



川島 茂裕 准教授
Shigehiro KAWASHIMA

研究分野：ケミカルバイオロジー、生体内人工触媒反応、染色体生物学、エピゲノム

研究内容：最先端の有機合成化学と生命科学を融合した新しいテクノロジーの開発を目指しています。特に、生体内の酵素反応を補完・代替・凌駕しうる化学触媒を開発し、生体内に組み込むことで、生体の化学秩序に合成的かつ積極的に介入して疾病を治療するという新しい概念「触媒医療 (Catalysis Medicine)」を医療の新たなパラダイムへと発展させることを目標に研究に取り組んでいます。

2003年 東京大学理学部生物化学科卒業
2005年 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻修士課程修了
2008年 東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程修了
2009年 The Rockefeller University postdoctoral fellow

2012年 東京大学大学院薬学系研究科 ERATOグループリーダー
2016年 東京大学大学院薬学系研究科 特任講師
2021年 東京大学大学院薬学系研究科 特任准教授
2022年 東京大学大学院薬学系研究科 准教授

触媒医療の実現に向けて ～エピゲノムを操作する化学触媒の開発～

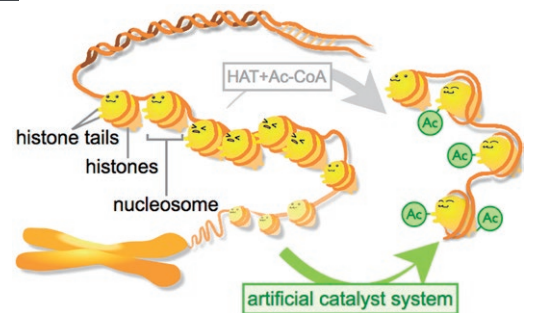
触媒医療

生命現象は、タンパク質や核酸といった生体分子と、それらの分子構造を変換する化学反応のネットワークから発現します。生体内の化学反応のほとんどは酵素によって触媒されており、その異常は様々な疾患に繋がると考えられます。このような疾患に対して、生体内の酵素反応を補完・代替・凌駕しうる化学触媒を開発し、生体内に組み込むことで化学反応を正常化することができれば、新たな疾患治療戦略になると考えられます。我々は約10年前から、この新しい概念を「触媒医療 (Catalysis Medicine)」として提唱し、その実現に向けて研究を行っています。触媒医療の実現には、生体内環境、つまり膨大なオフターゲットが共存する中、水中・中性・希薄濃度・体温 (37℃程度) といった温和な条件で、標的タンパク質のみを選択的に反応できる化学触媒の開発が必須です。これらの条件は、物質供給を主眼としてフラスコの中でおこなう従来の化学では問われなかったものであるため難易度が高く、有機合成化学と生命科学を融合した新たな発想が必要になると考えられます。

エピゲノムを操作する化学触媒の開発

本講演では、エピゲノムを標的とした触媒医療を目指した研究についてご紹介します。染色体タンパク質であるヒストンは、様々な翻訳後修飾 (PTM) を受けることでエピゲノムを構成し、クロマチン構造および遺伝子発現の動的な制御に関与しています。ヒストンPTMの異常は、がん、腎臓・代謝疾患、精神・神経疾患、アレルギー・免疫疾患、産婦人科疾患など様々な疾患に関わるため、ヒストンPTMを人工的・化学的に導入することができれば、エピゲノム異常が関わる様々な疾患の原因解明および治療につながる事が期待されています。我々は現在までに、生細胞内ヒストンの特定のリジン残基を選択的に修飾できる化学触媒を開発してきました。さらに、その生体内人工触媒反応によってエピゲノムおよび遺伝子発現を変化させることにより、特定のがん細胞の増殖を阻害できることがわかってきました。一つの研究室の中で、合成化学者と生物化学者が密に議論しながら、多くの試行錯誤を経て生まれた革新的な化学触媒の開発プロセスについてできる限りご紹介できればと思っています。

図1



細胞核内において、遺伝情報であるDNAはヒストンタンパク質に巻きつくことによって折り畳まれている。ヒストンのPTM、特にヒストンアセチル化酵素 (HAT) により触媒されるリジンアセチル化は、クロマチン構造を弛緩させ遺伝子転写を活性化することが知られている。我々が開発した化学触媒系 (artificial catalyst system) は、細胞内の夾雑環境において、ヒストンを選択的にアセチル化し、遺伝子発現を変化させることが可能である。