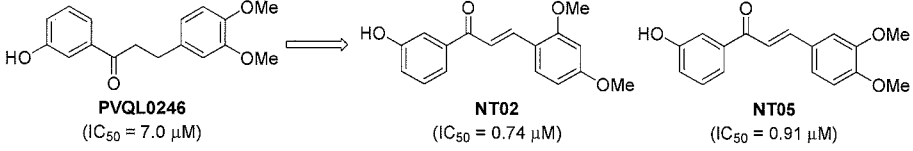


(様式3)

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 教授	赤路健一 山本 昌 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)	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喫緊の課題となっている。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関連する分子の機能調節分子探索を大学連携による各研究者の緊密な連携のもとに進める。		
	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>本研究では、上記の超高齢化社会特有の疾患発症原因に深く関連する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分子とその凝集、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、それらの機能調節分子探索を大学連携による各研究者の緊密な連携のもとに網羅的に行う。</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手法で機能性分子の合成法および評価法の開発を進めてきた。2013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ならびに薬剤学的評価の網羅的方法論の開拓（京都薬大・山本）についても引き続き研究を継続している。</p>
<p>研究の進捗状況と成果</p>	<p>(1) 新規ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害薬の探索 平成25年度は、椿グループがPVQL0246をリード化合物とした合成展開を行い、新たに10化合物を合成した。鈴木グループでそれらの化合物のHDAC阻害活性評価を行った。その結果、PVQL0246よりも10倍程度活性の強いNT02 ($IC_{50} = 0.74 \mu M$) とNT05 ($IC_{50} = 0.91 \mu M$) を見出した。</p> <div style="text-align: center;">  <p> PVQL0246 ($IC_{50} = 7.0 \mu M$) </p> <p> NT02 ($IC_{50} = 0.74 \mu M$) </p> <p> NT05 ($IC_{50} = 0.91 \mu M$) </p> </div> <p>(2) 新規アミロイド産生阻害剤の探索 昨年 の 連 携 研 究 結 果 に 基 づ き さ ら に 検 討 を 進 め た と ころ、ベンゼン環1個とカルボニル基および芳香環を持つ化合物が他の化合物と際立って異なるアミロイド相互作用を示すことが分かった。この化合物の基本構造は天然物であるクルクミンときわめて類似した構造を持っていた。そこで平成25年度は、本基本骨格を持った化合物を合成し、そのアミロイド産生抑制効果について検討を行った。その結果、このクルクミン2と同様に芳香環上に3個の酸素官能基を持つ化合物が高いBACE1阻害活性を示した。</p>

地域への研究成果の還元状況	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ることが可能になった。これらの連携研究から得られた成果を、けいはんな地区のベンチャー企業などとの連携へと発展させることで研究成果の地域への還元を行う計画である。
研究成果が4大学連携にもたらす意義	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精密化を行うことができた。このような横断的研究組織の構築は、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可能になった。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。
研究発表 (注3)	<p>1. 赤路 健一、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3回4大学連携研究フォーラム（京都）、2013年12月</p> <p>2. Tran Thanh Men、亀井 加恵子、赤路 健一、鈴木 孝禎、椿 一典、山本 昌、Development of therapeutic and preventing agents of metabolic syndrome-Drosophila melanogaster as a model for checking Brummer gene activity、第3回4大学連携研究フォーラム（京都）、2013年12月</p> <p>3. 川島 浩之、相馬 洋平、中西 智哉、北村 仁美、向井 秀仁、山下 正行、赤路 健一、木曾 良明、O-アシルイソペプチド法を応用したアルツハイマー病関連アミロイドペプチドの凝集阻害剤開発研究、第3回4大学連携研究フォーラム（京都）、2013年12月</p>

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。