



## 天然植物資源からの生物活性シード化合物の探索研究

松浪 勝義

医歯薬保健学研究科 薬科学専攻  
薬科学講座 生薬学 教授

当研究室では熱帯・亜熱帯植物資源を中心に医薬品シード化合物の探索研究を行っています。シード化合物はリード化合物とも呼ばれ新薬の種となる化合物のことを指し、一連の創薬研究の中で開始点に相当します。

現在、私たちは、ヒトがん細胞に対する増殖抑制作用を持つ化合物や種々の疾患に関係する酸化ストレスを緩和する抗酸化物質、熱帯域で問題となっているリーシュマニア感染症に対する化合物などの探索を、培養細胞やモデル生物（ゼブラフィッシュや線虫）を用いて進めています。ゼブラフィッシュは96 well plateで稚魚までであれば飼育可能なため、脊椎動物の*in vivo*モデルとして、近年、急速に創薬研究領域に導入が進んでいるモデル生物です。また、線虫は2-3週間の寿命の短さから寿命研究に強みを持ちます。最近行った研究では、コスメティクス領域で需要の大きいメラニン産生抑制効果を持つ化合物の評価にGFPを発現するゼブラフィッシュモデルを用いたり、生薬や漢方薬原料の安全性評価にゼブラフィッシュモデルが利用できることを提案しています。(図1)

活性化合物の探索源としては、沖縄亜熱帯植物や、タイ、ベトナム、インドネシア、マダガスカルなどの共同研究者から提供を受けた亜熱帯・熱帯植物資源、植物内生菌（エンドファイト）や病原微生物代謝産物などにも探索領域を広げています(図2)。また、化学変換を加えて「非天然型」天然物を創生することで化学構造の多様化をはかり、興味ある化合物の発見にも成功しました(図3)。これらの化合物に対して標的タンパク質の同定や、プロテオーム変動解析を行いメカニズム解析にも成果が得られつつあります。

創薬研究において、有用な新規化合物の探索(Hit to leadやlead generation)は、その後の化学的修飾(lead optimization)の過程を経て開発研究や臨床研究へと続きますが、私たちのグループはHitあるいはHit to leadの過程を担うことが使命だと考えており、霞キャンパスの他の専門家、例えば合成、分析、薬剤、薬理、動態といった分野の先生方になんとか創薬の種を提供できないか、アカデミア創薬につながらないかと日々奮闘しているところです。<sup>1)</sup>

1) <http://home.hiroshima-u.ac.jp/shoyaku/index.html>

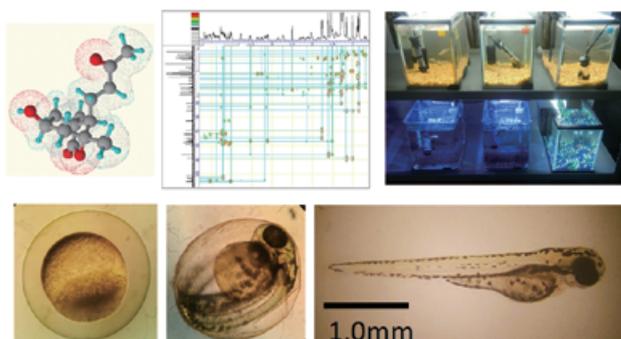


図1 モデル生物（ゼブラフィッシュ）を用いた探索研究

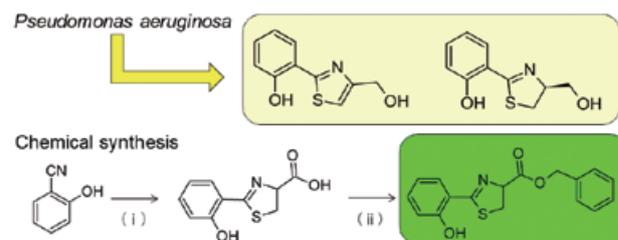


図2 病原微生物（緑膿菌）から得たシード化合物

### 新規リーシュマニア症治療薬のシード化合物の探索



図3 「非天然型」天然物の創出