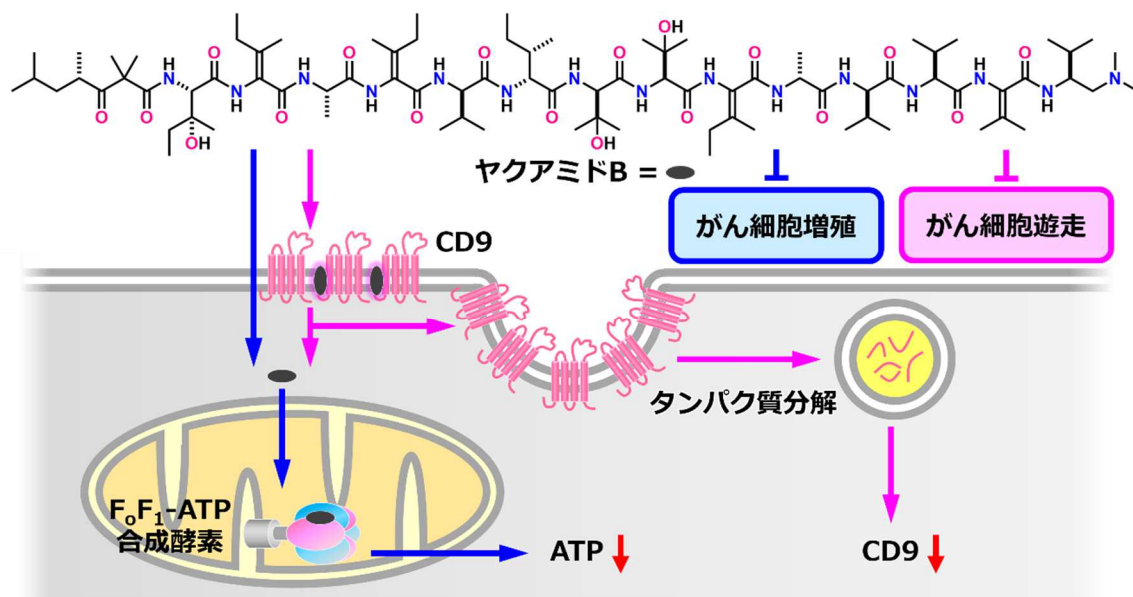


国立大学法人東京大学  
国立大学法人東京農工大学

## 深海由来の天然物でがん細胞を制御 ——ヤクアミド B の 2 つ目の標的タンパク質 CD9 の発見——

### 発表のポイント

- ◆光親和性標識（PAL）法を応用することで、抗がん活性天然物ヤクアミド B が、がん細胞の表面にあるタンパク質 CD9 と一過性の結合を生じることを突き止めました。
- ◆本天然物が ATP 合成酵素への作用に加え、がん幹細胞に関連する CD9 の分解も誘導し、がんの転移の最初のステップであるがん細胞の移動を止める可能性を見出しました。
- ◆CD9 を標的とする初めての天然物であるヤクアミド B は、複数の標的に関する細胞機能を同時に制御できる新規抗がん薬として開発されることが期待されます。



ヤクアミド B が示すがん細胞に対する二重作用（増殖抑制・遊走抑制）

### 概要

東京大学 大学院薬学系研究科の付俊豪 大学院生（研究当時）、神谷光一 大学院生（研究当時）、喜多村佳委 大学院生（研究当時）、伊藤寛晃 准教授、井上将行 教授、東京農工大学 大学院工学研究院生命機能科学部門の櫻井香里 教授の研究グループは、東京大学 大学院理学系研究科の川原凌 大学院生（研究当時）、濡木理 教授、慶應義塾大学 医学部の志甫谷渉 准教授、東京科学大学 リサーチインフラ・マネジメント機構 バイオサイエンスセンターの細谷祥一 博士、理化学研究所 生命機能科学研究センターの中川れい子 博士、公益財団法人がん研究会 がん化学療法センターの馬島哲夫 博士との共同研究により、抗がん活性天然物ヤクアミド B の新規作用メカニズムを解明しました。光親和性標識（PAL）を応用することで、ヤクアミド B が、これまでに当研究グループが明らかにした ATP 合成酵素に対する作用に加え、細胞膜に存在するタンパク質 CD9 と一過性の結合を生じてその分解を誘導し、がん

細胞の増殖とがん細胞の移動（遊走）を抑制する二重の作用を示す可能性を世界で初めて示しました。今回の成果は、天然物の一過性の相互作用を解析する強力な手法として PAL 戦略が有用であることを示すとともに、天然物の性質を活用した複数の標的に関する細胞機能を同時に制御できる新規抗がん薬の開発や、新規タンパク質分解誘導戦略の創出への新たな可能性を拓きます。

## 発表内容

天然物（注 1）はその構造の複雑性ゆえ、しばしば複数の生体分子と短時間の相互作用をもちます。そのため、1 つの作用だけでは天然物の示す生体への作用の全体像を説明しきれないケースが少なくありません。本研究では、屋久新曾根産の深海海綿由来の抗がん活性ペプチド系複雑天然物であるヤクアミド B の作用メカニズムを、光親和性標識（PAL、注 2）法を用いて解明しました。ヤクアミド B は、以前の本研究グループの研究によって、生命活動のエネルギーとなる分子である ATP を作る  $F_0F_1$ -ATP 合成酵素（注 3）に作用することが明らかにされていましたが、これだけではヤクアミド B のもつユニークな抗がん活性を説明することはできませんでした。本研究グループは、光をトリガーにしてヤクアミド B が結合するタンパク質を釣り上げることができる分子（PAL プローブ、図 1）を用い、細胞内外でヤクアミド B が関与する一過性の相互作用の同定に挑みました。その結果、ヤクアミド B ががん細胞の表面にあるタンパク質 CD9 と一時的に結合し、その分解を誘導することを世界で初めて発見しました。

本研究グループは、まずヤクアミド B の構造に基づいた PAL プローブを新たに設計・全合成（注 4）して標的の同定と結合部位解析を試み、PAL プローブが CD9 の細胞質側の領域に結合することを突き止めました。また、PAL プローブが生きたがん細胞のどこに存在するかを可視化したところ、がん細胞表面にある CD9 と一過性の結合を生じることがわかり、この結合がヤクアミド B 自身と CD9 のいずれの細胞内取り込みも促進することが示されました。この過程で、CD9 は細胞内で分解され、がんの転移の最初のステップであるがん細胞の移動（遊走）が抑制されている可能性を見出しました。一方で、ヤクアミド B はミトコンドリアに移行し、 $F_0F_1$ -ATP 合成酵素に作用して細胞内の ATP の枯渇を引き起こします。これらの結果から、ヤクアミド B の示すがん細胞増殖抑制とがん細胞遊走抑制作用は、ATP の枯渇と CD9 の分解誘導という二重の作用に起因する可能性を初めて示しました。

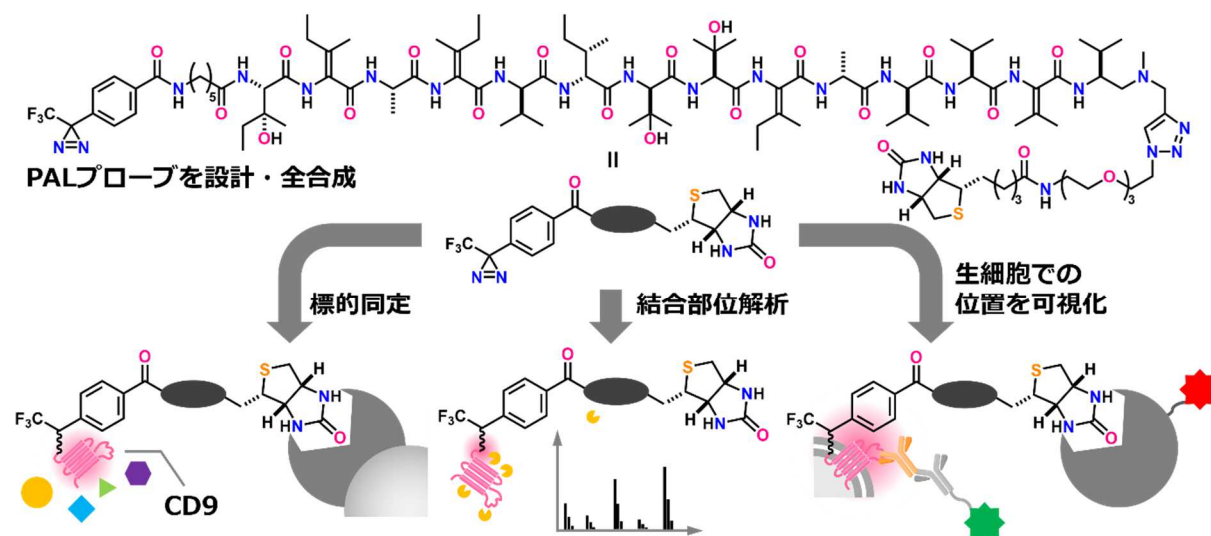


図 1：PAL プローブによる解析の概要

CD9 は、「がんの親玉」であり、再発、転移、耐性にも関連するといわれるがん幹細胞の重要なマーカーとして報告されています。ヤクアミド B は、CD9 に結合して分解誘導を示す初の天然物であり、本研究成果は、新規抗がん薬をはじめとする CD9 の関連する創薬アプローチの可能性を新たに開拓しました。また、本研究で明らかにした天然物のもつ多面的な作用は、生体の複数の標的が司る細胞機能・シグナル伝達経路を同時に制御することができる次世代の創薬の出発点となる可能性を秘めており、天然物創薬のさらなる発展性を示しました。

## 発表者・研究者等情報

東京大学 大学院薬学系研究科

井上 将行 教授

伊藤 寛晃 准教授

付 俊豪 博士課程、東京農工大学特別研究生（研究当時）

神谷 光一 博士課程、東京農工大学特別研究生（研究当時）

喜多村 佳委 博士課程（研究当時）

東京農工大学 大学院工学研究院生命機能科学部門

櫻井 香里 教授

東京大学 大学院理学系研究科

濡木 理 教授

川原 凌 修士課程（研究当時）

慶應義塾大学 医学部

志甫谷 渉 准教授

東京科学大学 リサーチインフラ・マネジメント機構 バイオサイエンスセンター

細谷 祥一 博士

理化学研究所 生命機能科学研究センター

中川 れい子 博士

公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター

馬島 哲夫 博士

## 論文情報

雑誌名 : Journal of the American Chemical Society

題 名 : Photoaffinity Labeling Strategy Reveals Tetraspanin CD9 as a Transient Target of Anticancer Yaku' amide B

著者名 : Junhao Fu, Koichi Kamiya, Kai Kitamura, Ryo Kawahara, Wataru Shihoya, Osamu Nureki, Shoichi Hosoya, Reiko Nakagawa, Tetsuo Mashima, Hiroaki Itoh\*, Masayuki Inoue\*, Kaori Sakurai\* (\*共同責任著者)

D O I : 10.1021/jacs.5c13808

U R L : <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.5c13808>

## 研究助成

本研究は、日本学術振興会(JSPS)[科学研究費補助金 基盤研究(S) (JP22H04970: 研究代表者 井上将行)、基盤研究(C)、学術変革領域研究 A (JP21K05286、JP24K08612、JP23H04880、JP23H04889: 研究代表者 伊藤寛晃)、基盤研究(S) (JP21H05037: 研究代表者 濡木理)、特別研究員奨励費(JP24KJ0784: 付俊豪)、先端モデル動物支援プラットフォーム(AdAMS)・分子プロファイリング支援活動(JP22H04922)、ACBI プログラム]、東京農工大学グローバルイノベーション研究院、小林財団(研究代表者 櫻井香里)、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム(JPMJSP2108)の支援を受けて実施しました。

## 用語解説

- (注 1) 天然物とは、自然界に存在する物質で、主に微生物や動植物が生産する有機化合物(天然有機化合物)のことです。
- (注 2) 光親和性標識とは、フォトアフィニティ標識または PAL と呼ばれ、ある化合物に光を照射して反応性の高い化学種を発生させ、これと近傍に存在するタンパク質などの生体分子との間に共有結合を作る方法のことです。結合に基づいて、ある化合物が作用する生体分子を調べることができます。
- (注 3)  $F_0F_1$ -ATP 合成酵素とは、細胞小器官であるミトコンドリアの膜に存在し、膜を隔てた  $H^+$  の濃度勾配を利用して ATP を合成する酵素のことです。
- (注 4) 全合成とは、単純な構造をもつ化合物から、多段階の化学変換を組み合わせることで目的の化合物を作り上げることです。

## 問合せ先

(研究に関する問合せ)

東京大学大学院薬学系研究科

教授 井上 将行 (いのうえ まさゆき)

Tel : 03-5841-1354 E-mail : inoue@mol.f.u-tokyo.ac.jp

東京農工大学大学院工学研究院生命機能科学部門

教授 櫻井 香里 (さくらい かおり)

Tel : 042-388-7374 E-mail : sakuraik@cc.tuat.ac.jp

(報道に関する問合せ)

東京大学大学院薬学系研究科 庶務チーム

Tel : 03-5841-4702 E-mail : shomu@mol.f.u-tokyo.ac.jp

東京農工大学 総務課広報室

Tel : 042-367-5930 E-mail : koho2@cc.tuat.ac.jp