

細胞形態変化を指標とした生物活性物質の探索

二村友史

理研・環境資源科学研究センター

近年、化学の力を利用して生命現象を解き明かすケミカルバイオロジー研究が注目されている。オリジナリティーあるケミカルバイオロジー研究を展開する上で第一ステップとなるのは、興味深い生理活性を有する化合物(バイオプローブ)を発見することである。私はこれまで、細胞の形態変化に着目した独自の評価系構築を行い、スクリーニング、活性物質の同定、作用機序解析を進めてきた。本研究会では以下の研究について紹介する。

1) 細胞形態変化データベース「モルフォベース」の構築と活用

がん細胞に抗がん剤を添加すると、その作用機序に応じて細胞の形が変化して死に至る。そこで細胞の形をコンピューター上で定量化する方法を開発し、形態変化と薬剤作用とを関連づけたデータベース「モルフォベース」を構築した。また作用未知化合物がデータベース内のどのリファレンス化合物と類似するかをスコア化する方法を開発し、抗がん物質 NPD6689 や GN39482、ピロリジラクトンの作用を明らかにした。

2) AI を利用した抗真菌活性物質の探索

イネいもち病の形態解析では、深層学習を利用し、蛍光染色を一切ほどこさない細胞画像データをコンピューターに学習させ、いわゆる顔認証と同じ要領で迅速に細胞形態を分類させた。最近、この手法を天然物スクリーニングに応用して一放線菌代謝物から新規 26 員環マクロライド化合物を見出した。

文献

- 1) Yamamoto K, Futamura Y, Uson-Lopez R, Aono H, Shimizu T, Osada H. YO-001A, a new antifungal agent produced by *Streptomyces* sp. YO15-A001. **J Antibiot** (2019) 72: 986-990.
- 2) Minegishi H, Futamura Y, Fukashiro S, Muroi M, Kawatani M, Osada H, Nakamura H. Methyl 3-((6-methoxy-1,4-dihydroindeno[1,2-c]pyrazol-3-yl)amino) benzoate (GN39482) as a tubulin polymerization inhibitor identified by MorphoBase and ChemProteoBase profiling methods. **J Med Chem** (2015) 58: 4230-4241.
- 3) Futamura Y, Kawatani M, Muroi M, Nogawa T, Aono H, *Osada H. Identification of a molecular target of a novel fungal metabolite, pyrrolizilactone, by phenotypic profiling systems. **ChemBioChem** (2013) 18: 2456-2463.
- 4) Futamura Y, Kawatani M, Kazami S, Tanaka K, Muroi M, Shimizu T, Tomita K, Watanabe N, Osada H. Morphobase, an encyclopedic cell morphology database, and its use for drug target identification **Chem Biol** (2012) 19: 1620-1630.