

Symposium | Medium and Long-Term Program : Intersection of Life Sciences and Chemistry 2

📅 Wed. Mar 26, 2025 9:00 AM - 11:40 AM JST | Wed. Mar 26, 2025 12:00 AM - 2:40 AM UTC 🏢
[G]3101(3101, Bldg. 3, Area 4 [1F])

[[G]3101-1am] Intersection of Life Sciences and Chemistry 2

Chair, Symposium organizer: Masaki Kita, Hirokazu Arimoto

「化合物－生物－環境の相互作用を読み解く科学」と題する連続企画の第5回シンポジウムです。今回はケミカル・バイオロジーのトップ研究者から最新の話題提供をいただきます。さらに、生物の環境応答の観点から生物時計研究の最新動向を紹介いたします。参加者は、最先端の研究情報に触れ、新たな共同研究の可能性について議論できます。

9:00 AM - 9:05 AM JST | 12:00 AM - 12:05 AM UTC

Opening Remarks

◆ Japanese

9:05 AM - 9:40 AM JST | 12:05 AM - 12:40 AM UTC

[[G]3101-1am-01]

The Battle Between Bacteria and Fungi Through Natural Products

○Kenji Kai¹ (1. Osaka Metropolitan University)

◆ Japanese

9:40 AM - 10:15 AM JST | 12:40 AM - 1:15 AM UTC

[[G]3101-1am-02]

Chemical regulation of plant hormone-related transcription factor activity

○Yousuke Takaoka^{1,2} (1. Graduate School of Science, Tohoku University, 2. Division for the Establishment of Frontier Science of Organization for Advanced Studies at Tohoku University)

◆ Japanese

10:15 AM - 10:55 AM JST | 1:15 AM - 1:55 AM UTC

[[G]3101-1am-03]

Molecular Editing of Biologically Active Natural Products and Modulation of Cellular Functions

○Hiroki Oguri¹ (1. The University of Tokyo)

◆ Japanese

10:55 AM - 11:35 AM JST | 1:55 AM - 2:35 AM UTC

[[G]3101-1am-04]

Understanding the Mechanisms of Lunar and Seasonal Clocks and their Regulation by Small Molecules

○Takashi Yoshimura¹ (1. Nagoya University)

11:35 AM - 11:40 AM JST | 2:35 AM - 2:40 AM UTC

Closing Remarks

細菌と真菌の間で繰り広げられる天然物を介した生存競争

(阪公大院農) ○甲斐 建次

The Battle Between Bacteria and Fungi Through Natural Products

(Graduate School of Agriculture, Osaka Metropolitan University) ○Kenji Kai

Microorganisms have an outstanding ability to produce secondary metabolites, and these compounds play an important role in helping the producers survive in their ecosystems. We have harnessed these compounds and developed them for use as pharmaceuticals and agrochemicals. However, of the countless microorganisms that exist in nature, only a limited number have been biologically and chemically elucidated. Although the number of examples of chemical communication between microorganisms that we know of is limited, considering the fact that microbial secondary metabolites have made a significant contribution to our life, it can be said that there is still untapped scientific innovation lying dormant. In other words, it is important to gain a deeper understanding of the chemical interactions between microorganisms and use this to discover new secondary metabolites.

I have been interested in the unique phenomena that unfold between bacteria and fungi, and have continued to elucidate the natural products that intervene in these phenomena. In this lecture, I will introduce the chemical interactions that take place between *Ralstonia solanacearum* and *Fusarium oxysporum*. If time allows, I would also like to mention my other research theme, the study of bacterial polyynes.

Keywords : Chemical Communication, Natural Products, Bacteria, Fungi

微生物は卓越した二次代謝生産能を持ち、それらは生産者が生態系で生き抜くために重要な役割を果たしている。我々は、こうした化合物を拝借し、医薬品としての利用・発展させてきた。しかし、様々な環境中に無数に存在する微生物の中で、相互作用が生物学・化学的に解明されている例は限られている。我々が知り得た微生物間の化学コミュニケーションの例はわずかであるにもかかわらず、微生物の二次代謝産物が人類の生活に多大な貢献をしてきた事実を考慮すると、ここには未開拓の科学イノベーションがまだまだ眠っていると言えるだろう。すなわち、微生物間の化学的相互作用をより深く理解し、新たな二次代謝産物の発見につなげることが重要である。

近年、根圏微生物叢（マイクロバイオームなどとも呼ばれる）を対象とした遺伝子・代謝産物の網羅的解析が流行りであるが、そのような解析の後に重要になってくるのは個々の微生物間での詳細な化学的な解析である。特に、植物根圏で繰り広げられる微生物間相互作用は、SDGs に立脚した植物保護技術に資すると期待できる。私は細菌（バクテリア）と真菌（カビ）の間で繰り広げられるユニークな生命現象に興味を持ち、そこに介在する天然物（二次代謝産物）を解明することを続けてきた。本講演では、植物病原細菌である青枯病菌（*Ralstonia solanacearum*）と植物病原性真菌である *Fusarium oxysporum* の間で繰り広げられる化学相互作用を紹介する。時間が許せば、私のもう 1 つのテーマである細菌ポリイン類の研究についても言及したい。

1) Quorum sensing-dependent invasion of *Ralstonia solanacearum* into *Fusarium oxysporum* chlamydospores. C. Tsumori, S. Matsuo, Y. Murai, K. Kai, *Microbiol. Spectr.* **2023**, *11*, e00036-23.

植物ホルモン関連転写因子活性の人工制御への挑戦

(東北大院理¹・東北大高等研究機構²) ○高岡 洋輔^{1,2}

Chemical regulation of plant hormone-related transcription factor activity

(¹Graduate School of Science, Tohoku University, ²Division for the Establishment of Frontier Science of Organization for Advanced Studies at Tohoku University) ○Yousuke Takaoka^{1,2}

Plant hormones regulate life cycle of plants by controlling the activity of multiple transcription factors (TFs), leading to transcriptional reprogramming and diverse responses. Notably, while there are over 1,600 TFs in Arabidopsis, only a few transcriptional mediators (MEDs) directly interact with and modulate these TFs, revealing that their combinations dictate activation or inactivation of the target TFs. Additionally, many hormone-related TFs and MEDs contain intrinsically disordered regions (IDRs) that facilitate versatile interactions, highlighting the complexity of their interaction networks. Chemical tools that can selectively control these hormone-related TFs/MEDs are anticipated to be highly effective for analyzing plant hormone signaling. In this presentation, I will report the development of selective inhibitors targeting Jasmonate-related major TF, MYCs, by redesigning the 3D structure of IDR. This peptide-based tool suppresses the expression of MYC-downstream genes while enhancing the expression of genes related to the ethylene-responsive TF EIN3.

Keywords : *Plant hormone; Protein-protein interaction; Transcription factor; Chemical biology*

植物のライフサイクルを制御する植物ホルモンは、一つの分子で複数の転写因子 (TF) の活性を調節することで転写リプログラミングを起こし、多様な応答を誘導する。興味深いことに、膨大な数の TF (シロイヌナズナのゲノムには 1,600 種以上がコードされる) に対して、直接相互作用して機能を調節する転写メディエーター (MED) はわずか数種類であり、その組み合わせによって活性化・不活性化の方向性が制御されることが明らかとなりつつある^{1,2}。また、多くの植物ホルモン関連 TF や MED が、複数の相互作用相手に形を変えながら結合する天然変性領域 (IDR) を含むことも明らかとなっており、その相互作用ネットワークは極めて複雑である。このような植物ホルモン関連転写因子を選択的に制御する化学ツールは、植物ホルモンシグナル伝達の解析において有効であると期待されるが、これまでに報告例はほとんどない。

本発表では、ジャスモン酸関連主要転写因子 MYC を標的とし、IDR の構造をケミカルリデザインした MYC 選択的阻害剤を開発したので報告する³。このペプチド型ツールは、MYC 下流遺伝子の発現を抑制する一方、これとクロストークするエチレン関連 TF (EIN3) の下流遺伝子の発現を活性化することを見出した。発表では、ペプチド型ツールの低分子化の試みなどについても紹介する。

1) K. Kazan, *Front. Plant Sci.* **2017**, 8, 999.

2) Y. Takaoka*, M. Ueda*, *et al. J. Biol. Chem.* **2022**, 298, 101504.

3) Y. Takaoka*, R. Liu, M. Ueda, *PNAS Nexus* **2024**, 3, page312.

生物活性天然物の分子編集と細胞機能制御

(東大院理) 大栗 博毅

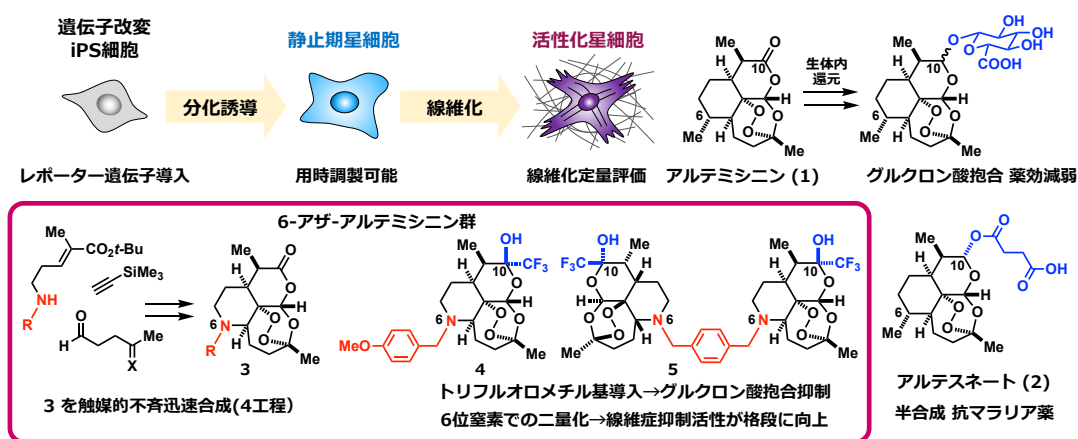
Molecular Editing of Biologically Active Natural Products and Modulation of Cellular Functions (*Graduate School of Science, The University of Tokyo*) ○Hiroki Oguri

Our group is developing biogenetically inspired modular assembly lines that enable the rapid generation of skeletally diverse variants of natural products. This presentation will introduce: (1) the generation of 6-aza-artemisinins, which exhibit potent antifibrotic effects, and (2) a novel approach to systematically diversify macrocyclic scaffolds of ecteinascidins by changing their ring junction from the C4 to the C5 position.

Keywords : Scaffold diversification; Molecular editing; Artemisinin; Ecteinascidins; iPS cells

演者らは生合成の基本戦略を模倣しつつ、天然物の構造を多様化する短段階合成プロセスを開発している¹⁻⁶⁾。本講演では、①線維症抑制活性を発現する6-アザ-アルテミシニン類の創製、②エクテナサイジン類のマクロ環の縮環位置を改変し、中分子骨格を系統的に多様化するアプローチを紹介する。

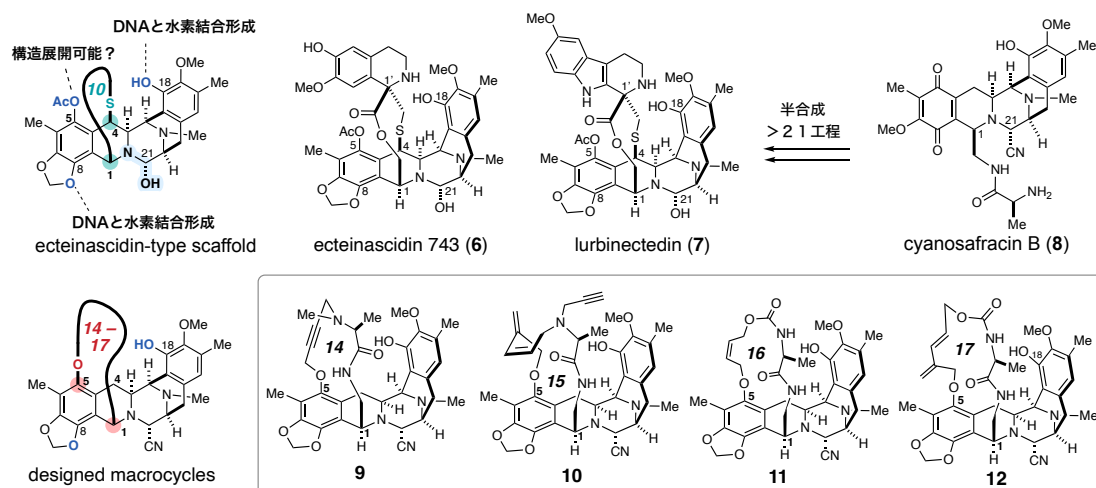
iPS 細胞技術と天然物骨格を改変する分子技術の融合による創薬リード創製：肝線維症の薬剤開発を阻んできた主要因は、コラーゲンや α -平滑筋アクチン(α -SMA) 等の線維を産生するヒト肝星細胞が現実的に入手不可能であったことにある。共同研究者である東大定量研の宮島・木戸らは、レポーター遺伝子を組み込んだ iPS 細胞を静止期の星細胞へ分化誘導し、肝星細胞の線維化(活性化)を定量的に評価するアッセイ系を開発した。この系で約 1,500 種類の化合物をスクリーニングし、有望な抗線維化作用を示す薬剤として、抗マラリア薬アルテミシニン (**1**) を見出した⁷⁾。アルテミシニン類は官能基が少なく、構造改変は 10 位ラクトン周辺にほぼ限定されている⁸⁾。また、アルテミシニン (**1**) では、生体内で 10 位ラクトンが還元され、生じた水酸基でグルクロン酸抱合が進行し、薬効が大幅に減弱する。



本研究では、**1** の 6 位に窒素を導入した 6-アザ-アルテミシニン類 **3**⁹⁾ の 6 位と 10 位を合理的に改変した。嵩高く電子求引性のトリフルオロメチル基を 10 位へ導入し

た **4** では、既存の薬剤 **1, 2** よりも優れた線維症抑制活性を発現した。更に、6 位の窒素を足掛かりに二量化させた中分子型 **5** では、既存のアルテミシニン類よりも 10~100 倍程度強力な線維化抑制活性を発揮することを見出した。

エクテナサイジン類 (6, 7) のマクロ環部位を改変する骨格多様化合成・DNA 二重鎖切断：悪性軟部腫瘍の治療薬である **6, 7** は、2 1 位が活性化されて生じるイミニウムカチオン中間体を介して DNA 副溝のグアニン残基と可逆的な共有結合を形成する。さらに、DNA 修復酵素や転写因子等の核内タンパク質と 3 成分複合体を形成し、強力な細胞増殖阻害活性を発揮する。筆者らが化学-酵素合成で創出した誘導体^{10,11)}や、Stoltz らの全合成研究¹²⁾から、母骨格 8, 1 8 位の酸素官能基は DNA との水素結合を介した相互作用に不可欠であることが示唆される。一方、5 位の酸素官能基は DNA との分子認識における寄与が比較的小さいと推定されるので、ダイナミックな構造改変が可能と考えられた。本研究では、マクロ環の架橋部位を 4 位から 5 位へ改変した 4 系統 (14, 15, 16, 17 員環) の天然物類似中分子群 **9-12** を設計した。



エクテナサイジン類 **6, 7** の半合成 (> 21 工程) と同一の出発原料 (シアノサフラシン B: **8**) から、非天然型のマクロ環を構築した中分子群 **9-12** を 6-10 工程で骨格多様化合成した。工程数を半減させるとともに、構造改変や機能性ユニット連結の足掛かりとなる官能基 (アルキン、共役ジエン、アミン等) を組み込みながら、マクロ環骨格の多様化を実現した。本研究で創り出した中分子群は、エクテナサイジン類に比肩する極めて強力な細胞増殖阻害活性を発現した。更に、がん研究会の清宮・旦らと共同で、合成した中分子群が DNA 二重鎖切断を誘起することを示した¹³⁾。

- 1) *Nat. Prod. Rep.* **2020**, 37, 1098. 2) *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 5938. 3) *Org. Lett.* **2023**, 25, 3596. 4) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202305122. 5) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, 63, e202318548. 6) *Chem. Sci.* **2024**, 15, 15599. 7) *Stem Cell Rep.* **2021**, 16, 3050. 8) *Chem. Lett.* **2021**, 50, 924 as a highlight review. 9) *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 9694. 10) *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 10705. 11) *Tetrahedron Chem* **2022**, 1, 100010. 12) *Acc. Chem. Res.* **2024**, 57, 1870. 13) Under revision.

月や季節のリズムを刻む体内時計の制御機構の解明とその制御

(名大 ITbM¹・名大院生命農学²) ○吉村 崇^{1,2}

Understanding the Mechanisms of Lunar and Seasonal Clocks and their Regulation by Small Molecules (¹*Institute of Transformative Bio-Molecules (WPI-ITbM), Nagoya University*,
²*Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University*) ○Takashi Yoshimura,^{1,2}

Daily changes in sleep and wakefulness, the lunar rhythm of coral spawning, and the annual bird migration are all examples of biological rhythms. To cope with cyclical environmental changes, organisms have evolved endogenous biological clocks. Although significant progress has been made in understanding of the molecular mechanisms underlying ~24-hour circadian rhythms (e.g., 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine), the mechanisms underlying lunar and seasonal rhythms remain unknown. We are using non-model organisms that have highly sophisticated lunar and seasonal rhythms to uncover their underlying mechanisms. Humans also show lunar and seasonal rhythms in physiology and disease. We are applying chemical genomics approaches to understand rhythmically regulated physiology and disease.

Keywords : *Biological Rhythms; Non-Model Organisms; Chemical Genomics*

1 日周期の睡眠覚醒リズム、満月のサンゴやウミガメの産卵、渡り鳥の渡りなど、生物の営みには1日、1か月、1年など、様々な周期の生物リズムが存在する。生物は地球や月の天体運動によって繰り返し訪れる周期的な環境変化に、より良く適応するために、進化の過程で様々な周期の体内時計を身につけた。約1日のリズムを刻む概日時計については理解が進んだが(2017年ノーベル生理学医学賞)、月や季節のリズムの仕組みは謎に包まれている。マウスやショウジョウバエなどのモデル生物はこれらのリズムを示さないため、我々は洗練された月や季節のリズムを示す非モデル生物にスポットライトをあてることで、これらのリズムの分子機構の解明に取り組んでいる。また、近年の研究からヒトの様々な生理機能や病態に月や季節のリズムが存在することが明らかになってきた。我々はケミカルゲノミクスのアプローチからこれらのリズムを制御する分子を探索し、仕組みの解明を試みている。本講演ではそれらの取り組みについて紹介したい。

- 1) Seasonal changes in NRF2 antioxidant pathway regulates winter depression-like behavior. T. Nakayama et al., *PNAS* **2020**, *117*, 9594-9603.
- 2) Prostaglandin E₂ synchronizes lunar-regulated beach-spawning in grass puffer. J. Chen et al., *Curr. Biol.* **2022**, *32*, 1-9.

