

プロジェクト名：アジアにおける、分子シャペロン Hsp90 を分子標的とする天然資源研究教育拠点の構築

プロジェクト代表者：仲本 準（大学院理工学研究科・准教授）

1 研究の目的

分子シャペロンは、他のタンパク質の誕生から死（分解）に至るまでを「介添えする」タンパク質であり、タンパク質の折りたたみ（protein folding）を制御する。代表的な分子シャペロンの一つである Hsp90 に「介添え」されて機能が維持され、安定化されるタンパク質には、細胞周期・細胞死や細胞の生存・癌化に関わるタンパク質が多く含まれ、Hsp90 を阻害すると癌細胞の増殖が抑制される。Hsp90 は神経変性疾患などの難病においても重要な役割を果たすことが明らかにされてきた。従って、Hsp90 の機能を調節する（Hsp90 を分子標的とする）化合物の探索・同定は難病治療薬の開発に重要であり、国内外の製薬会社も取り組む最もホットな研究分野である。さらに、これらの化合物はシャペロン作用機構の解明等の基礎研究においても有用である。

本研究では、（1）マレーシア、タイ、インドなどの主要な大学あるいは研究所との共同研究を通して、Hsp90 等の分子シャペロン機能を調節する小分子化合物を探索し、それらの作用機構を解明する、（2）質の高い共同研究、研究者交流やセミナー等を行い、双方の人材育成を目指すとともに、優秀な人材を（外国人招聘研究者、外国人特別研究員、国費留学生として）誘致する、（3）将来的には有用薬剤開発のための研究教育ネットワークを構築し、埼玉大学の国内外認知度の向上に貢献する、ことを目的とする。

アジアは未利用植物資源の宝庫である。多様な植物が存在する熱帯林地帯を有するマレーシアの主要大学・研究所では薬効成分の抽出精製等が盛んに行われているが、これらの生理活性発現や薬効の作用機序の解明は十分には行われていない。本プロジェクトでは、マレーシアの主要大学の一つである Universiti Kebangsaan Malaysia (UKM) の Ibrahim Jantan 教授（薬学部長）と共同研究を行い、教授らが発見した天然小分子化合物が Hsp90 活性に及ぼす影響を生化学的・分子生物学的に解析した。

2 国際共同研究の進め方、研究の成果、埼玉大学・マレーシア・タイ・インド間の研究・教育・人的ネットワーク構築に至る進捗状況、論文発表等

① Hsp90 の分子シャペロン機能を調節する小分子化合物の探索及び作用機構に関する国際共同研究

平成 23 年 1 月にインドで開催された国際会議（International Conference on Natural Products and Biomedical Technology）で招待講演を行ったが、同じ国際会議で招待講演を行ったマレーシア Universiti Kebangsaan Malaysia 大学の Ibrahim Jantan 教授（薬学部長）から抗癌活性のある、数種の天然小分子化合物を譲り受けた。これら化合物の中に Hsp90 を分子標的とし得るものを発見した。その中の一つであるゴニオタラミンについて詳細に解析した。ゴニオタラミンは、癌細胞に対する毒性を示すことが Jantan 教授らによって明らかにされている。癌細胞で必須の役割を果たす Hsp90 の機能を特異的に阻害する抗生物質ゲルダナマイシンやその誘導体は、癌の増殖を阻害することが明らかにされ、抗癌剤として臨床試験も行われている。我々は、抗癌作用を示すゴニオタラミンが Hsp90 の機能を調節するのではないかと考えて、その分子シャペロン活性に与える影響を解析した。

その結果、ゲルダナマイシンなどの抗癌活性を示す化合物が Hsp90 の活性を阻害するのに対して、ゴニオタラミンは、Hsp90 の ATP 加水分解活性を増大させた。さらにゴニオタラミンは、Hsp90 の ATP 結合ドメインに結合することも明らかにした。Hsp90 を活性化小分子化合物は、抗エストロゲン薬であるタモキシフェンが知られているだけであることから、極めて珍しい化合物であることが明らかになった。こ

の研究を発展させるために、北海道大学森川正章教授、京都大学宮田愛彦博士や中央大学梅山秀明博士とも共同研究を行った。これらの成果の一部を日本農芸化学会 2012 年大会（京都）で発表した。発表者と演題は以下のとおりである。

発表者：横山雄平、Jantan Ibrahim、仲本 準

演題：原核生物 Hsp90 の機能に影響を与える天然小分子化合物の解析

② マレーシアの主要大学における招待講演

平成 24 年 1 月に、マレーシア Universiti Kebangsaan Malaysia (UKM) の Ibrahim Jantan 教授（薬学部長）と Universiti Sains Malaysia (USM) の Lai Ngit Shin 博士を訪問した。UKM は客員教授として訪問した。UKM 及び USM はマレーシアを代表する大学であるが、UKM では二回、USM では一回の学術（招待）講演を行った。UKM では多くの若手教員と、USM では多くの大学院学生と交流を深めることができた。

③ インドの主要大学研究者との国際交流（INSA・JSPS 二国間交流事業）及び人材誘致に向けた努力

INSA (Indian National Science Academy)・JSPS 二国間交流事業(平成 23 年度)によるインド Banaras Hindu University の Ashwani Kumar Rai 教授（共同研究インド側代表者）訪日の受入れ研究者（名城大学高倍昭洋教授と共同受入れ）になった。この大学の非常に優秀な博士課程修了者を博士研究員として受け入れるために、日本学術振興会「外国人特別研究員」に昨年度に引き続き応募したが、不採択であった。

④ タイ主要研究所との国際交流及び優秀な人材誘致に向けた努力

平成 23 年 1 月に、上記インドにおける国際会議から帰国の途上で、タイの National Center for Genetic Engineering and Biotechnology 研究所の Apiradee Hongsthong 博士を訪問しセミナーを行った。この研究所は、シアノバクテリア（藍藻）を用いた有用物質生産を主要研究テーマの一つにしているが、資金面、設備面、人材面で潤沢な研究環境を有し、精力的に研究を行っている。申請者の指導を願い、研究所の優秀な研究員が埼玉大学理工学研究科英語特別コース（国費外国人留学生）に応募したが不採択であった。また、タイ有数の大学である Chulalongkorn University の若手教員（Lecturer）を招くために、日本学術振興会の外国人招へい研究者事業に応募したが、これも不採択であった。

⑤ 本年度の論文発表（Biochemical Journal 及び Progress in Lipid Research のインパクトファクターは、5.016 及び 9.510）

Minagawa S, Kondoh Y, Sueoka K, Osada H, Nakamoto H.

Cyclic lipopeptide antibiotics bind to the N-terminal domain of the prokaryotic Hsp90 to inhibit the chaperone activity. *Biochemical Journal* 435:237-246, 2011.

Horváth I, Glatz A, Nakamoto H, Mishkind ML, Munnik T, Saidi Y, Goloubinoff P, Harwood JL, Vigh L.

Heat shock response in photosynthetic organisms: Membrane and lipid connections. *Progress in Lipid Research* 51:208-220, 2012.

3 外部資金の応募・採択状況

平成 23 年度及び 24 年度の日本学術振興会「二国間交流事業共同研究」に応募して採択された。相手国はハンガリーで、研究課題名は、生体膜の品質管理におけるストレスタンパク質の新規機能の探索（Exploring the novel functions of stress proteins in the quality control of membranes）であり、二年間の（支給）総額は 5,000,000 円である。

タイ National Center for Genetic Engineering and Biotechnology 研究所の Apiradee Hongsthong 博士との共同研究を本格的に進めるために、J S T 戦略的国際科学技術協力推進事業の平成 24 年度 日本-タイ研究交流課題の申請を行った（2012 年 4 月提出済み）。三年間における申請総額は、約 15,000,000 円である。