

A2-01 潜在空間を構築する生物活性データ取得法

菊地和也^{1,2} (阪大院工¹・阪大免疫学フロンティア研究センター²)

天然物(第1)と合成化合物ライブラリー(第2)という2つの化合物リソースを活用した生物活性分子の発見・同定は、化学と生物学の融合分野であるケミカルバイオロジー研究推進の駆動力となってきた。本領域では、これらに続く第3のリソースを提案する。この第3のリソースは、天然物の生物活性データを基に深層学習技術によって構築される化合物潜在空間(Latent Chemical Space)からバーチャルに創成され、強固な有機合成技術で実空間に具現化されるものである。この実現に向け、ケミカルバイオロジー、情報科学、有機合成の3班構成による「サイバー生物活性分子デザインラボ」を始動する。この第3のリソースから創出される化合物を起点とし、新しい生命機能解明や医薬・農薬シーズに結び付く画期的分子を高効率に開発できる生物活性分子デザイン法の新学理構築を目指す。

生物活性データの取得法及び応用法として、破骨細胞が実際に骨を溶かしている部位を可視化する蛍光プローブを作製し、生体2光子励起イメージング装置を用いて、*in vivo*における破骨細胞の機能評価を行った例を紹介する。化学プローブには標的細胞が存在する特定の組織への選択的輸送ができる仕組みを施し、低pH環境で蛍光を発する機能も組み込むことで、破骨細胞活性を選択的に可視化した。また、細胞の局在変化と活性変化をリアルタイムに画像化し、骨を溶かす強さを定量化し薬物活性評価を可能とした。さらに、酸を放出するタンパク質であるv-ATPaseを蛍光タンパク質でラベル化して局在を示し、違う色調の色素でv-ATPaseの機能である酸放出を可視化することで、標的タンパク質の動きと機能の違いを色分けして示すことに成功し、その違いを評価できる手法開発に成功した。

- 1) R. Hashimoto, M. Minoshima, J. Kikuta, S. Yari, S. D. Bull, M. Ishii, K. Kikuchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 20996.
- 2) M. Minoshima, J. Kikuta, Y. Omori, S. Seno, R. Suehara, H. Maeda, H. Matsuda, M. Ishii, K. Kikuchi, *ACS Cent. Sci.* **2019**, 6, 1059.
- 3) H. Maeda, T. Kowada, J. Kikuta, M. Furuya, M. Shirazaki, S. Mizukami, M. Ishii, K. Kikuchi, *Nat. Chem. Biol.* **2016**, 12, 579.
- 4) T. Kowada, J. Kikuta, A. Kubo, M. Ishii, H. Maeda, S. Mizukami, K. Kikuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 17772.

PROFILE

菊地和也 (大阪大学大学院工学研究科 教授・大阪大学免疫学フロンティア研究センター 教授)

1988年東京大学薬学部卒、1994年東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了、1994年カリフォルニア大学サンディエゴ校博士研究員、1995年スクリプス研究所博士研究員、1997年東京大学大学院薬学系研究科助手、2005年大阪大学大学院工学研究科教授、主な研究プロジェクト：生体内の分子や細胞の機能を可視化する化学プローブ開発、2010年日本学術振興会賞受賞、2012年日本化学会学術賞受賞、2018年科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞(研究部門)受賞