

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。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">疾患</th> <th style="width: 50%;">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>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。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非ヒドロキサム酸化合物化合物PVQL0246の誘導体を設計、合成し、HDAC阻害活性評価を行った。その結果、リード化合物であるPVQL0246や過去に報告されたHDAC阻害活性を有する天然物Apigeninよりも高いHDAC阻害活性を有する化合物NT02、NT05を見出した。</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3種類の化合物についてBACE1阻害活性を評価したところ、芳香環上の置換基の違いによって阻害活性が異なることが分かった。そこで、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、芳香環の一つを変換することで阻害活性を向上させられることが分かった。</p> <p>(c) 肥満抑制関連遺伝子機能調節分子の探索 ヒトAdipose triglyceride lipase (ATGL)は中性脂肪蓄積心筋血管症の原因遺伝子である。そのショウジョウバエホモログ遺伝子が<i>brummer</i> (<i>bmm</i>)で、<i>bmm</i>の発現を向上させると肥満抑制効果が期待できる。そこで、ショウジョウバエでの<i>bmm</i>発現モニター法の数値化を進め、リード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が有意に<i>bmm</i>の発現を向上されることが示され、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。</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。このような従来には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"> 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4回4大学連携研究フォーラム(京都)、2014年12月2日 2. Tran Thanh Men、亀井 加恵子、山口政光、赤路 健一、鈴木 孝禎、椿 一典、山本 昌、Drosophila model for screening anti-obesity drug、第4回4大学連携研究フォーラム(京都)、2014年12月2日 3. 太田庸介、鈴木孝禎、Click Chemistryを用いた新規SIRT2選択的阻害薬の創製、第4回4大学連携研究フォーラム(京都)、2013年12月2日