

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	超高齢化社会特有の疾患発症に関わる生体分子の機能調節因子探索										
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、脂質代謝異常病										
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・脂質代謝異常症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生体成分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>ヒストン脱メチル化酵素</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>脂質代謝異常症</td> <td>セロトニントランスポーター</td> </tr> </tbody> </table>			疾患	対象分子	がん	ヒストン脱メチル化酵素	アルツハイマー病	アミロイド生成酵素	脂質代謝異常症	セロトニントランスポーター
疾患	対象分子										
がん	ヒストン脱メチル化酵素										
アルツハイマー病	アミロイド生成酵素										
脂質代謝異常症	セロトニントランスポーター										

<p>研究の背景</p>	<p>超高齢化社会特有の3つの疾患を取り上げ、それらの発症に深くかかわっている3種類の分子(がん細胞増殖の調節にかかわるヒストン脱メチル化酵素機能、アルツハイマー病発症原因とされるアミロイドβ分子の産生調節分子、脂質代謝異常症に関わるセロトニントランスポーター)に焦点をあて、それらの分子機能を調節することで疾患の発症を抑える方法の探索を4つの大学の研究者の緊密な連携のもとに行った。</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・評価研究を進めてきた。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研究を行った。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メチル化酵素機能の評価を府立医大・鈴木が、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を京都薬大・赤路が担当した。また、脂質代謝異常症にかかわるセロトニントランスポーターに焦点を当てた新たな探索研究を工芸繊維大学・亀井が担当した。</p>
<p>研究の進捗状況と成果</p>	<p>今年度は昨年度までの研究で見出したいくつかの特徴的化合物について定量的構造活性相関研究を進めるとともに、以下の項目に焦点を絞った研究を進めた。</p> <p><u>(a) リシン特異的脱メチル化酵素で活性化されるプロドラッグ型抗がん剤の検討</u>;多くのがん細胞で高発現するリシン特異的脱メチル化酵素とその阻害薬を利用したプロドラッグは、がん細胞において特異的に薬物を放出できる。そこで、本プロドラッグの一般性を確認するために2種類のヒストン脱アセチル化酵素阻害薬(vorinostat及びentinostat)を含む新規プロドラッグを設計・合成し、その有用性を検討した。その結果、新規プロドラッグが、がん細胞選択的な増殖抑制効果を示すことを確認した。</p> <p><u>(b) 高親和性基質配列に基づくBACE1阻害剤の構造最適化</u>; BACE1は、アミロイドβ前駆体タンパク質を切断することで、アルツハイマー病の発症原因と考えられているアミロイドβペプチドを産生する。今年度は、基質遷移状態型阻害剤とBACE1との共結晶の結晶構造解析から、P1'部位への疎水性官能基導入やP3~P4部位の疎水性環状構造の導入を進めた。その結果、開発のもととなった最初の基質型化合物の阻害活性を十倍以上向上させることに成功した。</p>

	<p>(c) ショウジョウバエを用いる脂質代謝関連遺伝子の機能解析; ショウジョウバエの脂肪細胞特異的にセロトニントランスポーター遺伝子をノックダウンし、その表現型解析によりセロトニントランスポーターの機能解明を行った。最初に、本ノックダウンにより体重や体長の減少が生じエネルギーセンサーが障害されることを見出した。さらに、ノックダウンの表現型レスキューにセロトニンが影響を及ぼさないことから、脂質代謝におけるトランスポーターの機能がセロトニンとは独立したものであることが示唆された。</p>
地域への研究成果の還元状況	<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、多面的かつ網羅的な化合物評価を進めている。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、京都地域の大学連携発ベンチャー設立へとつなげる努力を継続している。</p>
研究成果が4大学連携にもたらす意義	<p>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継続することにより、新たな分野横断的研究成果を得ることができた。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や新しい知見に基づく評価方法の改善を今後も続ける予定である。</p>
研究発表(注3)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 赤路 健一、鈴木 孝禎、椿 一典、亀井 加恵子. 超高齢化社会特有の疾患に関連する蛋白質の機能調節因子探索、第8回4大学連携研究フォーラム(京都)、2018年11月20日 2. Pham Le Anh Tuan, Tran Duy Binh, 亀井 加恵子、Serotonin transporter regulates lipid metabolism in <i>Drosophila melanogaster</i>, 第8回4大学連携研究フォーラム(京都)、2018年11月20日 3. 谷田優貴、伊東 幸裕、鈴木 孝禎、2級アミド基に対する置換ベンジルオキシメチル保護の検討、第8回4大学連携研究フォーラム(京都)、2018年11月20日 4. 佐々木沙夜香、倉持幸司、椿 一典. 新規転移反応によるフェナントレン形成機構の解明、第8回4大学連携研究フォーラム(京都)、2018年11月20日

- 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。