エジンバラ公賞日 本 学 士 院 受賞者

北き

略生 専攻学科目 年 月 寄生虫学・生化学 一月

同 同 同 同 同 昭 昭 和 和 五 五 五 五 五 四二 八八五五 五 九 六 年 年 年 年 年 三月 五四四三月月月月

三月

東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了 東京大学薬学部製薬化学科卒業

薬学博士

パラグアイ国厚生省中央研究所プロジェクト順天堂大学医学部助手 東京大学理学部助手

JICAチームリーダー

(昭和六〇年八

順天堂大学医学部講師

月まで)

〇月 米国イリノイ大学客員研究員 東京大学医科学研究所助教授 (昭和六三年九月まで)

四四四三一月月月月月 長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科教授(現在に至る)長崎大学大学院熱帯医学・グローバルヘルス研究科長(現在に至る)東京大学大学院医学系研究科副研究科長・副医学部長(平成二七年三月まで) 東京大学大学院医学系研究科教授(平成二八年三月まで)

同同同同同平同同 二二二二一 八七七三〇三二二 年年年年年年年年

潔し

\_\_ O

多様な環境適応機構―」に対する授賞審の生存および拡散戦略の解明―寄生虫の薬学博士北 潔氏の「熱帯病原性微生物

査要旨

中南米や東南アジア、 有効なワクチンは皆無であり、 により極めて許容しがたい状況となっている。特に寄生虫は宿主で は高速・大量移動を可能にした交通機関の急速な発展や地球温暖化 奪っている。 天然痘を撲滅した。しかし AIDS や新型インフルエンザ、エボラ出 などの寄生虫症に関して感染の実態調査、媒介する昆虫(ベクター) ある哺乳類と同じ真核生物であり、 は依然として熱帯を中心に多くの人々の生活の質を低下させ命を マラリア、そして住血吸虫やフィラリア(糸状虫)などの寄生虫症 血熱など新たな感染症が出現し、眠り病などのトリパノソーマ症や 「ーロッパの人口を半分近くまでに減少させたペストを抑え込み、 、類の歴史は感染症との闘いの歴史である。 近代医学の発展は 中でも薬剤耐性の細菌やマラリアなどの病原体の拡散 アフリカにおけるマラリアやトリパノソーマ 特効薬も非常に少ない。北 宿主と生物学的に近いことから 潔氏は

> を目的として研究を進めている。 痛感し、寄生虫とその宿主であるヒトに関し「寄生適応機構の解明」の制圧プログラムに携わる中で寄生虫に関する基礎研究の必要性を

多細胞寄生虫 物を見出し、 トとしてのミトコンドリア呼吸鎖に関し、 への展開、 よる細菌のエネルギー代謝の維持機構解明からトリパノソーマ研究 考え、実際に in vivo で寄生虫やがん細胞に効果を示す複数の化合 吸鎖が宿主と大きく性質が異なることから優れた薬剤標的となると 殊な環境に適応し増殖していることを見出した。そしてこれらの呼 る種のがん細胞が寄生虫と類似のエネルギー代謝機構によりその特 謝を維持し生存、増殖していることを明らかにしてきた。さらにあ Ļ を進めた結果、寄生虫ミトコンドリアにおいて多様な呼吸鎖が機能 の極めて良い研究対象でもある。北氏は以上のような観点から研究 したと考えられる。この点から寄生虫は真核生物における適応現象 に適応し、宿主特異性や臓器特異性をそなえた種々の寄生虫が成立 先から出発し寄生生活に移行後の進化の過程において宿主内の環境 寄生現象は生物間相互作用の典型的な例である。自由生活型の祖 細胞質の酵素と協同しつつ環境の変化に対応してエネルギー代 (2) 単細胞寄生虫 開発を進めている。 (蠕虫) のエネルギー代謝戦略、 (原虫) 以下に(1)呼吸鎖のスイッチに のエネルギー代謝戦略、 北氏の業績について説明 (4) 創薬ターゲッ

# 明からトリパノソーマ研究への展開(1) 呼吸鎖のスイッチによる細菌のエネルギー代謝の維持機構解

を、 ち そのきっかけは大腸菌呼吸鎖の研究であった。北氏は大腸菌が酸素 りにし、さらに特効薬がないことを知り、その病原体である南米型 され、そこで中南米の風土病であるシャーガス病の患者を目の当た ど中南米、そしてインドネシアやフィリピン、マレーシアなど東南 ニア、コンゴ民主共和国、ガーナなどアフリカ、エルサルバドルな 酸化酵素の研究につながることになる。 た。この二つの酸化酵素の研究が後にトリパノソーマのシアン耐性 bd複合体を誘導し、 よるエネルギー転換反応を維持していることを見出した。すなわ の供給に対応して呼吸鎖電子伝達系を変動させ、 トリパノソーマ Trypanosoma cruzi の研究を開始したことによる。 療協力プロジェクトのチームリーダーとして南米パラグアイに派遣 アジアの国々で精力的に活動している。これは三○代前半に国際医 北氏は現在、グローバルヘルス分野の教育、 また低酸素の条件では酸素に高親和性の性質を持つシトクロム 酸素が充分ある時は末端酸化酵素としてシトクロムが複合体 環境の変化に適応していることを明らかにし 研究を目的としてケ 酸化的リン酸化に

> 視野に入れて開始した。 で、生活環の中で環境が大きく変化し、しかも生化学的、 と考えたのが、寄生虫のエネルギー代謝に関心を持った動機であっ と考えたのが、寄生虫のエネルギー代謝に関心を持った動機であっ と考えたのが、寄生虫のエネルギー代謝に関心を持った動機であっ にの大腸菌の研究を進めている中で、呼吸鎖の変動を通してエネ

## (2) 単細胞寄生虫(原虫)のエネルギー代謝戦略

寄生虫は単細胞と多細胞に分類され、それぞれ原虫、蠕虫と呼ばれる。宿主体内の低酸素の環境に生息する寄生虫のエネルギー代謝は宿主のそれとは大きく異なっており、独自の代謝系を用いて環境は宿主のそれとは大きく異なっており、独自の代謝系を用いて環境をの場合、自由生活性のステージの代謝は好気的であり、一方宿多くの場合、自由生活性のステージの代謝は好気的であり、一方宿事生様式によって、それぞれ特異的な系を発達させている。北氏はこの寄生虫の多様な適応戦略をそれまでの現象論から実際に関与するタンパク質や遺伝子のレベルで理解しようと考え、寄生虫に関する研究を開始した。

中でも特筆すべき研究は二種のトリパノソーマとマラリア原虫に

媒介するベクターの分布や生活環の違いから全く別の地域に拡散分 とアメリカ型の T. cruziのエネルギー代謝系の徹底的な比較から両 祖先に由来することを明らかにした。一方、アフリカ型の T. brucei たが、 ネルギー代謝に関する研究を開始した。その結果、T. brucei ミトコ 関しての研究である。上述した様にパラグアイから帰国後、 者が祖先は共通であるが、T. cruzi はシアン耐性酸化酵素を持たず、 この特徴の進化的な解析からトリパノソーマがミドリムシと共通の コハク酸脱水素酵素が新奇な構造を持つ酵素であることを見出し、 にアスコフラノンの阻害機構をも明らかにした(原田繁春博士らと よって晡乳類ミトコンドリアのシトクロムc酸化酵素との違いと共 を見出した。 下と極めて低濃度で特異的にこれを阻害する天然物アスコフラノン 流中の T. brucei の増殖に必須であることを突き止めた。さらにM以 ンドリア呼吸鎖の末端酸化酵素であるシアン耐性酸化酵素が宿主血 |共同研究)。アメリカ型の T. cruzi についても、ミトコンドリアの 、睡眠病の病原体 Trypanosoma brucei も加え、トリパノソーマのエ 大腸菌で発現系を確立して得られた酵素のX線結晶解析に 本酵素は非常に不安定で解析が全く行われていなかっ アフリ

に関してもオルガネラの多様性の観点から研究を進め、哺乳類赤血さらに3大感染症の一つ、マラリアの病原体であるマラリア原虫

布して行ったことを明確に示した。

球中では解糖系でATPを合成しているが、ベクターである蚊の中球中では解糖系でATPを合成しているが、ベクターである対の中では宿主である哺乳類と同じ酸化的リン酸化によってATPレベルには宿主である「関しても優れた研究を行なった。すなわち最も新しい出現と拡散に関しても優れた研究を行なった。すなわち最も新しい抗マラリア薬であることを明らかにし、さらにこの薬剤耐性変異のシトクロムbであることを明らかにし、さらにこの薬剤耐性変異のシトクロムbを持つマラリア原虫はベクターである蚊の中では増殖できないことを明らかにした(Sangkot Marzuki 博士らとの共同研究)。これはアトバコン耐性マラリアはたとえ出現したとしてもマラリアきないことを明らかにした(Sangkot Marzuki 博士らとの共同研究)では宿主である文の中では解糖系でATPを合成しているが、ベクターである蚊の中では宿主である味では解糖系でATPを合成しているが、ベクターである蚊の中では宿主である中では解糖系でATPを合成しているが、ベクターである蚊の中では宿主である味料を開発しているが、ベクターである蚊の中では宿主である味料を表しているが、ベクターである女の中では宿主である味料を表しているが、ベクターである女の中では宿主である味料といる。

## (3)多細胞寄生虫(蠕虫)のエネルギー代謝戦略

きく変化することから、寄生虫学領域だけでなく、さまざまな分野く研究を展開している。順天堂大学の大家 裕教授、高宮信三郎博士と共に回虫成虫の研究を進めた。蠕虫の代表として知られる回虫士と共に回虫成虫の研究を進めた。蠕虫の代表として知られる回虫士氏は原虫にとどまらず多細胞の寄生虫である蠕虫についても広北氏は原虫にとどまらず多細胞の寄生虫である蠕虫についても広

遺伝子レベルの解析から回虫のフマル酸呼吸が、 けるスイッチの様子が Parasitology Today 誌 素酵素)に代わって逆反応のフマル酸を還元する別の複合体Ⅱ うフマル酸呼吸に大きく変化することを見出した。フマル酸呼吸で 0 ルギー代謝機能であることを明らかにした。 Parasitology 諡) 61 から哺乳類へ寄生が成立するとともに獲得した進化的に新しいエネ ル酸還元酵素)が誘導される。この二種の複合体Ⅱの生活環にお -コンドリアの哺乳類型呼吸鎖から、 一研究者によって研究が進められてきた。 て成虫ミトコンドリアの呼吸系が好気的代謝を行っている幼虫ミ 好気的環境でコハク酸酸化を触媒する複合体Ⅱ(コハク酸脱水 の表紙に掲載されている。この二つの複合体Ⅱの 酸素の代わりにフマル酸を使 同氏は回虫の生活環にお (現在の Trends in 自由生活性の線虫 ラ

規模で拡散して行ったことを示している。

現模で拡散して行ったことを示している。

現模で拡散して行ったことを示している。

現模で拡散して行ったことを示している。

現模で拡散して行ったことを示している。

現模で拡散して行ったことを示している。

さらに最近、低栄養・低酸素の環境下で増殖するすい臓がんなど

応における重要かつ普遍的な戦略であることを示した。いることを明らかにし、フマル酸呼吸が細菌からヒトまで低酸素適ある種のがん細胞がフマル酸呼吸によってがん微小環境に適応して

# (4) 創薬ターゲットとしてのミトコンドリア呼吸鎖

も判ってきた。最近、 エキノコックスのコハク酸脱水素酵素をも同化合物が阻害すること 果的な薬剤がなく北海道のキタキツネの五○%近くが感染している 同研究から植物の本酵素の特徴も明らかになりつつある。さらに効 出されたが、その発見者のサセックス大学 Tony Moore 教授との共 せる。標的のシアン耐性酸化酵素は植物ミトコンドリアで最初に見 はトリパノソーマを一分で死滅させ、 合物として見出した糸状菌が産生する化合物であり、試験管の中で 部の田村学造博士のグループが、 また(2)で述べたアスコフラノンは一九七二年に東京大学・農学 アトペニン、フルトラニルなどのフマル酸呼吸阻害剤を見出した。 来、 の薬剤標的となる。北氏は東京大学・医科学研究所に異動して以 応に関わる呼吸鎖電子伝達系の多様な性質は宿主との違いから格好 ここまで述べてきた細菌、 北里大学の塩見和朗教授などとの共同研究から、ナフレジン、 実際にその効果を動物実験で証明することが 寄生虫からがん細胞に関する低酸素適 抗がん・抗ウイルス作用を示す化 感染したヤギを一晩で完治さ

からも北氏の成果の意義は多大である。のあらゆる生物とヒトの種の維持、保全をめざすワンヘルスの観点できた。この様に寄生虫症の多くは人獣共通感染症であり、地球上

相応しい業績である。

相応しい業績である。

相応しい業績である。

相応しい業績である。

相応しい業績である。

相応しい業績である。

相応しい業績である。

#### 文献目録

#### 主な著書:

### 主な論文 (\*重要)

- . Formation of a membrane potential by reconstituted liposomes made with cytochrome  $b_{562}$  o complex, a terminal oxidase of *Escherichia coli* K12. Kita, K., Kasahara, M. & Anraku, Y. (1982) *J. Biol. Chem.* 257, 7933–7935.
- 2. Terminal oxidases of *Escherichia coli* aerobic respiratory chain. I. Purification and properties of cytochrome  $b_{562}$ -o complex from cells in the early exponential

- phase of aerobic growth. Kita, K., Konishi, K. & Anraku, Y. (1984) J. Biol. Chem. 259, 3368–3374.
- \*Terminal oxidases of *Escherichia coli* aerobic respiratory chain. II. Purification and properties of cytochrome  $b_{588}$ -d complex from cells grown with limited oxygen and evidence of branched electron-carrying systems. Kita, K., Konishi, K. & Anraku, Y. (1984) *J. Biol. Chem.* 259, 3375–3381.
- Electron-transfer comlex of Ascaris suum muscle mitochondria. III. Composition and fumarate reductase activity of complex II. Kita, K., Takamiya, S., Furushima, R., Ma, Y.-C., Suzuki, H., Ozawa, T. & Oya, H. (1988) Biochim. Biophys. Acta (Bioenergetics) 935, 130–140.
- One-step purification from Escherichia coli of complex II (succinate:ubiquinone oxidoreductase) associated with succinate-reducible cytochrome b<sub>556</sub>.
   Kita, K., Vibat, C.R.T., Meinhardt, S., Guest, J.R. & Gennis, R.B. (1989) J. Biol. Chem. 264, 2672–2677.
- Sequence comparison between the flavoprotein subunit of the fumarate reductase (Complex II) of the anaerobic parasitic nematode, Ascaris suum and the succinate dehydrogenase of the aerobic, free-living nematode, Caenorhabditis elegans. Kuramochi, T., Hirawake, H., Kojima, S., Takamiya, S., Furushima, R., Aoki, T., Komuniecki, R. & Kita, K. (1994) Mol. Biochem. Parasitol. 68, 177–187
- \*Stage-specific isoforms of Complex II (succinate-ubiquinone oxidoreductase) in mitochondria from the parasitic nematode, *Ascaris suum.* Saruta, F., Kuramochi, T., Nakamura, K., Takamiya, S., Yu, Y., Aoki, T., Sekimizu, K., Kojima, S. & Kita, K. (1995) *J. Biol. Chem.* 270, 928–932.
- \*Oral and intraperitoneal treatment of *Trypanosoma brucei brucei* with a combination of ascofuranone and glycerol in mice. Yabu, Y., Minagawa, N., Kita, K., Nagai, K., Honma, M., Sakajo, S., Koide, T., Ohta, N. & Yoshimoto, A. (1998) *Parasitol. Int.* 47, 131–137.

- \*An anthelmintic compound, nafuredin, shows selective inhibition of complex I in helminth mitochondria. Ōmura, S., Miyadera, H., Ui, H., Shiomi, K., Yamaguchi, Y., Masuma, R., Nagamitsu, T., Takano, D., Sunazuka, T., Harder, A., Kölbl, H., Namikoshi, M., Miyoshi, H., Sakamoto, K. & Kita, K. (2001) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 60–62.
- Trypanosome alternative oxidase as a target of chemotherapy. Nihei, C., Fukai.
   Y. & Kita, K. (2002) Biochim. Biophys. Acta 1587, 234–239.
- \*Atpenins, potent and specific inhibitors of mitochondrial complex II (succinate-ubiquinone oxidoreductase). Miyadera, H., Shiomi, K., Ui, H., Yamaguchi, Y., Masuma, R., Tomoda, H., Miyoshi, H., Osanai, A., Kita, K. & Ōmura, S. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 473–477.
- Rhodoquinone reaction site of mitochondrial complex I, in parasitic helminth, *Ascaris suum.* Yamashita, T., Ino, T., Miyoshi, H., Sakamoto K., Osanai, A., Nakamaru-Ogiso, E. & Kita, K. (2004) *Biochim. Biophys. Acta* (Bioenergetics) 1608, 97–103.
- Mitochondria and apicoplast of *Plasmodium falciparum*: Behaviour on subcellular fractionation and the implication. Kobayashi, T., Sato, S., Takamiya, S., Komaki-Yasuda, K., Yano, K., Hirata, A., Onitsuka, I., Hata, M., Mi-ichi, F., Tanaka, T., Hase, T., Miyajima, A., Kawazu, S., Watanabe, Y. & Kita, K. (2007) *Mitochondrion* 7, 125–132.
- \*Anaerobic NADH-fumarate reductase system is predominant in the respiratory chain of *Echinococcus multilocularis*, providing a novel target for the chemotherapy of alveolar echinococcosis. Matsumoto, J., Sakamoto, K., Shinjyo, N., Kido, Y., Yamamoto, N., Yagi, K., Miyoshi, H., Nonaka, N., Katakura, K., Kita, K. & Oku, Y. (2008) *Antimicrob. Agents Chemother.* 52, 164–170.
- A cryptic algal group unveiled: A plastid biosynthesis pathway in the oyster parasite *Perkinsus marinus*. Matsuzaki, M., Kuroiwa, H., Kuroiwa, T., Kita, K. & Nozaki, H. (2008) *Mol. Biol. Evol.* 25, 1167–1179.

- Structures of *Trypanosoma cruzi* dihydroorotate dehydrogenase complexed with substrates and products: Atomic resolution insights into mechanisms of dihydroorotate oxidation and fumarate reduction. Inaoka, D.K., Sakamoto, K., Shimizu, H., Shiba, T., Kurisu, G., Nara, T., Aoki, T., Kita, K. & Harada, S. (2008) *Biochemistry* 47, 10881–10891.
- \*Novel mitochondrial Complex II isolated from *Trypanosoma cruzi* is composed of 12 peptides including a heterodimeric Ip subunit. Morales, J., Mogi, T., Mineki, S., Takashima, E., Mineki, R., Hirawake, H., Sakamoto, K., Ōmura, S. & Kita, K. (2009) *J. Biol. Chem.* 284, 7255–7263.
- \*Plasmodium cynomolgi genome sequences provide insight into Plasmodium vivax and the monkey malaria clade. Tachibana, S., Sullivan, S.A., Kawai, S., Nakamura, S., Kim, H.R., Goto, N., Arisue, N., Palacpac, N.M.Q., Honma, H., Yagi, M., Tougan, T., Katakai, Y., Kaneko, O., Mita, T., Kita, K., Yasutomi, Y., Sutton, P.L., Shakhbatyan, R., Horii, T., Yasunaga, T., Barnwell, J.W., Escalante, A.A., Carlton, J.M. & Tanabe K. (2012) Nat. Genet. 44, 1051–1055.
- Autophagy-related Atg8 localizes to the apicoplast of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. Kitamura, K., Kishi-Itakura, C., Tsuboi, T., Sato, S., Kita, K., Ohta, N. & Mizushima, N. (2012) *PLoS ONE* 7, e42977.
- Cloning and characterization of hypoxia-inducible factor-1 subunits from Ascarts suum A parasitic nematode highly adapted to changes of oxygen conditions during its life cycle. Goto, M., Amino, H., Nakajima, M., Tsuji, N., Sakamoto, K. & Kita, K. (2013) Gene 516, 39–47.
- \*Structure of the trypanosome cyanide-insensitive alternative oxidase. Shiba, T., Kido, Y., Sakamoto, K., Inaoka, D.K., Tsuge, C., Tatsumi, R., Takahashi, G., Balogun, E.O., Nara, T., Aoki, T., Honma, T., Tanaka, A., Inoue, M., Matsuoka, S., Saimoto, H., Moore, A.L., Harada, S. & Kita, K. (2013) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 4580–4585.
- 22. Type II Fp of human mitochondrial respiratory complex II and its role in adap-

- tation to hypoxia and nutrition-deprived conditions. Sakai, C., Tomitsuka, E., Miyagishi, M., Harada, S. & Kita, K. (2013) *Mitochondrion* 13, 602-609.
- Molecular basis for the reverse reaction of African human trypanosomes glycerol kinase. Balogun, E.O., Inaoka, D.K., Shiba, T., Kido, Y., Tsuge, C., Nara, T., Aoki, T., Honma, T., Tanaka, A., Inoue, M., Matsuoka, S., Michels, P.A.M., Kita, K. & Harada, S. (2014) *Mol. Microbiol.* 94, 1315–1329.
- In vivo curative and protective potential of orally administrated 5-amino-levulinic acid plus ferrous ion against malaria. Suzuki, S., Hikosaka, K., Balogun, E.O., Komatsuya, K., Niikura, M., Kobayashi, F., Takahashi, K., Tanaka, T., Nakajima, M. & Kita, K. (2015) Antimicrob. Agents Chemother. 59, 6960–6967.
- \*Parasites resistant to the antimalarial atovaquone fail to transmit by mosquitoes. Goodman, C.D., Siregar, J.E., Mollard, V., Vega-Rodríguez, J., Syafruddin, D., Matsuoka, H., Matsuzaki, M., Toyama, T., Sturm, A., Cozijnsen, A., Jacobs-Lorena, M., Kita, K., Marzuki, S. & McFadden, G.I. (2016) *Science* 352, 349–353.
- Selective cytotoxicity of dihydroorotate dehydrogenase inhibitors to human cancer cells under hypoxia and nutrient-deprived conditions. Miyazaki, Y., Inaoka, D.K., Shiba, T., Saimoto, H., Sakura. T., Amalia. E., Kido, Y., Sakai. C., Nakamura. M., Moore, A.L., Harada, S. & Kita, K. (2018) Front. Pharmacol. 9, 997.
- \*Evolution from covalent conjugation to non-covalent interaction in the ubiquitin-like ATG12 system. Pang, Y., Yamamoto, H., Sakamoto, H., Oku, M., Mutungi, J.K., Sahani, M.H., Kurikawa, Y., Kita, K., Noda, N.N., Sakai, Y., Jia, H. & Mizushima, N. (2019) *Nat. Struct. Mol. Biol.* 26, 289–296.
- \*Complete biosynthetic pathways of ascofuranone and ascochlorin in *Acremonium egyptiacum*. Araki, Y., Awakawa, T., Matsuzaki, M., Cho, R., Matsuda, Y., Hoshino, S., Shinohara, Y., Yamamoto, M., Kido, Y., Inaoka, D. K., Nagamune,

K., Ito, K., Abe, I. & Kita, K. (2019) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 116, 8269– 8274.

### 主な総説 (\*重要

- \*Electron-transfer complexes of mitochondria in *Ascaris suum*. Kita, K. (1992) *Parasitol. Today* 8, 155–159.
- Electron-transfer complexes in *Ascaris* mitochondria. Kita, K. & Takamiya, S (2002) *Adv. Parasitol.* 51, 95–131.
- \*Parasitology in Japan: Advances in drug discovery and biochemical studies. Kita, K., Shiomi, K. & Ōmura, S. (2007) *Trends Parasitol.* 23, 223–229.

w

- Spread and evolution of *Plasmodium falciparum* drug resistance. Mita, T., Tanabe, K. & Kita, K. (2009) *Parasitol. Int.* 58, 201–209.
- Diversity in mitochondrial metabolic pathways in parasitic protists *Plasmodium* and *Cryptosporidium*. Mogi, T. & Kita, K. (2010) *Purasitol. Int.* 59, 305-312
- 6. The NADH-fumarate reductase system, a novel mitochondrial energy metabolism, is a new target for anticancer therapy in tumor microenvironments. Tomitsuka, E., Kita, K. & Esumi, H. (2010) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1201, 44–49.
- '. \*Hit and lead criteria in drug discovery for infectious diseases of the developing world. Katsuno, K., Burrows, J.N., Duncan, K., van Huijsduijnen, R.H. Kaneko, T., Kita, K., Mowbray, C.E., Schmatz, D., Warmer, P. & Slingsby, B.T (2015) *Nat. Rev. Drug Discov.* 14, 751–758.