

# 平成18年度 学術創成研究費 研究終了報告書（事後評価用）

平成18年3月31日

ふりがな	すずき まさあき		所属研究機関・ 部局・職	岐阜大学・大学院医学系研究科・教授				
研究代表者 氏名	鈴木 正昭							
研究課題名 (英訳名)	生物新機能と創薬をめざす生体内分子科学 (In vivo Molecular Science for Discovery of New Biofunctions and Pharmaceutical Drugs)							
研究経費 (千円未満切捨)	年度	研究経費(千円)		使用内訳(千円)				
		交付額	支出額	設備備品費	消耗品費	旅費	謝金等	その他
	平成13年度	230,000	230,023	105,320	105,463	7,634	4,496	7,109
	平成14年度	220,000	220,001	68,645	100,395	8,316	5,560	37,084
	平成15年度	200,000	199,999	41,933	99,701	8,645	2,962	46,758
	平成16年度	180,000	180,000	45,169	65,743	10,428	55,599	3,059
	平成17年度	150,000	150,000	26,575	77,620	11,925	11,163	22,714
	総計	980,000	980,023					
研究組織(研究代表者及び研究分担者)								
氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担(研究実施計画に対する分担事項)					
鈴木 正昭	岐阜大学・大学院医学系研究科・教授	有機化学 生物有機化学	生体内分子科学の推進と研究総括及び運営					
渡辺 恭良	大阪市立大学・大学院医学研究科・教授	神経化学 ポッド分子群	脳機能発現・制御プロープの生物評価					
松田 彰	北海道大学・大学院薬学研究科・教授	核酸化学	核酸関連プロープの設計と活用					
袖岡 幹子	東北大学・多元物質科学研究所・教授	有機化学 生物有機化学	選択的蛋白質リン酸化制御プロープの設計					
浦野 泰照	東京大学・大学院薬学系研究科・助教授	生物有機化学	高機能バイオイメージング分子プロープの開発					
深瀬 浩一	大阪大学・大学院理学研究科・教授	天然物有機化学	糖鎖分子認識プロープの設計					
橋本 祐一	東京大学・分子細胞生物学研究所・教授	生物有機化学	核内受容体特異的制御プロープの開発					
島本 啓子	(財)サントリー生物有機科学研究所・主席研究員	有機化学	アミノ酸トランスポーター制御剤の開発					
影近 弘之	東京医科歯科大学・大学院疾患生命科学部・教授	医薬化学	核内受容体応答型遺伝子発現制御分子の合成					
今西 武	大阪大学・大学院薬学研究科・教授	有機合成化学 生物有機化学	新規アンチセンス・アンチジープロープの開発					
古田 享史	岐阜大学・大学院医学系研究科・助教授	有機合成化学 生物有機化学	高選択的薬剤輸送ポンプ制御分子プロープの設計と合成					
細谷 孝充	東京工業大学・大学院生命理工学研究科・助教授	有機合成化学 生物有機化学	標的蛋白質探索プロープの設計と合成					
石川 智久	東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授	生化学	薬物輸送ポンプ発現解析と制御法					
根岸 学	京都大学・大学院生命科学部研究科・教授	分子生物学	PG受容体機能解析と制御法					
油谷 浩幸	東京大学・先端科学技術研究センター・教授	ゲノム科学	遺伝子発現解析による機能性プロープ評価系の構築					

**研究組織（研究分担者）のつづき** 記入事項が無いときは本頁を削除してください。

氏名	所属研究機関・部局・職	現在の専門	役割分担（研究実施計画に対する分担事項）
萩原 正敏	東京医科歯科大学・大学院疾患生命科学部・教授	分子生物学	蛋白質リン酸化モニター用分子プローブの創製と活用
森 望	長崎大学・大学院医歯薬総合研究科・教授	分子神経科学 分子遺伝学、老年学	脳可塑性制御分子プローブの評価系の確立
伊藤 誠二	関西医科大学・医学部・教授	医化学	アロディニア制御分子プローブの開発
鈴木 和年	(独)放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・チームリーダー	放射化学	高品位 PET トレーサー分子合成法の確立
井戸 達雄	福井大学・高エネルギー医学研究センター・教授	核薬学 分子動態解析学	セカンドメッセンジャー型 PET プローブによる生体イメージング
藤林 靖久	福井大学・高エネルギー医学研究センター・教授	放射線医学	高次脳機能制御 PET プローブの開発と活用
塚田 秀夫	浜松ホトニクス(株)・中央研究所・PET センター長(研究職)	放射線薬学	医薬開発に向けたプローブ分子の PET 研究
佐々木泰治	北里大学・薬学部・教授	薬理学	蛋白質リン酸化機構の解析と制御法
計 23 名			

## 当初の研究目的

高齢化社会・高ストレス社会が加速している我が国において、脳機能疾患、癌、循環器系疾患などの生体内情報伝達機構の失調に起因する病態の克服は焦眉の急であり、それら疾患の克服に向けた基礎理論の構築は生命科学の最重要課題の一つである。これまで生命科学研究は生体機能発現機構の分子レベルでの解析を中心に、個々の生理作用における部品・部分機械の特性を明らかにしてきたが、現在は、これらを統合して個体レベル (in vivo) (ヒトレベルまでを包含) へと展開し、個体の持つ生体機能の制御を実現する新たな「分子プローブ概念」の案出が重要となっている。本研究は、低分子化合物の創製に精通した有機化学者を主に、in vivo 指向型生物系研究者の参画、さらに装置開発産業の連携による化学・生物学・医学融合型新研究システムを構築し、その組織の特性を活かして、制癌剤開発の機軸となる新概念の提案と抗癌剤の開発、酵素抵抗性と細胞膜透過性を合わせ持つ高機能低分子核酸の創製と遺伝子発現制御法の案出、シグナル伝達系の制御に働く酵素阻害剤の開発、さらに、副作用がなく高活性でかつ高い代謝安定性と標的分子への到達性、とくに血液脳関門 (BBB) 透過特性を兼ね備えた脳機能改善薬の開発、さらには、これらの研究とリンクした高機能性蛍光プローブや日本オリジナルな PET トレーサーの創製、また、これらの「創造分子」を活用した非侵襲的な生体内分子画像解析法の開発などを具体的目標に掲げ、生命科学の新分野の開拓に挑むものである。

## 研究成果の概要

研究目的に対する研究成果を必要に応じて図表等を用いながら、具体的に記入してください。

本研究では、情報伝達物質を司る標的物質の特異的探索分子の設計を要として、この分子プローブ設計グループに生命機能評価および画像解析技術による生体内の分子動態の解析グループが加わり、具体的に (1) 高次脳機能の解析と制御法、(2) 脳機能の保護と可塑性促進、(3) 細胞増殖・分化制御機構の解明と細胞周期制御理論、(4) 薬物耐性および解毒に関わる輸送機構の解明と制御、(5) セカンドメッセンジャーの in vivo シグナル解析法、(6) 薬物による遺伝子発現制御、(7) 新規 PET トレーサーの開発と薬物動態および標的分子のイメージング、(8) アルツハイマーおよび脳梗塞モデル動物の PET 画像による薬物作用評価および医薬診断、などを具体的研究諸課題に掲げ、以下に示した連携研究により新時代の生体機能および創薬研究のための基礎基盤を築いた。主な具体的成果を以下に列挙した。

項目 (1)(2)(7)(8) と関連：脳内に新たな中枢型プロスタサイクリン ( $PGI_2$ ) 受容体 ( $IP_2$ ) を発見 (鈴木<sub>正</sub>、渡辺)。  $IP_2$  に高選択的に結合する 15*R*-TIC の創製に成功。高速メチル化反応の実現を機軸として陽電子放射断層写真撮影法 (PET 法) による生きたサルおよびヒトの脳内受容体の画像化に成功。疾患 (脳梗塞、痴呆など) モデル動物に対する 15*R*-TIC の効果を MCAO-PET 法などで検討・評価 (塚田と連携)。非放射性光親和性標識法による  $IP_2$  受容体の構造・機能の解析のための新規標識プローブおよび高機能アフィニティーゲルの作成 (細谷と連携)。

項目 (1)、(2) と関連：グルタミン酸トランスポーター (EAAT) の役割や神経疾患との関わりを研究するための輸送遮断型特異的分子プローブ TBOA (ETTA ブロッカー) の開発に成功 (島本)。より高い活性を示す TFB-TBOA 構造を基にした光感受性ケージド化合物や放射標識化によるサブタイプ特異性やナトリウム依存性を検証。N1-グリコシド結合を N1-アルキル体に置換した安定化サイクリック ADP 炭素環リボース (cADPcR) を設計 (松田)。NMDA 受容体に対する選択的なアンタゴニスト PPDC の開発に成功。神経因性疼痛の発生に関わる  $PGE_2$  による NO 産生の促進機構に関連して、Rho-キナーゼによる MARCKS のリン酸化が神経因性疼痛に関与していることを証明 (伊藤は佐々木、鈴木<sub>正</sub>と連携)。Rho-キナーゼ特異的阻害剤 H-1152 は nNOS の活性化とアロディニアを部分的に抑制することを証明 (伊藤は鈴木<sub>正</sub>、佐々木と連携)。茸毒アクロメリン酸の構造単純化により、強力なアゴニスト POPA-17 の創製に成功 (鈴木<sub>正</sub>・古田、伊藤の連携)。脳可塑性制御プローブの開発をめざした N-Shc ドメインの精緻な立体構造解析を遂行 (森)。また、中枢神経系での EP3 受容体を介する抑制性情報伝達機構を解析し、三量体 G タンパク質 G12 ファミリーの結合新タンパク質 Socius を発見し、その機能調節分子であることを証明 (根岸)。

## 研究成果の概要 つづき

項目(5)と関連：高活性なホスファターゼ VHR 阻害剤を開発(袖岡)。Cdc25B 阻害剤を発見(袖岡と橋本との共同)。セリン/スレオニン型プロテインホスファターゼ PP2B 選択的阻害剤を開発。新規ネクロシス選択的抑制剤 IM-54 の開発に成功。ダントロレン誘導体である  $^{125}\text{I}$ -ラベル化光親和性標識プローブ GIF-0082 を創製、骨格筋収縮に関わる筋小胞体からの  $\text{Ca}^{2+}$  放出機構に關与する蛋白質の捕獲に成功(鈴木<sub>正</sub>・細谷、池本)。新規非放射性光親和性標識プローブ Photovastatin CAA1 と蛍光性トリアリールホスフィン GIF-0373 の開発により独自に提唱した新たなタンパク質同定法の概念を検証(鈴木<sub>正</sub>・細谷、池本)。

項目(6)と関連：選択的スプライシング機構に作動する SR 蛋白質リン酸化酵素 Clk/Sty1 および Clk4 の特異的阻害剤 TG-003 を創製(鈴木<sub>正</sub>、萩原)。SRPK1 の高選択的阻害剤 SRPIN340 を創製、その添加による HIV 感染細胞中からの SR 蛋白質群の消退と HIV-1 の産生の顕著な抑制を証明。

項目(3)、(5)、(6)と関連：核内受容体リガンドである人工レチノイド Am80 (RAR $\alpha/\beta$  選択的アゴニスト、薬物名はタミバロテン)と TAC-101 (影近と共同)を創製、サリドマイドをリード(マルチ創薬テンプレート)とした癌、糖尿病、ウイルス性疾患の増悪因子である  $\alpha$ -グルコシダーゼの阻害剤、血管新生阻害剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、など各種生物応答調節剤の創製、「ドラマタイプ創薬手法」の概念を提案し、がん細胞浸潤阻害剤の分子標的としてのピューロマイシン感受性アミノペプチダーゼ (PSA の特異的阻害剤)を開発(橋本)。

項目(6)と関連：機能性チオ核酸やベント DNA デコイ分子、膜透過性 cADPR 誘導体、架橋型人工核酸 2',4'-および 3'-amino-2',4'-BNA オリゴヌクレオチドなどの研究対象化合物の創製とそれらのスケールアップ合成を達成(松田、今西)。

項目(5)と(7)と関連：蛍光特性を制御する独自の設計理論を提案、有用性の高い多数の新規 NO および亜鉛プローブ等の開発に成功(長野・浦野)。痛みの分子機構研究に適用(伊藤と共同)。

項目(7)と関連：固相/液相ハイブリッド合成法(SAS法)を案出、本手法により均一生物活性糖鎖の化学合成に成功。ペプチドグリカンの細胞内受容体 NOD2 の発見、NOD1 を介した免疫系の活性化には  $\gamma$ -D-glutamyl-meso-diaminopimelic acid (iE-DAP) 構造が必須であることを証明。天然リポ多糖を構成する酸性糖 Kdo はリポド A よりも強力に活性の増強に働いていることを証明。

項目(1)、(2)、(3)、(4)、(7)、(8)と関連：抗腫瘍人工 PG を創製、その活用による p21 の誘導およびサイクリン E の産生抑制に基づくシャープな細胞周期の G1 期停止を実現(鈴木<sub>正</sub>・古田、石川)。新規エノン型 PG プローブ NEPP10 および NEPP11 を創製し、神経細胞の分化、神経突起伸展促進および抗アポトーシス作用を発見、さらにラット永久脳梗塞モデルでの神経脳保護効果を検証(渡辺と共同)。NEPP 類の示す神経突起伸展促進作用は NGF による Bip/GRP78 の誘導の増強作用であること、また、NEPP11 による神経保護作用は遺伝子解析により H0-1 の誘導によることを解明。この H0-1 の誘導機構が NEPP11 の神経細胞への特異的な集積と、細胞内のタンパク質 Keap1 への結合による転写因子 Nrf2 の活性化によるものであることを解明、神経細胞が防御システムを持つことを世界ではじめて発見(鈴木<sub>正</sub>・古田、渡辺、油谷・石川の共同研究)。 $^{18}\text{F}$  陽電子放射核を導入した抗腫瘍性シクロペンテノン PG プローブを開発(鈴木<sub>正</sub>・古田と鈴木<sub>和</sub>、渡辺と共同)。

項目(7)(8)と関連：小動物適用 PET 法であるマイクロ PET により世界最高水準の空間分解能による定量的イメージングを達成、PET 法と in vitro 計測法の間位置する新規バイオラジオグラフィ法(PEPI)を実用化(渡辺)。新鮮組織切片イメージング法(dPAT)を開発(米倉)。小動物用平面 PET イメージングシステム(PPIS)を考案(塚田)。ヒトに類した疾患動物モデルの開発をめざしサル脳虚血モデル化に成功(塚田)。世界最高水準の 10 倍高い比放射活性(100 Ci/ $\mu\text{mol}$ )を示す  $^{11}\text{CH}_3\text{I}$  の製造に成功(鈴木<sub>和</sub>)。がん細胞の PET イメージングのための低酸素組織に選択的に集積する放射性 Cu 標識化合物 Cu-diacetyl-bis( $\text{N}^4$ -methylthiosemicarbazone)(Cu-ATSM)を開発、FDG とのがんイメージングの差別化に成功(米倉、藤林)。PLD 活性に基づくがんおよびアルツハイマー病の初期過程の解析に有望な  $^{18}\text{F}$ -FDAG(PET プローブ)を開発(井戸)。

## 特記事項

この研究において得られた、独創性・新規性を格段に発展させる結果あるいは可能性、新たな知見、学問的・学術的なインパクト等特記すべき事項があれば記入してください。

研究代表者である鈴木<sub>正</sub>と副代表者である渡辺との連携により、顕著な神経保護作用を示す 15R-TIC を創製し、脳内に新たな中枢型プロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>)受容体を発見した。さらに、独自に開発した Stille 型高速メチル化反応の活用により短寿命放射核 <sup>11</sup>C を導入した PET 用トレーサーの短時間かつ高収率合成に成功し、その応用によりサルおよびヒト脳内における IP<sub>2</sub> の分子画像化を達成した。神経機能のイメージングへの応用、創薬研究も着々と進んでおり、この一連の研究は「分子プローブ概念」に基づく独創性の高いものであり、今後の新規 PET トレーサーの開発研究の模範となりうる研究成果である。本成果は化学・生物学・医学融合型研究の先駆けとしてノーベル化学賞記念論文(野依教授)の最終章を飾るなど国際的にも高い評価を受けている。

本研究プロジェクトでは、これまで医学および創薬分野においてそのアプローチが大変困難を極めていた重篤な疾患、例えば、脳硬塞や認知症などの脳疾患、治療薬のない神経因性疼痛、難治性がん、HIV などのウイルス性疾患、などを対象とした多彩かつ優れた機能性新分子プローブが最終的に 300 余りも創製された。なお、これらの生体機能制御分子の合成に有用なパラジウムエノラートを鍵とする不斉触媒反応を開発した袖岡は、平成 16 年日本化学会学術賞を受賞した。深瀬らは自然免疫に関わる糖鎖リピド A の合成に成功し、細胞表面に特徴的な免疫増強作用を解析した。本報告は欧文誌 76 巻 3 号 BCSJ 賞の受賞対象論文となった。また、鈴木<sub>正</sub>らのリチウムエノラートの構造および反応性に及ぼす HMPA の役割の解明も 3 成分連結プロスタグランジン合成の成功を意味づける重要な論文として同 BCSJ 賞(77 巻 2 号)を受賞した。さらに、高機能人工核酸プローブの開発に成功した今西は平成 15 年バイオビジネスコンペ JAPAN の最優秀賞を受賞した。また、核内受容体はリガンドの作用により遺伝子発現の制御を厳密に制御するため、創薬ターゲットになるが、橋本・影近らは核内受容体の一つであるレチノイド受容体の特異的リガンドを多数開発し、その中には、急性骨髄性白血病の治療薬として承認された Am80(タミバロテン)も含まれる。本件に関連し、橋本・影近らは平成 18 年度日本薬学会創薬科学賞を受賞した。高機能創製プローブの活用により、これまで未解明であった生命現象も明らかにされた。実際、鈴木・古田らは、渡辺、石川、油谷との共同でシクロペンテン型プロスタグランジン NEPP11 を創製し、ヘムオキシゲナーゼ 1(HO-1)の誘導とそれに伴う抗酸化作用が関与する神経細胞抑制作用を示すことを発見、さらに、この NEPP11 を用いて、HO-1 の誘導機構が NEPP11 の神経細胞への特異的な集積と、細胞内のタンパク質 Keap1 への結合による転写因子 Nrf2 の活性化によるものであることを解明、神経細胞が内在性の防御システムを持つことがはじめて見出された。本成果は *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2006) の表紙に取りあげられ米国のメディア(TV)でも紹介された。また、生きた細胞や組織の機能を調べる多彩な新方法論が創出された。実際、長野・浦野らは蛍光色素であるフルオロセインの構造を修飾し、細胞内の一酸化窒素や亜鉛、活性酸素などの特定の物質と特異的に結合したとき蛍光を発光する新規イメージングプローブを開発した(現在、11 種類のプローブを試薬として市販している)。その中でも、DAFs は世界中で愛用され、その応用は 2 年間で 200 報にも及んだ。加えて、電子供与基をうまく選択することにより蛍光団の強度が調整されることを明らかにし、この性質を利用して生きた細胞におけるβ-ガラクトシターゼの活性のイメージングにはじめて成功した。これら一連の研究により長野は平成 14 年度山崎貞一賞、平成 16 年上原賞、平成 17 年島津賞を、浦野は平成 14 年日本フリーラジカル学会学術奨励賞、平成 16 年日本薬学会奨励賞を受賞した。また、萩原らは、リン酸化感受性蛍光タンパク質を用いてモデル生物線虫の mRNA スプライシング過程の細胞内シグナル伝達プロセスの可視化にはじめて成功した。創薬研究の展開には遺伝子多型と薬の効果・副作用との関連が重要視されており、本件に関し、石川らは薬剤の吸収、分布、代謝、排泄を司る ABC トランスポーターに着目し、薬物の基質特異性を解析すべく、自動化高速スクリーニングシステムを確立、さらに本法により数多くの代表的薬物を解析し、分子構造を表すケミカルフラグメントコードによる定量的構造活性相関(QSAR)解析法を開発した。本手法は、薬物動態の SNP の機能解析を可能とし、迅速な肝毒性スクリーニングへの応用が期待される。本研究により石川は平成 17 年日本薬物動態学会賞を受賞した。また、標的タンパク質の捕獲・同定のための革新的非放射性光親和性標識法の開発により、細谷は平成 16 年有機合成化学協会奨励賞を受賞した。また、*in vivo* 分子イメージング研究の要となる新規 PET プローブの創製とその基盤化学の刷新により鈴木<sub>正</sub>は平成 17 年度第 56 回岐阜新聞大賞(学術部門)を受賞した。これらの一連の生体内分子科学研究に携わった主要メンバーは、平成 17 年 9 月に採択された文部科学省「社会のニーズを踏まえたライフサイエンス分野の研究会開発・分子イメージング研究プログラム」創薬候補物質探索および PET 疾患診断拠点のチームリーダーなどに就任した。

以上、いずれの成果も新学問分野の創成に相応しい独創性・新規性および学術的インパクトの高い研究結果といえる。

## 研究成果の発表状況

この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（投稿中の論文を記入する場合は、掲載が決定しているものに限ります。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号） 最初と最後のページ、発表年（西暦）及び国際会議、学会等における発表状況について、3頁以内に収めて記入してください。

### 学会誌等に発表した論文

- (1) M. Suzuki, H. Doi, T. Hosoya, B. Långström, and Y. Watanabe, Rapid methylation on carbon frameworks leading to the synthesis of a PET tracer capable of imaging a novel CNS-type prostacyclin receptor in living human brain. *Trends in Analytical Chemistry*, 23, 595-607 (2004).
- (2) T. Satoh, S.-i. Okamoto, J. Cui, Y. Watanabe, K. Furuta, M. Suzuki, K. Tohyama, and S. A. Lipton, Activation of the Keap1/Nrf2 pathway for neuroprotection by electrophilic phase II inducers. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 103, 768-773 (2006).
- (3) S. Shuto, M. Fukuoka, A. Manikowsky, Y. Ueno, T. Nakano, R. Kuroda, H. Kuroda, and A. Matsuda, Total synthesis of cyclic ADP-carbocyclic-ribose, a stable mimic of Ca<sup>2+</sup>-mobilizing second messenger cyclic ADP-ribose. *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 8750-8759 (2001).
- (4) Y. Kato, N. Minakawa, Y. Komatsu, H. Kamiya, H. Harashima, and A. Matsuda, New NTP analogs: The synthesis of 4'-thioUTP and 4'-thioCTP and their utility for SELEX. *Nucleic Acids Res.*, 33, 2942-2951 (2005).
- (5) Y. Baba, N. Hirukawa, N. Tanohira, and M. Sodeoka, Structure-based design of highly selective catalytic site-directed inhibitor of Ser/Thr protein phosphatase 2B (calcineurin). *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 9740-9749 (2003).
- (6) Y. Baba, Y. Ogoshi, G. Hirai, T. Yanagisawa, K. Nagamatsu, S. Mayumi, Y. Hashimoto, and M. Sodeoka, Design, synthesis, and structure-activity relationship of new isobenzofuranone ligands of protein kinase C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 2963-2967 (2004).
- (7) K. Setsukinai, Y. Urano, K. Kakinuma, H. J. Majima, and T. Nagano, Development of novel fluorescence probes that can reliably detect reactive oxygen species and distinguish specific species. *J. Biol. Chem.*, 278, 3170-3175 (2003).
- (8) Y. Urano, M. Kamiya, K. Kanda, T. Ueno, K. Hirose, and T. Nagano, Evolution of Fluorescein as a Platform for Finely Tunable Fluorescence Probes. *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 4888-4894 (2005).
- (9) M. Chamailard, M. Hashimoto, Y. Horie, J. Masumoto, S. Qiu, L. Saab, Y. Ogura, A. Kawasaki, K. Fukase, S. Kusumoto, M. A. Valvano, S. J. Foster, T. W. Mak, G. Nuñez, and N. Inohara, An essential role for NOD1 in host recognition of bacterial peptidoglycan containing diaminopimelic acid. *Nat. Immunol.* 4 (7), 702-707 (2003).
- (10) S. Inamura, Y. Fujimoto, A. Kawasaki, Z. Shiokawa, E. Woelk, H. Heine, B. Lindner, N. Inohara, S. Kusumoto, and K. Fukase, Synthesis of peptidoglycan fragments and evaluation of their biological activity. *Org. Biomol. Chem.*, 4 (2), 232-242 (2006).
- (11) Y. Hashimoto, Structure development of biological response modifiers based on thalidomide. *Bioorg. Med. Chem.* 10, 461-479 (2002).
- (12) Y. Hashimoto and H. Miyachi, Nuclear receptor antagonists designed based on the helix-folding inhibition hypothesis. *Bioorg. Med. Chem.*, 13(17), 5080-5093 (2005).
- (13) K. Shimamoto, R. Sakai, K. Takaoka, N. Yumoto, T. Nakajima, S. G. Amara, and Y. Shigeri, Characterization of novel L-threo- $\beta$ -benzyloxyaspartate derivatives, potent blockers of the glutamate transporters. *Mol. Pharmacol.* 65, 1008-1015 (2004).
- (14) K. Takaoka, Y. Tatsu, N. Yumoto, T. Nakajima, and K. Shimamoto, Synthesis of carbamate-type caged derivatives of a novel glutamate transporter blocker. *Bioorg. Med. Chem.* 12, 3687-3694 (2004).
- (15) B. Takahashi, K. Ohta, E. Kawachi, H. Fukasawa, Y. Hashimoto, and H. Kagechika, Novel retinoid X receptor antagonists: specific inhibition of retinoid synergism in RXR-RAR heterodimer actions. *J. Med. Chem.*, 45, 3327-3330 (2002).
- (16) H. Kagechika, K. Shudo, Synthetic retinoids: recent developments concerning structure and clinical utility. *J. Med. Chem.*, 48(19) 5875-5883 (2005).
- (17) S. Obika, M. Sekiguchi, R. Somjing, and T. Imanishi, Adjustment of the  $\gamma$  dihedral angle of an oligonucleotide P3' $\rightarrow$ N5' phosphoramidate enhances its binding affinity towards complementary strands. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 1944-1947 (2005).
- (18) T. Imanishi and S. Obika, BNAs: novel nucleic acid analogs with a bridged sugar moiety. *Chem. Commun.*, 1653-1659 (2002).
- (19) T. Satoh, M. Baba, D. Natatsuka, Y. Ishikawa, H. Aburatani, K. Furuta, T. Ishikawa, H. Hatanaka, M. Suzuki, and Y. Watanabe, Role of heme oxygenase-1 protein in the neuroprotective effects of cyclopentenone prostaglandin derivatives under oxidative stress. *Eur. J. Neurosci.*, 17(11), 2249-2255 (2003).

## 研究成果の発表状況

この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（投稿中の論文を記入する場合は、掲載が決定しているものに限ります。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号） 最初と最後のページ、発表年（西暦）及び国際会議、学会等における発表状況について、3頁以内に収めて記入してください。

- (20) K. Furuta, G. X. Wang, T. Minami, M. Nishizawa, S. Ito, and M. Suzuki, A simple acromelic acid analog potentially useful for receptor photoaffinity labeling and biochemical studies. *Tetrahedron Lett.*, 45, 3933-3936 (2004).
- (21) T. Hosoya, T. Hiramatsu, T. Ikemoto, M. Nakanishi, H. Aoyama, A. Hosoya, T. Iwata, K. Maruyama, M. Endo, and M. Suzuki, Novel bifunctional probe for radioisotope-free photoaffinity labeling: compact structure comprised of photospecific ligand ligation and detectable tag anchoring units. *Org. Biomol. Chem.*, 2(5), 637-641 (2004).
- (22) T. Hosoya, T. Hiramatsu, T. Ikemoto, H. Aoyama, T. Ohmae, M. Endo, and M. Suzuki, Design of dantrolene-derived probes for radioisotope-free photoaffinity labeling of proteins in the physiological  $Ca^{2+}$  release from sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, 1289-1294 (2005).
- (23) A. Matsumura, S. Mizokawa, M. Tanaka, Y. Wada, S. Nozaki, F. Nakamura, S. Shiomi, H. Ochi, and Y. Watanabe, Assessment of microPET performance in analyzing the rat brain under different types of anesthesia: Comparison between quantitative data obtained with microPET and *ex vivo* autoradiography. *NeuroImage*, 20, 2040-2050 (2003).
- (24) A. Sakurai, A. Tamura, Y. Onishi, and T. Ishikawa, Genetic polymorphisms of ATP-binding cassette transporters ABCB1 and ABCG2: therapeutic implications. *Expert Opin. Pharmacother.*, 6(14), 2455-2473 (2005).
- (25) T. Ikemoto, T. Hosoya, H. Aoyama, Y. Kihara, M. Suzuki, and M. Endo, Effects of dantrolene and its derivatives on the  $Ca^{2+}$  release in the sarcoplasmic reticulum of mouse skeletal muscle fibres. *British Journal of Pharmacology*, 134, 729 - 736 (2001).
- (26) R. Inoue, M. Tanabe, K. Kono, K. Maruyama, T. Ikemoto, and M. Endo.  $Ca^{2+}$ -releasing effect of cerivastatin on the sarcoplasmic reticulum of mouse and rat skeletal muscle fibers. *Journal of Pharmacological Science*, 93, 279 - 288 (2003).
- (27) H. Katoh and M. Negishi, RhoG activates Rac1 by direct interaction with the Dock180-binding protein Elmo. *Nature*, 424, 461-464 (2003).
- (28) I. Oinuma, Y. Ishikawa, H. Katoh, and M. Negishi, The semaphorin 4D receptor Plexin-B1 is a GTPase activating protein for R-Ras. *Science*, 305, 862-865 (2004).
- (29) S. Ishikawa, D. Komura, S. Tsuji, K. Nishimura, S. Yamamoto, B. Panda, J. Huang, M. Fukayama, K. W. Jones, and H. Aburatani, Allelic dosage analysis with genotyping microarrays. *Biochem Biophys Res Commun.*, 333(4), 1309-1314 (2005).
- (30) A. Aggarwal, D. L. Guo, Y. Hoshida, S. T. Yuen, K.-M. Chu, S. So, A. Boussioutas, X. Chen, D. Bowtell, H. Aburatani, S. Y. Leun, and P. Tan. Topological and functional discovery in a gene coexpression meta-network of gastric cancer. *Cancer Res.*, 66(1), 232-241 (2006).
- (31) Y. Kimura, E. E. Corcoran, K. Eto, K. Gengyo-Ando, M. Muramatsu, R. Kobayashi, J. H. Freedman, S. Mitani, M. Hagiwara, A.R. Means, and H. Tokumitsu, A CaMK cascade activates CRE-mediated transcription in neurons of *Caenorhabditis elegans*. *EMBO Rep.*, 3, 962-966 (2002).
- (32) M. Muraki, B. Ohkawara, T. Hosoya, H. Onogi, J. Koizumi, T. Koizumi, K. Sumi, J. Yomoda, M. V. Murray, K. Kimura, K. Furuichi, H. Shibuya, A. R. Krainer, M. Suzuki, and M. Hagiwara, Manipulation of alternative splicing by a newly developed inhibitor of Clks. *J. Biol. Chem.*, 279, 24246-24254 (2004).
- (33) Y. Miyamoto, L. Chen, M. Sato, M. Sokabe, T. Nabeshima, T. Pawson, R. Sakai, and N. Mori, Hippocampal synaptic modulation for learning and memory by the phosphotyrosine adapter protein ShcC/N-Shc via interaction with the NMDA receptor. *J. Neurosci.*, 25, 1826-1835 (2005).
- (34) T. Mabuchi, S. Matsumura, E. Okuda-Ashitaka, T. Kitano, H. Kojima, T. Nagano, T. Minami, and S. Ito, Attenuation of neuropathic pain by the nociceptin/orphanin FQ antagonist JTC-801 is mediated by inhibition of nitric oxide production. *Eur. J. Neurosci.*, 17, 1384-1392 (2003).
- (35) S. Matsumura, T. Abe, T. Mabuchi, T. Katano, K. Takagi, E. Okuda-Ashitaka, S. Tatsumi, Y. Nakai, H. Hidaka, M. Suzuki, Y. Sasaki, T. Minami, and S. Ito, Rho-kinase mediates spinal nitric oxide formation by prostaglandin  $E_2$  via EP3 subtype. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 338, 550-558 (2005).
- (36) Y. Sasaki, M. Suzuki, and H. Hidaka, The novel and specific Rho-kinase inhibitor (S)-(+)-2-methyl-1-[(4-methyl-5-isoquinoline)sulfonyl]-homopiperazine as a probing molecule for Rho-kinase involved pathway. *Pharmacol. & Therapeutics*, 93, 225-232 (2002).

## 研究成果の発表状況

この研究費による成果の発表に限り、学術誌等に発表した論文（投稿中の論文を記入する場合は、掲載が決定しているものに限ります。）の全著者名、論文名、学協会誌名、巻（号） 最初と最後のページ、発表年（西暦）及び国際会議、学会等における発表状況について、3頁以内に収めて記入してください。

- (36) Y. Ikeda-Matsuo, Y. Ikegaya, N. Matsuki, S. Uematsu, S. Akira, and Y. Sasaki, Microglia-specific expression of microsomal prostaglandin  $E_2$  synthase-1 contributes to lipopoly-saccharide-induced prostaglandin  $E_2$  production. *J. Neurochem.* 94, 1546-1558 (2005).
- (37) M.-R. Zhang, J. Maeda, M. Ogawa, J. Noguchi, T. Ito, Y. Yoshida, T. Okauchi, S. Obayashi, T. Sahara, and K. Suzuki, Development of a new radioligand, N-(5-fluoro-2-phenoxyphenyl)-N-(2-[ $^{18}F$ ]fluoroethyl-5-methoxybenzyl)acetamide, for PET imaging of peripheral benzodiazepine receptor in primate brain, *J. Med. Chem.*, 47(9), 2228-2235 (2004).
- (38) T. Fukumura, K. Okada, F. Szelecsényi, Z. Kovács, and K. Suzuki, Practical production of  $^{61}Cu$  using natural Co Target and its simple purification with a chelating resin for  $^{61}Cu$ -ATSM. *Radiochim. Acta* 92, 209-214 (2004).
- (39) J. Lewis, R. Laforest, T. L. Buettner, S.-K. Song, and Y. Fujibayashi, J. M. Connett, Copper-64-diacetyl-bis( $N^4$ -methylthiosemicarbazone): An agent for radiotherapy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 98(3), 1206-1211 (2001).
- (40) A. Obata, S. Kasamatsu, D. W. McCarthy, M. J. Welch, H. Saji, Y. Yonekura, and Y. Fujibayashi, Production of therapeutic quantities of  $^{64}Cu$  using a 12 MeV cyclotron. *Nucl. Med. Biol.*, 30(5), 535-539 (2003).
- (41) H. Tsukada, D. Fukumoto, S. Nishiyama, K. Sato, and T. Kakiuchi, Transient focal ischemia affects the cAMP second messenger system and coupled dopamine  $D_1$  and 5-HT $_{1A}$  receptors in the living monkey brain: a positron emission tomography study using microdialysis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 24, 898-906 (2004).
- (42) H. Tsukada, S. Nishiyama, D. Fukumoto, H. Ohba, K. Sato, and T. Kakiuchi, Effects of acute acetylcholinesterase inhibition on the cerebral cholinergic neuronal system and cognitive function: functional imaging of the conscious monkey brain using animal PET in combination with microdialysis, *Synapse* 52, 1-10 (2004).

## 国際学会、学会等における発表

- (1) M. Suzuki, In vivo molecular science toward new biofunctions and drug discovery. 2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, Dec. 15-20, 2005.
- (2) A. Matsuda, Mechanism of action of antitumor nucleoside, 3'-ethynylcytidine. The Fourth Symposium on New Drug Development -Development of Anticancer and Antiviral Drugs- Ewha Womans University, Seoul, Korea, Nov. 8.
- (3) M. Sodeoka, Indolylmaleimide derivatives: potent bioprobes for studies on necrotic cell death signaling. 2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, Dec. 15-20, 2005.
- (4) Y. Urano, Development of Novel Bioimaging Fluorescence Probes Based on Rational Design Strategies. 10th Conference of Peace through Mind Brain Science, Hamamatsu, Feb. 25-27, 2004.
- (5) K. Fukase, Synthesis based on affinity separation: rapid synthesis using affinity tag. European Symposium in Combinatorial Science (Eurocombi-2), Copenhagen, Denmark, Jun. 29-Jul. 3, 2003.
- (6) Y. Hashimoto, Structural development of synthetic retinoids and thalidomide-related molecules. 18<sup>th</sup> Bristol-Myers Squibb Nagoya International Cancer Treatment Symposium & Meet the Expert, New Strategies for Novel Anticancer Drug Development, Nagoya, Nov. 7-8, 2002.
- (7) Y. Watanabe, Molecular imaging by use of PET and microPET for high through-put drug development. 2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, Dec. 15-20, 2005.
- (8) T. Ishikawa, High-speed screening of human ABC transporter function, genetic polymorphisms, and SAR analysis. 13<sup>th</sup> NA ISSX/20<sup>th</sup> JSSX MEETING, (Maui Hawaii, Oct. 27, 2005)
- (9) M. Negishi, Regulation of neurite formation by Rho family GTPases. The 3<sup>rd</sup> Federation of Asian Oseanian Neuroscience Societies Congress, Seoul, Korea Sep. 28- Oct. 1, 2002.
- (10) H. Aburatani, New algorithms for mining copy number imbalances using affymetrix SNP arrays, Genome Structural Variation Symposium, Toronto, Jul. 2005.
- (11) M. Hagiwara, Manipulation of alternative splicing by specific inhibitors of SR protein kinases. 4th International Conference on Inhibitors of Protein Kinases, Warszawa, 2005.
- (12) S. Ito, Preemptive analgesia by zaltoprofen in a mouse model of post-operative pain through blockade of the bradykinin B2 pathway. The 11th International Pain Clinic World Society of Pain Clinicians, Tokyo, 2004.
- (13) H. Tsukada, Evaluation of  $^{11}C$ -labeled ligands for  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptors. 2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, Dec. 15-20, 2005.