第17回　Q&A

【学部2年生】

どのようなきっかけがあって、他大学に移られたのか？

普通は、教員の欠員が生じた時に公募があり、それに応募して採用されると移ることになります。

ホヤは例外的に繊維を体内でつくれるということか？

ホヤのようにセルロースを体組織に有する動物は他にはいないようです。ホヤのゲノムプロジェクトから、セルロース合成酵素の存在が明らかになったようです。

インドネシアの私生活において、一番苦労したことは何か？

やはり、お料理です。口に合うのですが、長く食べているとお腹がもたれてきます。

前半の話で、普通のアッセイ法では見つからないような天然物質を短期間でたくさん見つけることができたとあったが、「普通のアッセイ法」とは、薬学部の研究手段としての一般的なアッセイ法ということか？もしそうであれば、生物研究者（農学や水産学）のアッセイ法とどのように違うのか？

講演の中での「普通のアッセイ法」とは、医薬シーズを探索する際に用いるアッセイ法（「細胞毒性試験（がん細胞を殺すかどうか調べるアッセイ）」や「抗菌試験」、簡単な「酵素阻害試験」）のことを差して使いました。製薬会社では費用のかかるアッセイや複雑なアッセイも行うと思いますが、「大学に所属する天然物化学者が創薬研究のために行うような簡便なアッセイ法」として表現しました。農学や水産学では研究の目的が異なると思いますので、それに従いアッセイ方法も異なってくると思います。

生薬分野から全く違う分野である生命科学の研究に関わる時に、前もってその分野の知識を取得するのか？

異なる分野の研究に着手する際、あらかじめ調べる部分もありますが、研究を行いながらその都度疑問点を勉強しました。

E体よりもZ体の方が安定で、存在確率も多いと今月授業で学んだが、生体内などでもZ体の方が多いはず。それであればE体の方が生体内への影響力が強かったり受容体が多かったりしないとうまくスイッチの機能がはたせないのでは？

E体・Z体といっても、化合物によって生物活性の強さは異なると思います。また、受容体の性質も生物活性によって異なるのではないでしょうか。

たくさん化合物質を発見しているように見えたが、新種の化学物質はわりと簡単に見つかるものなのか疑問に思った。

次々に見つかることもありますが、そうでないこともあります。

ノトアミドを発見したとき、生物活性がなく、がっかりした物質だったようだが、すでに研究をしていたアメリカの先生と共に研究をすることによって、とても魅力的な物質になった間には、どんな発見・変化があったのか？

私たちは当初医薬シーズとなるような化合物を探索していたのでがっかりしたのですが、共同研究をきっかけとして、ノトアミド類縁化合物の生合成経路に関する研究が、サイエンスとして非常に興味深い方向に発展していきました。アメリカの共同研究者は有機合成化学が専門ですが、それら化合物を生合成する生物（カビ）があると、遺伝子を調べたり培養しながら生合成実験を行うことができるのです。

先生のお話は、ホヤ、インドネシアでの採集など海洋生物からとれた天然物が多かったが、なぜ海洋生物なのか。なぜ、海洋生物が新しい化合物を持っていることが多いのか。

ホヤや海綿の体内には長い進化の末に共生したと考えられる微生物が棲みついていますが、それらの生物が植物からは得られないような新奇性の高い化合物を生産していると考えられています。また、微生物は、自らの生体防御のために生物活性の強い化合物を生

産していると考えられています。

学生の時は植物を調べて、教員・研究者になってからは海へ行き、どちらの方が面白いか？

これまでの経緯から、現在は、海洋生物の成分に興味をもって研究しています。微生物からも興味深い化合物を得ています。

新しい天然化合物が見つかった時、まず何をしてみようと思うか？

通常、生物活性を指標にして目的の化合物の精製を行いますが、化合物や生物活性によって次の展開が異なってきます。生物活性の仕組みを調べたり、構造−活性相関を調べたり、または、他のアッセイも行ってみたり、などです。

変態誘起物質がマボヤの何に反応し、また着生するときにどのような反応が起き、マボヤの幼生の何がセルロースになっていくのか疑問に思った。

特に生き物を使った研究をしていると、面白い現象（研究の種）に出会うことが多いです。研究に対する興味は尽きなかったのですが、ホヤの研究を行った時に参加していたプロジェクトは5年間の期限付きのものでしたので、その後の研究を行うことができませんでした。

ホヤは雌雄同体で、他のホヤ同士で受精すると初めて知ったが。自己受精できないなら雌雄同体であるメリットは何か？

たとえば集団からはぐれたホヤ2個体がいた場合、雌雄同体でなければ、雌・雌あるいは雄・雄という組み合わせもでてくると思います。その場合は受精できませんが、雌雄同体なら受精可能です。それはメリットといえますが、そのために雌雄同体になったわけではないと思います。

シアノホルムアミドにはどういった性質があるのか？

私が見つけた化合物は、天然物としては初めてのシアノホルムアミド基を有する化合物でしたが、フジツボの幼生に対して着生阻害活性を示しました。

シアノホルムアミド基は具体的にどのような反応に関与するのか？

「反応」とは、フジツボの幼生に対する着生阻害活性に対してのことでしょうか。もしそうであるならば、そこまでは調べていません。

マボヤが卵などを産まないようにする条件として温度を下げて光を当てるとあったが、自然界では光が当たると水温が上がるイメージがあるが、実際はどうなのか。

水は温まりにくく冷めにくい物質です。海の表層の水温は光が当たると多少上がりますが、海全体の水の温度変化は、陸上よりも2ヶ月遅れるといわれています。

がんの薬として、E2 阻害剤の話があったが、E2 の阻害によって発がん物質ができなくなり、がんの増殖を抑えられることはわかったが、既にできてしまったがん細胞は残ったままなのか？それともアポトーシスや DNA 修復能力が向上し既存のがん細胞も減るのか？また、P53 の四量体形成を促進させるということは不可能なのか？

動物にできたがん細胞が、E2 阻害剤によって治癒されるかどうかを調べたという例はまだ報告されていないと思います。また、ご紹介した E2 阻害剤は p53 の四量体形成を直接促進させるというよりも、p53 の K63-ユビキチン化を阻害することにより結果的に p53 の四量体形成が促進されると考えています。p53 の四量体形成を積極的に促進させる化合物は、まだ開発されていないと思いますが、不可能とはいえないと思います。ご自身で研究してみてはいかがでしょうか。

今まで行ってきた研究の中で、講演で紹介された物質以外に興味深い物質は何か？

興味深い化合物については、講演の中で全てご紹介しましたが、特に、それらの中でもノトアミドが最も興味深いと思っています。

ユビキチン - プロテアソーム反応の阻害がどのようにして抗がん剤の開発につながるのか？

既に抗がん剤として認可されているプロテアソーム阻害剤 Voltezomib は、NF-kB シグナル経路への作用（IkB の分解の阻害）により腫瘍細胞をアポトーシスに誘導するといわれています。しかし、その作用だけでは、なぜ多発性骨髄腫に特に高い効果を示すのかということが説明できません。その説明として、Voltezomib はミスフォールドタンパク質の分解を阻害することにより、小胞体ストレスを増加させ多発性骨髄腫細胞をアポトーシスに導いていると考えられています。また、nutlin-3 という Mdm2 拮抗剤は、p53 の負の調節因子としての Mdm2 の作用を抑制するとともに、p53 のユビキチン化を阻害し、その結果としてプロテアソームによる p53 の分解を抑制していると考えられます。

【学部2年生以外】

海洋生物生長または阻害の点でクラゲに対するアッセイはされたか？

クラゲは一度も使いませんでした。ご紹介したホヤ・フジツボ以外では、ヒドラやイガイの幼生はアッセイに使ったことがあります。