

京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム  
研究者派遣プログラム

成果報告書

提出日：平成 29 年 9 月 5 日

【基本情報】

○申請者

採 択 年 度：平成 28 年度  
部 局 名 等：薬学研究科 医薬創成情報科学専攻  
職 名：助教  
氏 名：西村 慎一  
研究課題名：医薬品開発に資する細胞膜標的型の海洋天然物の取得

○渡航先

国 名：アメリカ合衆国  
研究機関名：カリフォルニア大学サンディエゴ校 スクリプス海洋研究所  
研究室名等：〔研究室名〕 Center for Marine Biotechnology and Biomedicine  
〔職名等・氏名〕 Distinguished Professor William Fenical  
渡 航 期 間：平成 28 年 8 月 19 日～平成 28 年 10 月 21 日（64 日間）  
平成 28 年 12 月 20 日～平成 29 年 8 月 9 日（232 日間）

○渡航期間中の出張

出 張 先：京都大学  
目 的：派遣元研究室における細胞膜標的型の海洋天然物探索についての打ち合わせ  
期 間：2017 年 6 月 5-6 日  
  
出 張 先：札幌  
目 的：日本ケミカルバイオロジー学会において成果発表と情報収集  
期 間：2017 年 6 月 7-9 日

# 京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム 研究者派遣プログラム

## 【成果】

### ○プロジェクトの成果及び今後の展開

#### ・研究概要

スクリプス海洋研究所 (Scripps Institution of Oceanography: SIO) は 100 年以上の歴史を有し、研究所として世界有数の規模を誇る。海洋気象学、地理学、生態学だけでなく、派遣者が専門にする海洋天然物化学が盛んな研究所である。研究スタイルの特徴の一つが研究室間の緊密な共同研究であり、微生物の収集、ゲノム解析、生物間相互作用の解析、化合物の単離・構造決定、生合成メカニズムの解明、質量分析技術の開発を専門にする研究室群が、独自に研究を展開しつつ、リソースと解析技術・情報をシェアすることでインパクトのある研究成果を多く発信している。本派遣プログラムにおいて派遣者は、化合物の探索・単離・構造決定のスペシャリストである William Fenical 先生の研究室において、生体膜を標的とし、医薬品開発に資する抗真菌化合物の探索研究を行った。当該研究所が保有する膨大な海洋微生物の培養液抽出物のうち約 4,000 サンプルを、派遣者らが独自に開発してきた探索系に供し、4 つの興味深い化合物の取得に至った。得られた化合物のうち一つについては合成誘導体を調整し、生物活性の評価を行った。今後、取得した化合物による生物活性の発現メカニズムを解析し、新しい抗真菌剤と抗真菌剤のターゲット因子の提案につなげたい。

#### ・国際共同研究の立上げ・ネットワークの構築

Fenical 先生と見出した複数の化合物について生物活性の発現メカニズムの解明研究を計画しており、必要に応じて研究費申請・獲得を行う予定である。また、当該化合物の生産者にとっての機能や環境中での機能の解析、生合成遺伝子やその周辺領域の遺伝子配列解析を行う場合には SIO に在籍するスペシャリストとの共同研究を検討したい。

滞在期間中には米国における学会参加はしなかったが、研究所内のセミナーには極力参加し、情報収集とネットワーク作りに努めた。セミナーの一つは、月に一度のペースで開催される NPAG (<http://npag.ucsd.edu/>) である。約 10 の研究室が持ち回りでセミナーを担当し、現役のラボメンバーだけでなく、世界中の著名な天然物化学者もしばしばゲストスピーカーとして登壇する。金曜日の夕方からビールを片手にスピーカーもオーディエンスも気軽にディスカッションをする雰囲気は貴重な時間であった。現時点で直接的なネットワーク構築には至っていないが、ニーズが一致すれば国際共同研究や人材派遣プログラムの展開を検討する。

#### ・国際共著論文の投稿・発表等の状況、国際学会等での発表状況 [予定を含む]

スクリプス海洋研究所にて取得した天然有機化合物のうち、一つについては Fenical 博士と論文執筆中であり、2018 年 3 月に開催されるゴードン会議でも発表予定である。

#### ・在外研究経験によって習得した能力等

訪問先の Fenical 先生は海洋微生物からの新規天然物の取得を得意とする。SIO CMBB (Center for Marine Biotechnology and Biomedicine) や UCSD には微生物の収集、生合成機構の解明、質量分析技術の開発を得意とする研究室群が、リソースと解析技術・情報をシェアしながら研究を展開している。所内セミナーに参加していると、改めて、コラボレーションの成功には各グループがそれぞれに高い専門性を持つことが必要であると実感した。

教育について興味深かったのは、大学院生による研究プレゼンのクラスであった。SIO CMBB に所属する大学院生がモデレーターを務め、別な大学院生がプレゼンを行い、プレゼンター以外全ての大学院生がプレゼンの評価をするのである。A4 一枚のプレゼン評価用紙は、背景や仮説、方法・結果などの内容、スライドのデザイン、プレゼンテーションについての細かい採点とコメントで埋まる。また、研究員や PI も可能な限り参加し、特に PI は大学院生のメンターでもある

## 京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム 研究者派遣プログラム

ことからか、positive かつ encouraging な質問を出していたのが印象的であった。このクラスにより大学院生のプレゼン技術が上達すると同時に、研究内容や技術を周辺のラボでシェアすることにもつながり、研究プロジェクトの進捗にも貢献しているようである。

### ・在外研究経験を活かした今後の展開

現在、多くの実験作業はキット化が進んでいることも手伝って、自分の専門外の作業であっても比較的簡単に行えるものが増えてきた。そのため、研究技術について器用貧乏になってしまう可能性も高いように感じていた。そんなとき、私がある研究テーマを Fenical 先生に提案したところ、彼からは「面白いことは沢山ある。研究は焦点を絞って展開しなさい。」と声を掛けられた。この方針の是非を今は断言できないが、少なくとも高い専門性が無ければ効果的なコラボレーションも成立しないという大前提に改めて気づかされた。「何かに特化した研究展開」というのは今後、私の研究においても、後進への指導においても、基本的な指針の一つになるとおもう。

京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム  
研究者派遣プログラム

英文成果報告書

○申請者情報

部 局 名 : Graduate School of Pharmaceutical Sciences

職 名 : Assistant Professor

氏 名 : Shinichi Nishimura

研究課題名 : Discovery of membrane-targeting drug leads from marine environment

渡 航 期 間 : 8/19/2016 – 10/21/2016 (64 days)

12/20/2016 – 8/9/2017 (232 days)

○渡航先情報

国 名 : USA

研究機関名 : Scripps Institution of Oceanography, University of California, San Diego

研究室名等 : Center for Marine Biotechnology and Biomedicine

受入研究者名 : Distinguished Professor William Fenical

○渡航報告

Scripps Institution of Oceanography (SIO) was founded at La Jolla, San Diego, in 1903. This institution has been one of the largest oceanography institutes in the world. The research area includes biology, earth, oceans & atmosphere, and marine natural products chemistry. The Center for Marine Biotechnology and Biomedicine (CMBB) is a campuswide UCSD research division dedicated to the exploration of the novel and diverse resources of the ocean. Research programs focus on marine biomedicine and marine drug discovery. I visited Prof. William Fenical's group of SIO CMBB. Dr. Fenical is distinguished professor of oceanography and director of CMBB. His research interests broadly lie in developing knowledge of the biomedical resources found in the world's oceans. His specific research addresses the diversity of microbial life in the sea with particular reference to the discovery of new taxa of actinomycetes capable of the production of novel antibiotics and anti-tumor agents.

Prof. Fenical and colleagues have prepared a huge collection of microbial metabolites. The purpose of my stay in his group was to use the collection to find novel antifungal compounds targeting fungal membrane lipids. More than 4,000 samples were screened using our assay system and four compounds were identified to show potent anti-yeast activities. I then focused on one of the compounds and conducted a structure-activity relationship study by synthesizing related compounds. I found that two among seven related compounds showed potent anti-yeast activities probably by targeting membrane lipid-related system. We are now planning to write a paper after clarifying the mechanism of action. I'm also planning to investigate the mechanism of action of the other three compounds. We believe that we can identify new targets for antifungal drugs.

When I was at SIO, I had many seminars to attend. Since SIO is famous for its marine natural products chemistry, top scientists often visit and have seminars. In addition, there is a unique seminar, called NPAG (Natural Products Affinity Group; <http://npag.ucsd.edu/>). NPAG comprises a collection of over 200 chemists, biologists, biochemists, chemical biologists, and lovers of natural products that meet monthly to discuss topics in natural products research. Topics range from classical natural product research to chemical biology and total synthesis. The program is organized in on a quarterly basis with speakers from within the local community and abroad.

## 京都大学若手人材海外派遣事業 ジョン万プログラム 研究者派遣プログラム

The other interesting seminar was actually a class by and for grad students. Grad students from several laboratories studying marine natural products had a presentation of their research, while moderator was also a grad student. In addition, students scored the presentation and made comments about the presentation (e.g. seminar content, slide design, presentation, etc). Post-doc researchers and PIs also attend the class, and they made constructive, encouraging comments/suggestions. Students will be able to be a good presenter in this environment, while their projects will go on better since they can have advices from many people. In this way, people in CMBB shared information about research technique and research trend, and they can do collaboration smoothly if needed.

One of the most characteristic point within CMBB is the collaborative research around marine natural products, involving chemistry, molecular biology, genomics, and environmental science. Dr. Fenical's group is a specialist in discovering new compounds. Other groups contain a world-class biosynthesis research group, a chemical synthesis group, and microbiology group. CMBB groups are also conducting collaborative works with other UCSD research groups. They are producing high-impact research result. I think that such tight collaborating relationships should be constructed in Japan, too.



### **Photo with Prof. Fenical and lab members.**

Top) Prof. Fenical (left) and me. The symbolic Scripps Pier is on the back. Our office and laboratory is just 10 meters from this photo location. Right) Group photo of Prof. Fenical's group. Scientists come from a variety of countries, but focusing on a same research theme: finding a new bioactive molecules from marine microbes.

