

疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療
基盤技術の創出

H25 年度
実績報告

平成25年度採択研究代表者

袖岡幹子

理化学研究所袖岡有機合成化学研究室
主任研究員

生理活性代謝物と標的タンパク質同定のための基盤技術の創出

§ 1. 研究実施体制

(1) 袖岡グループ

- ① 研究代表者: 袖岡幹子 (理化学研究所袖岡有機合成化学研究室、主任研究員)
- ② 研究項目
 - ・モデル系を用いたラマンスクリーニングの条件検討
 - ・結合部位同定のためのプローブ合成
 - ・標的タンパク質同定のためのプローブ合成

(2) 藤田グループ

- ① 主たる共同研究者: 藤田克昌 (大阪大学大学院工学研究科、准教授)
- ② 研究項目
 - ・ラマンスクリーニング法のためのラマン分光装置の開発
 - ・ラマンスクリーニング法のためのプレートの開発
 - ・ラマンスクリーニング法のための解析ソフトウェアの開発

§ 2. 研究実施の概要

本研究領域では、生理活性化合物が標的とするタンパク質やその結合部位を同定し、さらに新規代謝物を同定する、ケミカルバイオロジー研究の基盤技術となる新しいスクリーニング法の開発を行う。平成25年度のチーム全体の研究実施概要について、袖岡グループと藤田グループに分けて、それぞれまとめる。

今年度、袖岡グループでは、ラマンスクリーニングの条件検討を行った。既知の酵素阻害剤の中で標的酵素に対して共有結合を形成する化合物を選択し、これにラマンタグを導入した分子を設計・合成し、活性を維持した化合物を開発した。さらに、これを用いて酵素と共有結合を形成させ、ラマンスクリーニングによる結合部位同定を試みた。様々な条件検討を行った結果、結合部位として酵素の活性中心のアミノ酸残基を同定することに成功した。また、既知の酵素阻害剤だけではなく、独自に開発した化合物を用いてその結合部位の同定、さらには未知の標的タンパク質の同定を目指した。今年度は、ラマンタグを導入した分子プローブ創製を目指し、新規合成法の開発、構造活性相関研究に着手した。その結果、今後の分子設計、合成の基盤となる知見を得た。

藤田グループは、脂質混合物やタンパク質酵素消化物を網羅的に分析するためのラマン分光装置の開発を目標としている。今年度は、高感度、高速なスクリーニングを実現するための並列型の分光計測装置の基本設計について研究を進めた。ラマン散乱スペクトルを効率よく測定するために必要な高スループットな分光光学系を新たに考案した。また、その内容は、実用化にも十分考慮したシステムとして設計した。次年度以降、設計に基づいて装置の試作を行う。

さらに、両グループが協力してラマン分光スクリーニング用に試料作製方法についても検討を行った。異なる被解析物質の構造に関して前処理の過程を実験的に検討した。この結果を踏まえ、次年度以降、自動高速スクリーニングのための試料設置用デバイスの開発を行う。