

＜研究内容＞

2015 年度ノーベル生理学・医学賞に、北里大学の大村智先生が、オンコセルカ症に有効なイベルメクチン（図 1）の発見と開発で受賞されました。また、歴史を遡れば、人類最初の抗生物質であるペニシリン（図 1）の発見と実用化でフレミング博士が 1945 年に、また、抗結核薬のストレプトマイシン（図 1）の発見と実用化で、ワクスマン博士が 1952 年にノーベル賞を受賞し、人類における細菌感染症の撲滅に貢献してきました。この様に、微生物に代表される天然資源は医薬品の宝庫であり、我々の研究室も、微生物はもとより植物や食材などの天然資源から、病気と関連した遺伝子を破壊して、あるストレス条件下では生育不能となった遺伝子変異酵母株（病気の酵母）を、元気に元通りに生育回復させる活性（病気の予防や治療活性として期待）を用いて、新規の医薬品の種や食材中の機能性物質の探索を行っています。

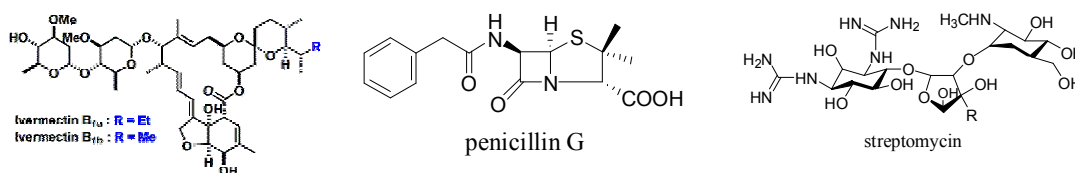


図 1. ノーベル賞を受賞した微生物由来の医薬品の化学構造

研究室の研究の専門内容は「ケミカルバイオロジー」で、「天然物化学」、「応用微生物学」、「生化学・細胞生物学」が関わります（図 2）。また、研究の一連の流れは、①～⑥の様にまとめられます。「天然資源からの微生物を用いた宝探し（物取り）」を基本とした、自分たちで見つけ、世界で自分たちしか持っていない「バイオプローブ」の研究です。

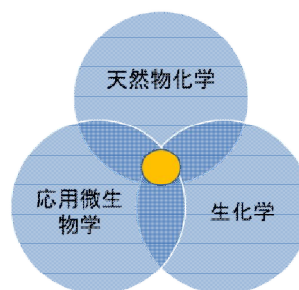


図 2. 「ケミカルバイオロジー」の内容

①天然資源（地元に関わる植物、食材抽出物など約 850 種の生物活性の探索）

＜例＞久慈産琥珀（約 8500 万年前の植物の樹脂の化石）は、岩手県が世界に誇れる天然資源です。NHK の朝の連続 TV 小説「あまちゃん」でも有名になりました。



＜土に埋もれた久慈産琥珀＞



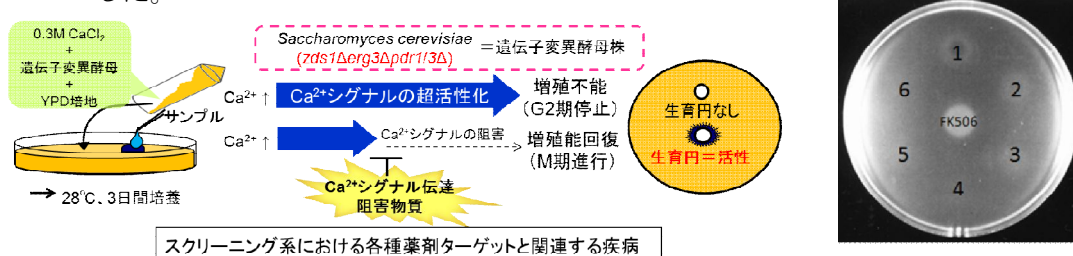
＜久慈産琥珀の粉末化＞



＜久慈産琥珀のメタル抽出物＞

②アッセイ系（生物活性評価系：バイオテクノロジー技術で作製した 3 種の遺伝子変異酵母株を用い、その生育を回復させる活性の有無を検出）

＜例＞カルシウムシグナル伝達に関わる遺伝子変異酵母株を、久慈産琥珀メタノール抽出物が濃度依存的（1→6 の順（7 は医薬品の FK506））に生育回復活性を示しました。

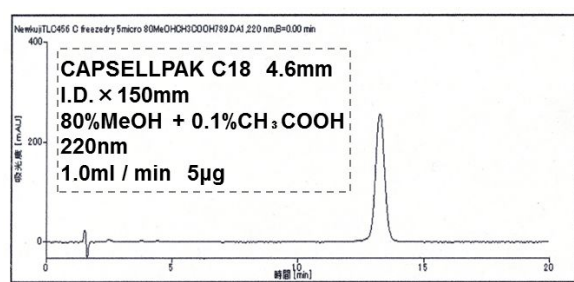


＜遺伝子変異酵母株を用いたアッセイの概略＞

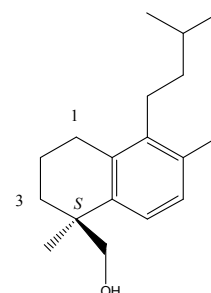
＜久慈産琥珀メタノール抽出物の活性＞

③活性を指標に天然資源から生物活性物質（バイオプローブ）を単離精製

＜例＞久慈産琥珀⇒粉末化⇒メタノール抽出⇒酢酸エチル抽出⇒シリカゲルカラムクロマトグラフィー⇒HPLC の流れで、単一になるまで精製します。



＜単離精製した生物活性物質の HPLC 分析＞



＜Kujigamberol の化学構造＞

④単離精製したバイオプローブの機器分析による構造同定

＜例＞久慈産琥珀由来の生物活性物質を、NMR や MS などの機器分析を駆使して構造を決め、新規であったので「kujigamberol（久慈市（Kuji）の琥珀（Amber）から見出された、水酸基（接尾語-ol）を有する新規物質の意味で、間に”g”を加えて命名：クジガンバロール＝久慈頑張ろう!!）」と名付けました。新規物質を見出した場合、自分で命名する楽しみがあります。

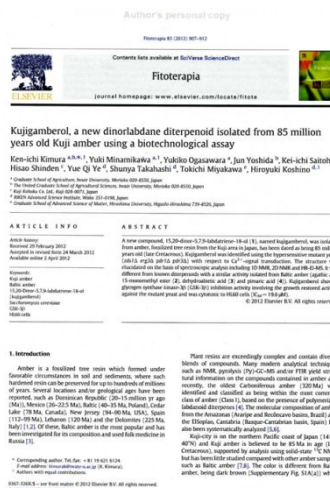
⑤バイオプローブの作用メカニズム（標的分子）の培養細胞を用いた解明と動物での効果

＜例＞Kujigamberol は、RBL-2H3 細胞の脱顆粒反応（アレルギー反応）を、カルシウム流入を抑制することで阻害します。また、モルモットの点鼻試験で、市販のス

テロイド薬の約 5 倍の鼻づまり改善効果を示しました。

⑥特許申請、学会発表、論文発表

＜例＞新規物質である kujigamberol は物質特許が成立し、また、数多くの学会発表を行うと同時に論文発表を行っています。



＜Kujigamberol の特許証＞

＜Kujigamberol の論文＞

⑦企業と共同で実用化（地方創生・震災復興から人類の疾病の予防や治療への貢献へ）

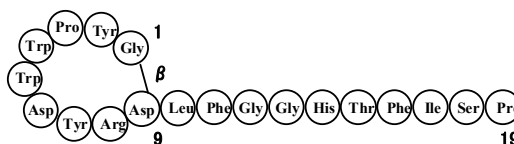
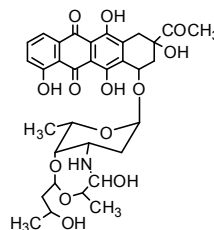
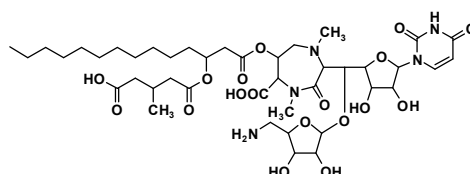
＜例＞久慈産琥珀抽出エキス（kujigamberol）配合の化粧品を企業と共同で発売しました（2015年10月8日）。



＜久慈産琥珀の研究から誕生した製品の第一号(化粧品)＞

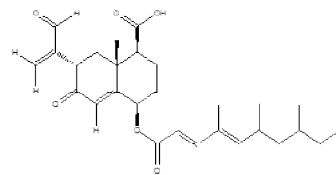
2016年3月10日(木)に、大村智先生のノーベル賞祝賀会に参加し、激励と勇気を頂いて参りました。人類に役立つバイオプローブを見つければ、ノーベル賞も夢ではありません。一緒に、楽しく、「物取り」(宝探し)から研究を開始しましょう!!

(1) Liposidomycin (リポシドマイシン)



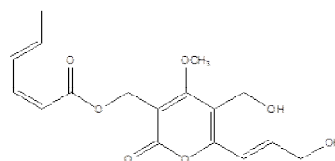
(5) Eremoxylarin (エレモキシラリン)

植物内生糸状菌 (カビ) *Xylariaceous* sp.が産生する新規物質で、新たにカルシウムシグナル伝達に関わる遺伝子変異酵母株の生育回復活性を見出し、カルシニューリンが標的分子であることを明らかにしました。山形大学の塩野義人先生と共同です。



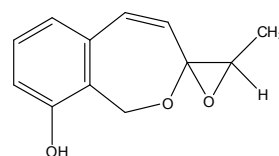
(6) Allantopyrone (アラントピロン)

植物内生糸状菌 (カビ) *Allantophomopsis lycopodina* KS-97 が産生する新規物質で、分子内に α,β -不飽和カルボニル構造を有するためタンパク質の-SH 基などに共有結合し、強力な抗がん作用を示します。現在、作用メカニズムの解明中であり、山形大学の塩野義人先生、理研の長田裕之先生、室井 誠先生、近藤恭光先生、京都工繊大の片岡孝夫先生と共同です。



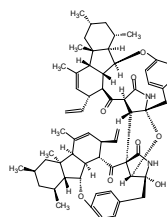
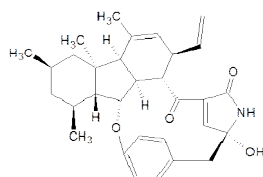
(7) Benzophomopsin (ベンゾフォモプシン)

植物内生糸状菌 (カビ) *Phomopsis* sp. KS-37-2 が産生する新規物質で、新たにカルシウムシグナル伝達に関わる遺伝子変異酵母株の生育回復活性を見出し、作用メカニズムの解析中です。山形大学の塩野義人先生と共同です。



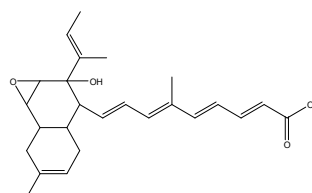
(8) Pyrrocidine (ピロシジン) と Bispyrrocidine (ビスピロシジン)

植物内生糸状菌 (カビ) が産生する前者は既知物質、後者は新規物質で、前者は強力なユニークな抗がん活性を示す一方、後者は POP 阻害を示す特徴があります。山形大学の塩野義人先生、理研の長田裕之先生、がん研の矢守隆夫先生 (PMDA 審査センター長)、旦 慎吾先生と共同です。



(9) Anthracobic acid (アンスラコビア酸)

植物内生糸状菌 (カビ) *Phomopsis* sp. KS-37-2 が産生する新規物質で、新たにカルシウムシグナル伝達に関わる遺伝子変異酵母株の生育回復活性を見出し、作用メカニズムの解析中です。山形大学の塩野義人先生と共同です。



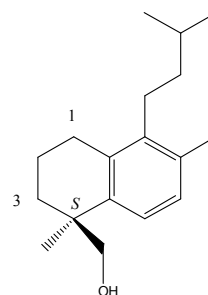
<植物由来>

(1) Kujigamberol (クジガンバロール)

久慈産琥珀から、カルシウムシグナル伝達に関わる遺伝子変異酵母株の生育回復活性で単離し、細胞と動物レベルで抗アレルギー活性を示します。新規物質であったため **kujigamberol** と命名し、化粧品として実用化されました。広島大学大学院の宮川都吉先生、理研の越野広雪先生と共同で、久慈琥珀（株）さんにも大変お世話になっております。久慈産琥珀からは、さらに新規物質が続々と見つかりますが、外国産（ロシア産、ドミニカ産など）の琥珀からは、現代の植物からも得られる既知物質が単離されます。



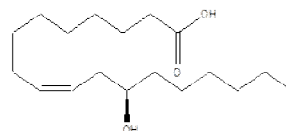
世界の琥珀の主な産地



久慈産琥珀由来の **kujigamberol**

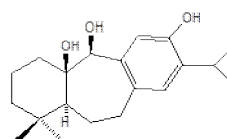
(2) Ricinoleic acid (リシノール酸)

トウゴマ (*Ricinus communis*) (ひま種子 (ひまし油)) から、カルシウムシグナル伝達に関わる遺伝子変異酵母株の生育回復活性で単離し、**GSK-3 β** を阻害する結果、細胞と動物レベルで抗 2 型糖尿病活性を示します。岩手医科大学の吉田 潤先生 (天然物生化学研究室出身)、栄養化学研究室内の伊藤芳明先生と共同です。



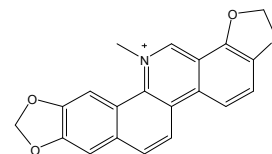
(3) Pisiferdiol (ピシフェリジオール)

植物のサワラ (*Chamaecyparis pisifera*) から、PP2C (プロテインホスファターゼ 2C) 活性化作用で単離し、カルシウムシグナル伝達に関わる遺伝子変異酵母株にも生育回復活性を示します。工学院大学の油井信弘先生 (天然物生化学研究室出身) が行い、中部大学の太西素子先生と共同です。



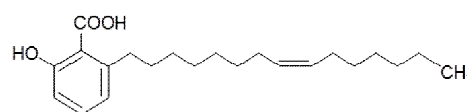
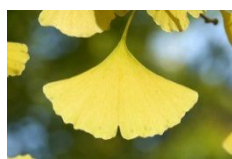
(4) Sanguinarin (サンギナリン)

PP2C 阻害活性で、試薬の中から見出しました。工学院大学の油井信弘先生（天然物生化学研究室出身）が行い、中部大学の太西素子先生と共同です。



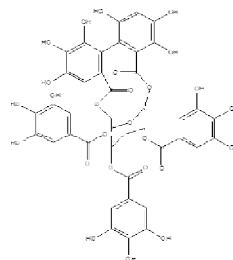
(5) Ginkgolic acid (ギンコール酸)

工学部横にあったイチョウ葉(*Ginkgo biloba*)から、SUMO 化阻害活性で単離した、世界で初めての SUMO 化阻害物質で、同時に POP も阻害します。理研の吉田 稔先生、伊藤昭博先生と共同です。



(6) Davidiin (ダビジイン)

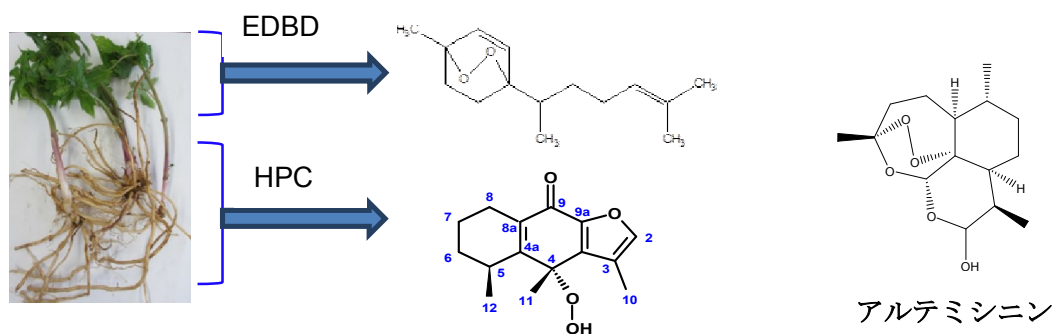
農学部の名物であるハンカチノキ(*Davidia involucrate*) から単離した、第2の大変強力な SUMO 化阻害物質で、同時に POP も阻害します。理研の吉田 稔先生、伊藤昭博先生と共同です。



<食材由来>

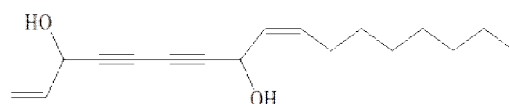
(1) 3,6-Epidioxy-1,10-bisaboladiene (EDBD) と Hydroperoxycacalone (ヒドロパーオキシカカロン : HPC)

山菜のシドケ (モミジガサ) (*Cacalia delphiniifolia*)の葉と花から、DNA 損傷チェックポイントに関わる遺伝子変異酵母株の生育回復活性で単離したエンドパーオキシサイド化合物で、がん細胞に対し主にネクロシス作用と一部アポトーシス様作用を示します。マウスに移植したヒトメラノーマ細胞の腫瘍増殖を、体重減少無しに抑制しました。また、山菜のシドケ (モミジガサ) の根から、正常細胞よりもがん細胞に特異的に作用を示す、同じくパーオキシサイド化合物を単離し、EDBD とは作用メカニズムが異なることが示唆されています。広島大学大学院の土屋英子先生、理研の越野広雪先生、がん研の矢守隆夫先生 (PMDA 審査センター長)、微化研の川田 学先生、大庭俊一先生と共同で、雫石の濱田農園さんにも大変お世話になっています。2015 年に大村先生と共にノーベル賞を受賞した、中国の Youyou Tu 先生の抗マラリア薬のアルテミシニンと構造的に似ていますが、メカニズムは異なります。



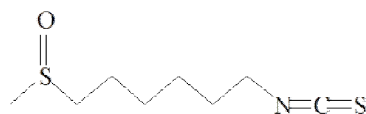
(2) Falcarindiol (ファルカリンジオール)

セリ科野菜から、カルシウムシグナル伝達に関わる遺伝子変異酵母株の生育回復活性で単離し、**GSK-3 β** を阻害する結果、細胞と動物レベルで抗 2 型糖尿病活性を示します。岩手医科大学の吉田 潤先生（天然物生化学研究室出身）、栄養化学研究室内の伊藤芳明先生と共同です。



(3) 6-Methylhexylisochiocyanate (6-MSITC : 6-メチルヘキシルイソチオシアナート)

ワサビから、カルシウムシグナル伝達に関わる遺伝子変異酵母株の生育回復活性で単離し、**GSK-3 β** を阻害する結果、細胞レベルで抗 2 型糖尿病活性を示します。活性は、炭素数が 9 の 9-MSITC が最も強力です。岩手医科大学の吉田 潤先生（天然物生化学研究室出身）、栄養化学研究室内の伊藤芳明先生と共同です。



(4) Linoleic acid (リノール酸)

ヒストンデアセチラーゼ (HDAC) 阻害活性により、雑穀のヒエとキビから単離し、アワには活性が認められませんでした。また、雑穀の品種によって含量が異なります。

