

形態プロファイリング法を用いた 未活用生物由来物質のターゲット予測

SATテクノロジー・ショーケース2019

■ はじめに

現代社会の問題はストレス社会、高齢化社会に起因するものが多く、生活の質の確保・向上が特に先進国で大きな懸案となっており、抗ストレス薬、認知症治療薬の国内外の市場は今後拡大していくことが予測される。現在、①より安全で即効性、耐容性があるような健康食品や薬、②天然物由来の物質の探索が求められている。本研究では、これまで未活用資源を出発材料として、新しい機能性成分を見つけるとともに、それらの成分の細胞レベルでの作用機構の解明を行い、1. より安全で即効性、耐容性がある機能成分の解明、2. 作用機構解明に基づく新たな候補の探索指針の確立、3. 医療・食品分野における実用化を目指す。

■ 活動内容

機能成分が細胞内のどこに働いて機能しているかを明らかにする方法として、形態プロファイリング解析法がある。腎臓が悪いと手足がむくむ、肝臓が悪いと黄疸が出る、といったように、生命機能の異常はしばしば生物の形態的特徴に反映される。このため、ある遺伝子の機能を明らかにする上で、その遺伝子の機能が失われている変異体の形態表現型を抽出し、定量的に解析することはきわめて有効な手段である。出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* は個々の遺伝子の単独破壊株などが作製されていることから、遺伝子機能と表現型との関係が調べられてきた。これまでに、機能が関連する遺伝子を欠損した細胞は、類似する形態を示すことが統計的に示されている。形態プロファイリング法は、出芽酵母を細胞の形態変化に基づいて、遺伝子の動作下、つまり生きている細胞内で化合物の相互作用を観測するという方法である。ある薬剤で処理することで変化した出芽酵母の形態を、様々な遺伝子破壊株の形態から類似するものを探すことで、その薬剤のターゲットとなる分子や経路を予測できる。出芽酵母では4,718の全非必須遺伝子破壊株の中から類似するものを探すことが可能であり、薬剤のターゲットを予測できる(図1)。

形態プロファイリング法により、未活用生物由来物質Aで処理した細胞はDNAのdouble strand break repairに関わる遺伝子破壊株と高い類似性を示した。このことから、未活用生物由来物質AはDNAダメージ、もしくはDNA修復機構の異常を誘導していると考えられた。そして、実際に出芽酵母細胞で、DNAチェックポイントタンパク質である、Rad53のリン酸化や γ -H2AXの発現が上昇することを確認

した。DNAダメージを引き起こす薬剤として、ヒドロキシシウレアやエトポシドなどが知られており、これらは抗がん剤として広く使用されている。このため、未活用生物由来物質Aも抗菌剤、抗がん剤として使用できることが期待される。今後は、未活用生物由来物質Aの直接のターゲットを決定し、動物実験を行う予定である。

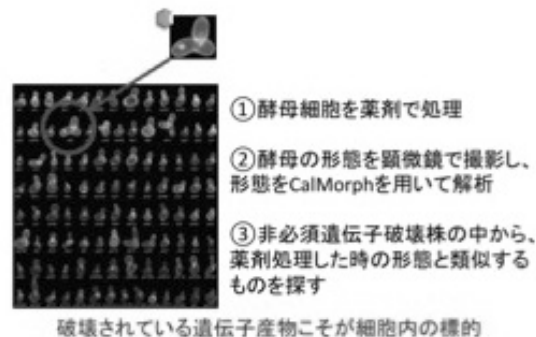


図1 形態プロファイリング法による薬剤のターゲット予測

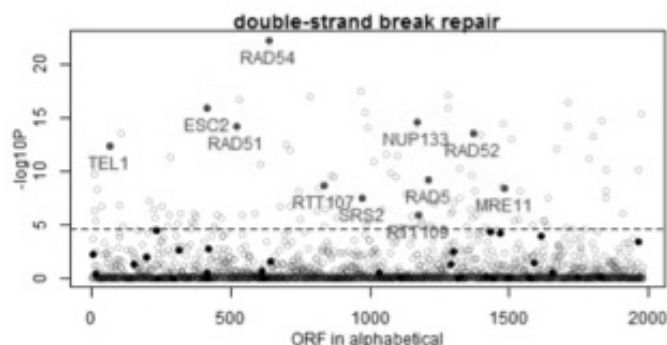


図2 未活用生物由来物質Aで処理した細胞はdouble-strand break repairに関わる遺伝子の変異株の形態と高い類似性を示した。

代表発表者 助川 裕子(すけがわ ゆうこ)
所 属 産総研・東大 先端オペランド計測技術 OIL
問合せ先 〒277-0882 千葉県柏市柏の葉 5-1-5
東京大学新領域生命棟 101 号室
TEL:04-7136-3654 FAX:04-7136-3651
URL:<http://www.aist.go.jp>

■キーワード: (1) 酵母
(2) 形態プロファイリング
(3) DNA 損傷・複製チェックポイント

■共同研究者:
東京大学大学院 新領域創成科学研究科 先端生命科学専攻 教授 大矢 禎一
産業技術総合研究所 触媒化学融合研究センター 官能基変換チーム 研究チーム長 富永健一