

研究プロジェクト名

**生理活性発現分子機構に基づく
生物活性物質の創製**

The Innovative Synthesis of Bioactive Molecules based on the Molecular Mechanism of Natural Products' Activity

大学院生命農学研究科・教授

磯 部 稔
Minoru Isobe

研究分野

体内において、化学物質による分子間の情報伝達が、構造認識機構によって効率よく機能し、生理活性発現のカスケード機構が働いている。この情報伝達は、生理活性物質とその標的となるタンパク質分子との複合体形成を鍵段階として引き起こされる。本研究では、分子情報伝達のもとになる生理活性天然有機化合物が、タンパク質分子の中で果たす分子構造相互認識機構の役割と原理について、有機合成を駆使して解明することを目的とする。具体的には、活性の著しい天然物とタンパクを模範として、その分子間相互作用を解明する。究極的には、そこで明らかになった原理に基づき、合理的な分子設計を通して生物活性物質を創製し、創薬化学に利用する道を開拓する。

〈生物発光〉 沖繩トビイカの発光機構・不安定なジオセタノンの化学合成による発光機構研究、新生物発光系の探索、〈昆虫休眠〉 カイコ休眠誘導ホルモンの構造・休眠覚醒に関与するペプチドの構造、現在は覚醒の分子機構解明を目指している、〈タンパク脱炭酸酵素阻害剤の研究〉 オカダ酸・トートマイシンの全合成を終えたので、化学合成による機構解明・生物発光系による阻害活性の測定、中型分子の形状決定、タンパクとの相互作用〈天然物合成〉 立体化学の複雑な天然物の合成とその方法論の開発、シガトキシン・テトロドトキシンなど海洋超活性物質の合成を目指している。

生理活性発現分子機構に基づく生物活性物質の創製

標的活性化合物の多段階合成が基礎

生理活性物質の構造・合成・活性発現

展開
対象となるカチオン分子との相互作用

ネライ

実分子での構造解析を連続して動的な解析ができないか

ハイブリッドマススペクトルで分子の動きを探る

背景・分子の見方

学術的な課題解決

いそべみのる プロフィール

1967年	名古屋大学農学部農芸化学科 卒業
1969年	名古屋大学大学院農学研究科 修士課程 修了 農芸化学専攻
1970年	名古屋大学農学部 助手
1973年	農学博士 授与
1973年	Columbia University (New York, U.S.A.), Dept Chem.

研究經歷

1970年	名古屋大学農学部 助手
1975年	名古屋大学農学部 助教授
1991年	名古屋大学農学部 教授
1993年	名古屋大学農学部応用生物科学科に移行
1998年～	名古屋大学大学院 生命農学研究科 応用分子生命科学 専攻 生命機能化学講座 主任教授 生物有機化学研究 分野に移行

研究分野(下記に表示します)

受賞歴、レクチャーシップなど

1980年	昭和55年度日本農芸化学会・農芸化学奨励賞 ”複雑な生物活性天然有機化合物の立体制御合成”
1996年	1995年度有機合成化学協会賞(学術的) ”多不斉中心生活性物質の立体制御合成研究”
2000年	2000年度日本農芸化学会賞 ”生物の信号伝達に関する生物有機化学的研究”

磯部 稔です。私はこれまで、有機化学とくに天然物有機化学の分野で研究をすすめ、微量な物質の構造決定・構造の複雑な分子の全合成・立体制御合成・活性発現の分子機構の研究を行ってきました。すなわち、有機分子の分離・取り扱いを始めとして、その分子変換と合成・スペクトルによる構造・会合分子の構造研究などを基礎にして、最近では生物有機化学的な研究にまで拡大しています。生理活性を示す有機低分子と、そ

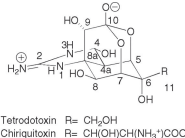
れらが標的としているタンパク質分子について、実際に両者がどのような相互作用をしつつ、分子情報を適切なタイミングで生体系に伝達するのかというところにまで拡大してきました。

具体的には、生物発光の不安定な発光物質の分離・構造研究や、短寿命な中間体の構造決定、発光の分子機構、発光タンパク質における発光素子の構造研究やその分子動態を研究しています。材料としては、発光イカ・ホタルイカ・ミズ・ヤスデ・クラゲ・キノコ・ウミホタル・ホタルなどの発光物質と発光の分子機構研究を行っています。

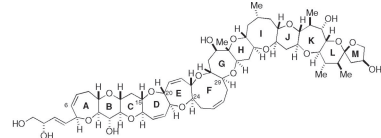
タンパク質脱リン酸酵素の阻害剤オカダ酸と
トマイシンの全合成完成をきっかけとして、こ
わらの分子が酵素表面上でどのような動きをするか
を課題として、低分子と生体高分子の相互作用
研究という一般課題の中心として、NMRや質量
分析の最新の進歩を促しながら研究を進めてい
ます。関連するタンパク質と阻害剤とのX-線結晶
構造を参考にしつつ、その分子動態を超微量で
解析する手段を開発し、その実際の動的解析を
行っています。

昆虫休眠ホルモンの単離・構造研究を20年ほど行ってきましたが、その一応の完成を見て、カイコの卵休眠における時間読みタンパク質の構造と測時機構を化学的に解明すること目標に研究を進めています。糖・金属タンパク質であるこのタンパク質分子と調節ペプチドとの相互作用をはじめとして、タンパクの動きを解析する新しい手法を開発してほぼその様子がわかってきました。

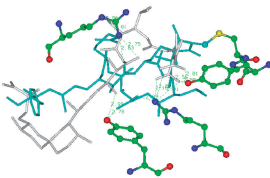
ふぐ毒で有名なテトロドトキシンの全合成と、それが作用するナトリウムチャンネルに逆の作用をするシガトキシンの全合成を目指して約10年。前者の全合成を完成し、後者も間近になった。これらの分子とタンパク高分子との相互作用の研究に入ることができれば幸いである。そのほか、カリウム選択的なイオノフォアや重金属結合ペプチドなどのペプチド化学の研究も、タンパクの構造と機能の研究には良いモデルとなると考え研究を進めている。



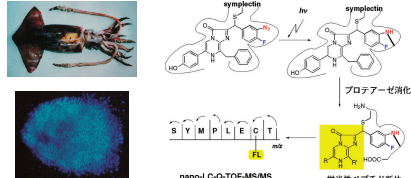
テトロドトキシン類
(イオンチャンネル阻害作用)



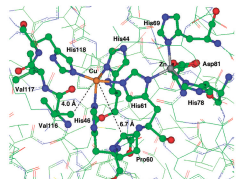
シガトキシン
(イオンチャンネル解放作用)



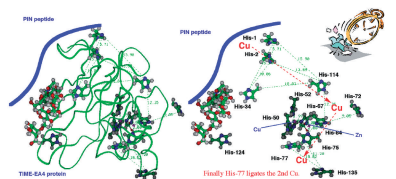
タンパク質脱リン酸化酵素と
阻害剤トートマイシン



生物発光タンパクの光照射と質量分析による活性中心の解析



昆虫の時間読みタンパク質はSOD系で、さらにもう一つ銅イオンを持ち、そのリガンドが変化する。



カイク睡眠覚醒を担う時計タンパク (TIME-EA4)
銅イオンが時計の針のように時間読みを行う分子機構