



有機化学と分子生物学を用いて 生命現象にアプローチする

～レドックス生物学と生物活性物質の探索～

生命科学部 分子生物化学研究室 教授 井上 英史

分子生物化学研究室は3名の教員を中心に構成しています。尹助教は天然物化学、藤川助教はケミカルバイオロジーを専門とします。私は有機化学(生体機能関連化学)、分子生物学(転写調節)、生化学(酵素学)領域を渡って今に至っています。私たち教員と学生たちが力を合わせて、有機化学・分子生物学・遺伝学の方法を用いて、人の健康に役立つ化合物を探索・開発することや、生命現象のメカニズム研究に取り組んでいます。

■ 生物活性物質の探索

植物資源から新規あるいは有用な活性をもつ天然化合物を、尹助教が中心になって探索しています。生薬やハーブ、様々な産地の植物試料数百種類を、神経変性疾患や糖尿病の原因や治療に重要と考えられている遺伝子の発現を制御する活性を指標にスクリーニングしています。目的とする活性を示す試料から活性成分を精製・構造決定し、作用機構に関する解析を行っています。

また、天然試料からの生物活性物質の探索だけでなく、大規模な化合物ライブラリーのハイスループットスクリーニング(HTS, 高効率スクリーニング)も行っています。私たちは文部科学省の創業等支援技術基盤プラットフォーム事業に参加しており、その一つとして、藤川助教を中心に開発した蛍光基質を用いて、他研究機関によるHTSを支援しています。これに関連して、私たちも酵素阻害剤のHTSを進めています。私たちが標的としているのはGSTと呼ばれる薬物代謝酵素で、ある種の抗がん剤耐性に関与しています。GSTには多くのサブタイプが存在しますが、これまでに3種類のサブタイプの酵素活性に対して一万種類の化合物の効果を試験しました。その結果を踏まえて、サブタイプ特異的な阻害剤の開発へと進めていきます。また、GSTは多機能な蛋白質で、未だ明らかにされていない機能があると考えています。各サブタイプに特異的な蛍光基質および阻害剤を開発することにより、GSTの新たな機能を明らかにしたいと考えています。

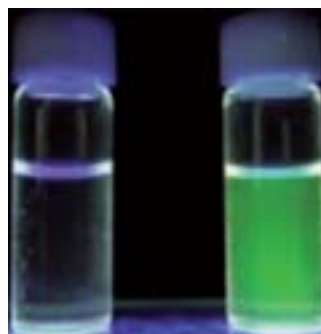
■ レドックス生物学と個体老化の研究

活性酸素は、様々な疾病や病態と関連します。また、活性酸素の産生や細胞のレドックス(酸化還元)状態の変化は、生命現象の調節シグナルにもなっていることが考えられます。私たちは、レドックスと生命現象の関係を明らかにすることを目的に、培養細胞中に人為的に活性酸素を発生させる方法や、細胞内局所の活性酸素を可視化する方法を開発しています。

個体老化の研究には、*C. elegans*という線虫をモデル生物として用いています。私たちは、チョコレートやココアの原料となるカカオの成分が*C. elegans*の寿命を伸ばすことを見出しました。遺伝子変異株を用いた解析により、あるシグナル系がカカオによる寿命延長に必要であること、そして感覚神経の寄与が必要であることがわかりました。感覚神経は外部環境の変化を感知する機能を担いますが、外部環境の変化に応じて末梢組織を制御することにより、ストレス耐性や老化の抑制に寄与していると考えています。

ところで、個体の老化はどこからどのように始まるのでしょうか？ 典型的な進行過程があるのでしょうか？ ヒトの老化については諸説があります。私たちは、*C. elegans*を用いて組織・細胞毎のレドックス状態の変化や活性酸素の産生を可視化し、加齢やストレスとの関係を解析することに取り組んでいます。

このように分子生物化学研究室では、活性酸素・レドックスや蛋白質分解、個体老化の研究と生物活性物質の探索を行っています。これらをリンクして、アンチエイジング



や健康に役立つ化合物の開発へと展開したいと考えています。

HTSに用いた基質
酵素反応によって蛍光を発する
(特許申請準備中)