

別紙様式 3

京都ヘルスサイエンス総合研究センター共同研究に係る研究成果  
(ホームページ用)

グループ名	創薬研究グループ										
	(所属)	(職名)	(氏名)								
グループ長	京都薬科大学	教授	赤路健一								
研究組織の体制	京都薬科大学 京都工芸繊維大学 京都府立医科大学 京都府立大学	教授 教授 教授 教授	赤路健一 亀井加恵子 鈴木孝禎 椿 一典								
研究の名称	遺伝子発現制御および細胞死にかかわる新規機能調節分子の探索研究										
研究のキーワード (注1)	超高齢化社会、癌、アルツハイマー病、糖尿病										
研究の概要 (注2)	<p>超高齢化社会の進展に伴い、がん・アルツハイマー病・糖尿病等の疾患やその前段階としてのメタボリックシンドロームの制御が緊急に求められている。本研究では、これら超高齢化社会特有の疾患発症原因に深くかかわる分子の機能を調節できる分子の探索を大学連携のもとに進める。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">疾患</th> <th style="text-align: center;">対象分子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>がん</td> <td>ヒストン脱アセチル化酵素</td> </tr> <tr> <td>アルツハイマー病</td> <td>アミロイド生成酵素</td> </tr> <tr> <td>糖尿病</td> <td>肥満抑制関連遺伝子</td> </tr> </tbody> </table>			疾患	対象分子	がん	ヒストン脱アセチル化酵素	アルツハイマー病	アミロイド生成酵素	糖尿病	肥満抑制関連遺伝子
疾患	対象分子										
がん	ヒストン脱アセチル化酵素										
アルツハイマー病	アミロイド生成酵素										
糖尿病	肥満抑制関連遺伝子										

<p>研究の背景</p>	<p>上記の超高齢化社会特有の3つの疾患に深くかかわっている3種類の分子(細胞増殖の遺伝子発現調節にかかわるヒストン脱アセチル化酵素機能、アルツハイマー病発症原因とされるアミロイドβ分子の産生、肥満抑制に深くかかわるヒトAdipocyte Triglyceride Lipaseのホモログ遺伝子)に焦点を絞り、それらの機能を調節することで疾患の発症を抑えられる分子の探索を4つの大学の研究者の緊密な連携のもとに網羅的に行うこととした。</p>
<p>研究手法</p>	<p>研究体制を組織する各研究室では、これまでそれぞれの方法論に基づいて機能性分子の合成や評価法を進めてきた。今年度の本連携研究では、それぞれの研究室で前年度に得られた結果に基づく発展的研究を実施した。前年度と同様に、化合物供給を主に府立大・椿が担当し、細胞増殖の遺伝子発現調節にかかわるヒストン脱アセチル化酵素機能の評価(府立医大・鈴木)、アルツハイマー病発症原因とされるアミロイドβ分子産生抑制の評価(京都薬大・赤路)について新たな知見が得られた。また、前年度の実績に基づき、肥満抑制関連遺伝子機能評価(工芸繊維大学・亀井)例数の拡大と精密化研究を行った。</p>
<p>研究の進捗状況と成果</p>	<p>(a) ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害薬の探索  本年度は、昨年度連携研究で見出した化合物の酵素阻害様式について検討した。さらに、HDAC阻害活性を有する誘導体の探索とその作用メカニズムについて検討した。</p> <p>(b) クルクミン関連化合物のBACE1阻害活性の評価  まず、天然由来クルクミンのいくつかの関連誘導体を合成しそのBACE1阻害活性を検討したところ、ベンゼン環に結合した水酸基が重要な役割を果たしていることを明らかにした。物理化学的解析により、その作用メカニズムに関する検討を行った。</p> <p>(c) 肥満抑制関連遺伝子機能調節分子の探索  ヒトの中性脂肪蓄積心筋血管症の原因遺伝子に対応するショウジョウバエホモログ遺伝子の発現を向上させると肥満抑制効果が期待できる。この現象をもとに抗肥満作用を示す化合物探索を行った。その結果、京都府立医科大学より提供された化合物に作用があることが示され、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の抗肥満薬としての可能性が認められた。</p>

<p>地域への研究成果の還元状況</p>	<p>京都市内に位置する4大学が持つ合成技術や特徴的化合物群およびそれらの機能評価系を有機的に連携させることにより、化合物評価を多面的かつ網羅的に進めている。これらの連携研究から得られた成果を地域の健康維持に還元するとともに、京都発ベンチャー設立の可能性を探りたい。</p>
<p>研究成果が4大学連携にもたらす意義</p>	<p>今年度は、昨年度までの実績を基盤とする新たな分子機能発見やその作用メカニズム推定を行うことができた。このような分野横断的研究成果は、大学間連携協定に基づく各大学の特徴を生かした地域的共同研究体制を利用することにより初めて得られる。このような従来にない新たな研究組織を基盤とすることにより、単独の研究グループが持つ評価系のみでは着想困難な新たな骨格と機能を持ったシーズ化合物の発見が大いに期待できる。</p>
<p>研究発表 (注3)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 赤路 健一、鈴木 孝禎、亀井 加恵子、遺伝子発現制御および細胞死にかかわる新規機能調節分子の探索研究、第5回4大学連携研究フォーラム（京都）、2015年11月25日</li> <li>2. 劉 冠辰、亀井 加恵子、セロトニントランスポーターの機能解明、第5回4大学連携研究フォーラム（京都）、2015年11月25日</li> <li>3. 加茂翔伍、吉岡 快、倉持幸司、椿 一典、ナフトキノン二量体天然物Jugloresceinおよび関連天然物の全合成、第5回4大学連携研究フォーラム（京都）、2015年11月25日</li> </ol>

- 注1 「研究のキーワード」欄には、ホームページ閲覧者が、研究内容のイメージをつかめるように、キーワードとなる用語を3個から5個程度、記述すること。
- 注2 「研究の概要」欄には、ホームページ閲覧者の理解の助けとなるように、写真、表、グラフ、図などを用いて、作成すること。
- 注3 「研究発表」欄には、論文、学会発表、ニュース・リリース等について記述すること。
- 注4 研究成果が「知的財産」の発明に該当する場合は、ホームページでの公表により、新規性の喪失となるため注意すること。
- 注5 本書は、A4サイズ3ページ以内とすること。