

# 生命創薬科学科

## 早川研究室 (微生物薬品化学)

### 研究概要

私たちの研究室では、微生物が生産する様々な生物活性物質の探索を行うとともに、それらの化学構造や作用、生合成などについて研究しています。私たちの最大の目標は新しい医薬を創製することですが、生物活性物質の作用や生合成の解析を通じて複雑な生命現象を解明することも重要な研究目的として捉えています。

探索研究はがんや中枢神経疾患に対する新しい治療薬の発見を目標としています。がん遺伝子を導入した細胞に対して選択的に細胞死を誘導する物質やグルタミン酸の神経毒性から神経細胞を保護する物質などを検出する新しい生物評価系を構築し、微生物の培養液から活性物質を探しています。

これらの研究に加えて、生物活性をもつ微生物産物の生合成機構について、有機化学的手法と分子生物学的手法の両面から解析を行い、遺伝子・酵素レベルでの解明をめざしています。

以下に私たちの研究の一例を紹介します。

### 1. 探索系の構築

プログラムされた細胞死であるアポトーシスはがん遺伝子によっても制御されています。アデノウイルスのE1Aがん遺伝子はRBがん抑制遺伝子産物の働きを抑制し、細胞のアポトーシス感受性を亢進させます。そこで、ラット正常グリア細胞にE1Aがん遺伝子を導入し、がん細胞のモデルを作製しました。

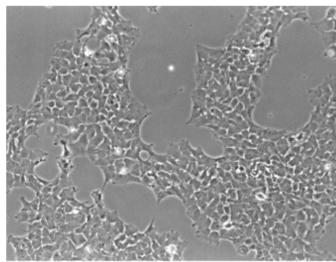
E1A

がん遺伝子産物

RB

細胞増殖

がん抑制遺伝子産物

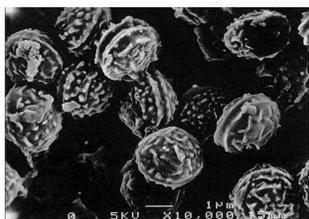


E1Aがん遺伝子導入ラットグリア細胞

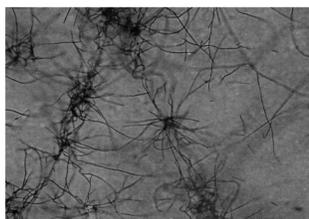
アポトーシス

### 2. 土壌微生物の分離

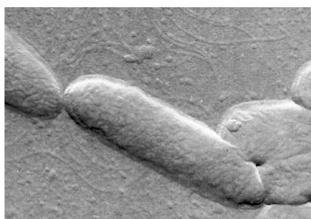
多種多様な有機化合物を生産する微生物を土壌から分離し、活性物質を探索した結果、*Nocardiosis*属に属する放線菌の培養物中に活性を見いだしました。



*Eupenicillium shearii*  
(カビ)



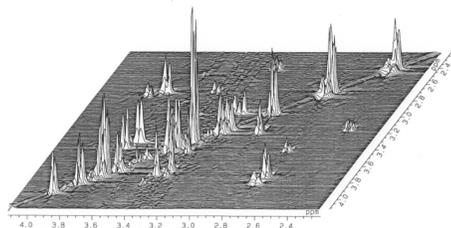
*Nocardiosis* sp.  
(放線菌)



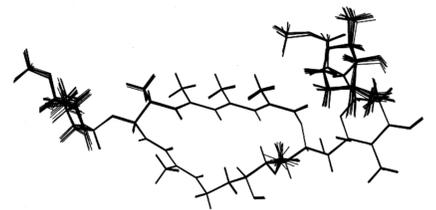
*Pseudomonas* sp.  
(細菌)

### 3. 活性物質の構造解析

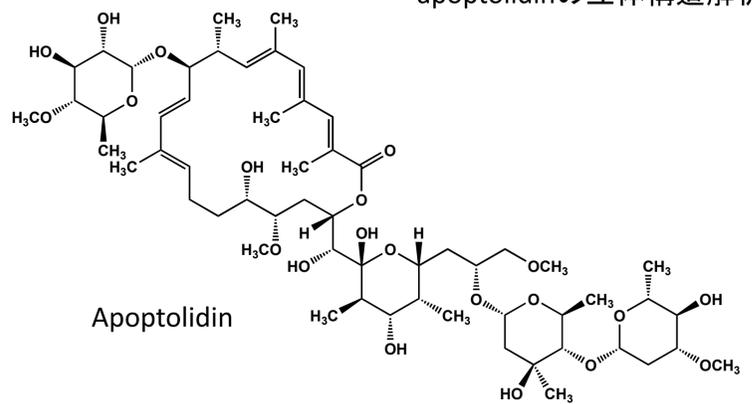
培養液から新規な構造を有する活性物質apoptolidinを単離し、その立体構造を2次元NMR解析とNMR距離解析により明らかにしました。



2次元NMR



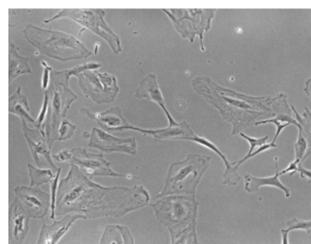
NMR距離解析法による  
apoptolidinの立体構造解析



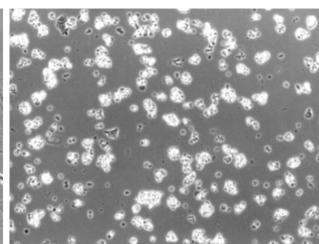
Apoptolidin

### 4. 生物活性評価

ApoptolidinはE1Aがん遺伝子導入細胞に対して選択的にアポトーシスを誘導しました。



正常グリア細胞  
+ apoptolidin



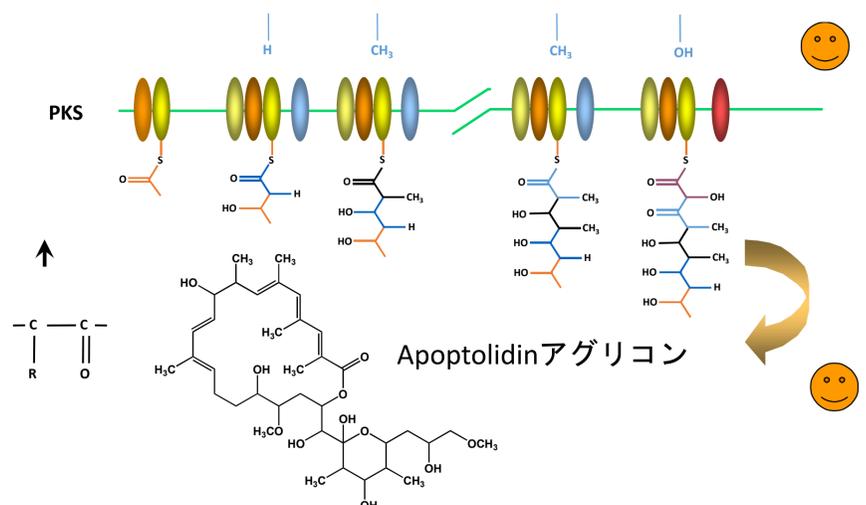
E1Aがん遺伝子導入細胞  
+ apoptolidin



アポトーシスによる  
細胞死

### 5. 生合成解析

Apoptolidinの構造情報をもとに生合成遺伝子を同定し、生合成機構を解析することができます。



Apoptolidinアグリコン