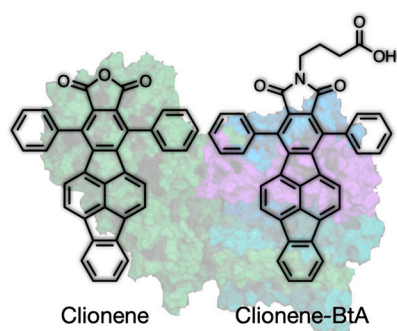


【目的】 ナノカーボン類は材料科学に革命をもたらしたが、「カーボン＝材料」という固定観念のためバイオ分野への展開はあまりなされていない。本研究の目的は、従来の生体機能分子にはないナノカーボンの特徴を活かした分子設計によって創薬分野に革新をもたらす生物活性分子ナノカーボンを創製することである。これまで、創薬のための経験則として、生物活性分子らしさの基準（リピンスキーの法則）が提唱されてきた。各製薬会社の研究によってリピンスキーの法則に基づく化合物集合体（ケミカルスペース）からの医薬品はほぼ探索し尽くされており、新規医薬品の発見は世界的にも困難な状況にある。ナノカーボンは、リピンスキーの法則から大きく外れた分子の特性を備えているため、本研究の成功は従来のケミカルスペースを大きく拡張することを意味しており、新たな探索領域に基づく創薬研究分野の新潮流が生まれると期待される。

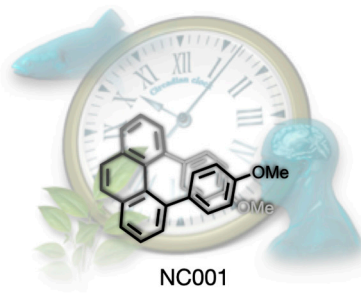
【方法】 本研究では主にタンパク質間相互作用、免疫シグナル、体内時計、抗がん作用、バイオフィーム形成を制御する分子ナノカーボンの創製を行った。いずれも既にヒット分子を見出しており、本研究では高活性・選択性分子の開発、制御機構の解明、創薬への応用を行った。

【結果】 タンパク質間相互作用（protein-protein interaction : PPI）は生体内の数多の生命現象に関わっており、創薬開発における有力なターゲットとして注目を集めている。タンパク質間相互作用制御のための新しい分子として、最近、クリオネの形をした分子ナノカーボン「クリオネン」を見出している。クリオネンの構造活性相関研究を行うため、合計 7 種類のクリオネン誘導体を合成し、独自に開発したカイコ PND/PND-2 PPI に対する阻害活性の定量評価系 NanoBiT システムで活性を評価した。その結果、クリオネンの無水フタル骨格にブチル酪酸（Butyric acid）を導入したクリオネン誘導体（Clionene-BtA）が、クリオネンに匹敵する生物活性をもつことが明らかになった。生物時計は、地球の自転に伴う環境変化に適応するために生物が獲得した生理システムであり、昼夜の変化に対応した約 24 時間周期の概日リズムや四季の変化に対応した約 1 年周期の概年リズムを制御している。生物時計機構を解明し、自在な人工制御が可能となれば様々な疾患の克服に役立つだけでなく、食糧増産につながる動植物の生産性の向上が期待できる。最近 NC001 という我々が合成したナノカーボン分子に哺乳細胞の概日リズムを長周期化する活性があることを発見した。そこで NC001 誘導体ライブラリーの構築と活性評価を行い、構造と活性との相関関係を見出した。微生物が固相表面に形成する集合体であるバイオフィームは、細菌が外的要因から身を守るために形成するものだが、感染症や様々な疾患の原因とされており、特に医療現場や生態系における一大問題となっている。これまで、バイオフィームの化学的、生物的、物理的除去法が開発されてきたが、バイオフィームのみを選択的に阻害できる非殺菌剤の開発が強く望まれている。今回、738 種の分子を用いたバイオフィーム形成阻害試験を実施した結果、30%以上の阻害を示した分子を 13 種見出した。さらに、これら 13 種の分子のバイオフィーム破壊能を検証したところ、[6]CPP の誘導体である F₁₂[6]CPP が他の分子に比べ活性が高いことを見出した。

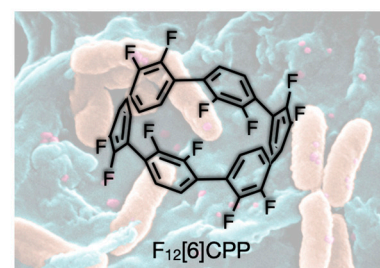
研究の概要



PPI制御・免疫シグナル制御



体内時計制御



バイオフィーム形成制御