

創薬基盤推進研究事業 研究開発課題

中間評価報告書

研究開発課題名	結晶スポンジ法を活用する超速天然物ライブラリ構築と 活性スクリーニング
代表機関名	国立大学法人東京大学
研究開発代表者名	佐藤 宗太
全研究開発期間	平成30年度 ～ 令和4年度（予定）

1. 研究開発成果

本研究では、「結晶化を必要としないX線結晶構造解析手法（結晶スポンジ法、以下CS法：Crystalline Sponge Method, Nature 2013, 495, 461）」の特徴を活かし、創薬技術（天然物超速ライブラリ構築やスクリーニング）の創出を目指しています。具体的には、1) CS法に立脚して、天然物化学研究における単離・構造決定工程の2桁以上の微量化と迅速化（直接X線解析）をはかり、そのワークフローを一新します。2) 新規天然物入手にゲノム情報探索を取り入れ、構造決定が律速となっている合成生物学研究を劇的に加速し、新規天然物ライブラリを超速構築します。3) さらに、複雑な天然物抽出エキス（混合物）のCS結晶への吸蔵を活性スクリーニングと組み合わせた新しい迅速活性成分探索手法を開発します。下記にこれまでの研究成果の概要を記します。

CS法は天然物化合物の構造解析における有用性が示されてきていて、ある程度、完成度が高い手法です。本研究では、迅速性の向上と、創薬分野での利用を念頭に、解析が難しい化合物への適用範囲を拡大しました。元素の種類や分子量、立体構造といった点で類似性があれば、1~2週間以内に次々と構造決定できることを実証しました。さらに、創薬で多用される極性分子群に最適な試料調製法を確立し、解析精度・確度を向上することができました。わずか数マイクログラムの試料で構造解析できる利点と合わせ、天然物化学研究における単離・構造決定を従来法から2桁以上でスケールダウンできることを実証できました。

天然物からは人工合成では作り得ない、広い化学空間に位置づけられる多様な骨格をもつ分子構造が得られ、数々の創薬リード化合物が発見されてきました。天然物化学の円熟に伴って近年では新規化合物の発見に限界が見えてきており、ゲノム情報探索を活用した合成生物学の手法に期待が寄せられています。この手法を用い、迅速な構造決定法であるCS法と合わせることで、多様な骨格のライブラリを極めて速い速度で構築する方法論を示す検討を行いました。あまり探索されていない種類の菌を対象にゲノム情報探索を行うなど、独自の視点を大切にしながら研究を進め、構造決定において、NMRの信号が広幅化して解析ができなかったり、油状で結晶化できない化合物をCS法によって迅速に構造決定しました。最近では、天然ではごく微量しか発現しない化合物を強制発現させたり、異なる生物種からの酵素を利用・天然では利用されない化合物を生合成経路に取り込ませることで天然では発現し得ない化合物を合成させることができるようになり、研究が加速しています。

現在、複雑な混合物の CS 結晶への吸蔵と活性スクリーニングとを組み合わせを、産学連携で進める検討を行っています。予備的な検討は完了していて、手法の有効性は確認できました。今後、企業と協力して、真に役立つ評価系を使い、創薬分野における新しい迅速活性成分探索を探求します。

2. 総合評価

- ・総合的に期待通りの進捗と成果が得られている。

【評価コメント】

結晶化を必要としない X 線結晶構造解析手法 (CS 法) の創薬への活用を目指し、多様な天然化合物を用いて着実に実績を積み上げ、CS 法により微量な検体量で、迅速に構造決定が出来ることが確認でき、本技術が最適な構造解析手法の一つとして広く活用されることを期待する。

しかし、協力企業の依頼により多種多様な成分の構造解析を CS 法で明らかにしたが、創薬基盤推進研究事業として期待する汎用性の高い基盤技術として広く活用されていくために、得られる構造解析情報から、CS 法の構造解析可能な構造の特徴分類、解析が難しい化合物に対する CS 法の改良検討等を積み重ね、技術導出先での CS 法の技術的理解と実用化が進むように研究に取り組むこと。

また、本事業の趣旨である創薬基盤への寄与を考慮すると、CS 法の創薬への応用が重要である。そのため、CS 法を成分抽出に活用した迅速活性スクリーニングのステップも含め、創薬の視点で標的疾患を想定し、最適な活性スクリーニング検討を主体的に進めること。加えて、活性が見出された化合物については、知財戦略の専門家とも協議し、必要かつ十分な知財出願を目指すこと。

以上