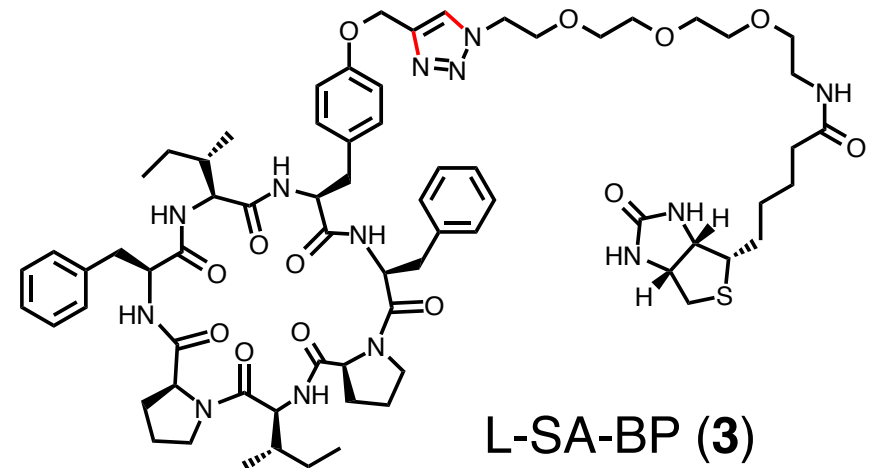
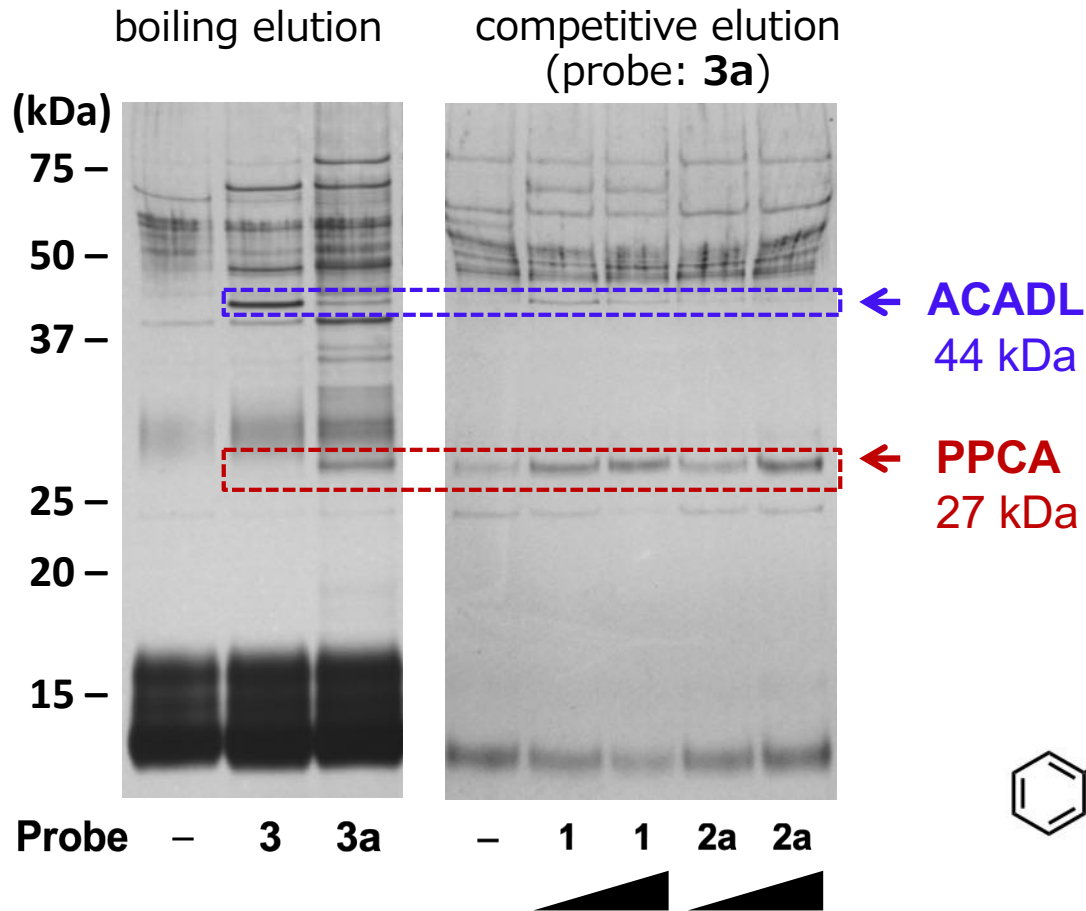
Kita et al. *Tetrahedron Lett.* 54, 6826 (2013).

Akindede et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 88, 600 (2015).

Zhang et al. *Chem. Commun.* 55, 5471 (2019).

ケミカルプローブを用いた SA 類の標的特定

RAW 264.7 cell lysate with avidin agarose resin



ACADL : acyl-CoA dehydrogenase,
long chain

PPCA : protective protein cathepsin A
localized in lysosome

新たな PPI 阻害作用に基づく脂肪蓄積阻害活性

