

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成 23 年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	革新的分子標的薬創製を志向した真の“天然物創薬フロンティア研究”
研究機関・ 部局・職名	京都大学・薬学研究科・教授
氏名	掛谷 秀昭

1. 当該年度の研究目的

がん特異的微小環境および心不全発症機構などを制御標的とした新しい天然物の開拓・創製研究、創薬化学研究、ケミカルゲノミクス研究を機軸とした独創性の高い学際融合フロンティア研究を行う。本年度は、1) 微生物代謝産物由来の新規天然有機分子であるトリプトペプチン類などの薬理活性評価、分子プローブの設計・創製に向けた構造活性相関研究、2) ショウガ科ウコンの主成分であるクルクミンの部分構造、各種誘導体・類縁化合物の設計・合成、3) 微生物代謝産物由来の天然有機分子エポキシキノール B (生産菌:糸状菌)およびアザスピレン(生産菌:糸状菌)などの生合成工学的研究に向けた基盤研究、などを目的とした。

2. 研究の実施状況

本年度は、下記の3つの研究課題に対して、研究計画に従って研究を実施した。

研究課題1. がん特異的微小環境を標的とした新規天然有機分子の開発研究

新規TGF-βシグナル伝達阻害剤であるトリプトペプチンAを生産するストレプトミセス属放線菌の代謝産物中より、類縁化合物トリプトペプチン B~C を見出しその化学構造を明らかにした。一方、トリプトペプチンAの各種ジアステレオマー、ならびに類縁化合物の合成を行った。天然物であるトリプロペプチンA~C、トリプロペプチンAの各種ジアステレオマー等のTGF-βシグナル伝達阻害活性を検討した結果、トリプロペプチンAの構造活性相関に関して有用な知見を得た。また、低酸素シグナル伝達阻害剤KUSC-4608類に関する化学的解析研究を行った。

研究課題2. モジュールシャッフリング法による分子標的薬の開発研究

昨年度確立した合成経路等を利用して、ショウガ科ウコンの主成分であるクルクミンの部分構造、各種誘導体・類縁化合物群を設計・合成し、今後の化合物展開に関して有用な知見を得た。

研究課題3. 天然有機分子の生合成遺伝子群を活用した創薬リード化合物開発研究

血管新生阻害剤エポキシキノール B(生産菌:未同定糸状菌)の種属の同定を目指して生産菌の rDNA の ITS(internal transcribed spacer)領域の解析を行うとともに、生合成遺伝子クラスターの探索を行った。また、アザスピレン生産菌である *Neosartorya* 属におけるアザスピレン生合成遺伝子クラスターの解析研究を行い、推定生合成遺伝子クラスターを同定した。

様式19 別紙1
3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 7 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 6 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) A. Shimatsu, H. Kakeya, A. Imaizumi, T. Morimoto, M. Kanai, S. Maeda. Clinical application of “curcumin”, a multi-functional substance. <i>Anti-Aging Med.</i> 9, 75-83, 2012. 2) Y. Sunagawa, H. Wada, H. Sasaki, A. Imaizumi, H. Fukuda, T. Hashimoto, Y. Katanasaka, A. Shimatsu, T. Kimura, H. Kakeya, M. Fujita, K. Hasegawa, T. Morimoto. A novel drug delivery system of oral curcumin markedly improves efficacy of treatment for heart failure after myocardial infarction in rats. <i>Biol. Pharm. Bull.</i> 35, 139-144, 2012. 3) K. Takashima, A. Saitoh, S. Hirose, W. Nakai, Y. Kondo, Y. Takasu, H. Kakeya, H.-W. Shin, K. Nakayama. GBF1-Arf-COPI-ArfGAP-mediated Goldi-to-ER transport involved in regulation of lipid homeostasis. <i>Cell Struct. Funct.</i> 36, 223-235, 2011. 4) Y. Ohno, A. Hattori, M. Ueda, S. Kageyama, T. Yoshiki, H. Kakeya. Multiple NF-Y-binding CCAAT boxes are essential for transcriptional regulation of the human C7orf24 gene, a novel tumor-associated gene. <i>FEBS J.</i> 278, 4088-4099, 2011. 5) Y. Sunagawa, T. Morimoto, H. Wada, T. Takaya, Y. Katanasaka, T. Kawamura, S. Yanagi, A. Marui, R. Sakata, A. Shimatsu, T. Kimura, H. Kakeya, M. Fujita, K. Hasegawa. A natural p300-specific histone acetyltransferase inhibitor, curcumin, in addition to angiotensin converting enzyme inhibitor exerts beneficial effects on left ventricular systolic function after myocardial infarction in rats. <i>Cir. J.</i> 75, 2151-2159, 2011. 6) H. Sasaki, Y. Sunagawa, K. Takahashi, A. Imaizumi, H. Fukuda, T. Hashimoto, H. Wada, Y. Katanasaka, H. Kakeya, M. Fujita, K. Hasegawa, T. Morimoto. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. <i>Biol. Pharm. Bull.</i> 34, 660-665, 2011. <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 西村慎一, 掛谷秀昭, 吉田稔. 細胞膜を攪乱する海洋天然物 -セオネラミドはステロールに結合し、異常な細胞壁合成を誘導する-. <i>化学と生物.</i> 49, 295-297, 2011. <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 15 件</p>	<p>専門家向け 計 15 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) T. Morimoto, H. Wada, Y. Sunagawa, M. Fujita, H. Kakeya, H. Sasaki, A. Imaizumi, T. Hashimoto, M. Akao, G. Osakada, H. Kambara, O. Doi, H. Shiomi, T. Kimura, A. Shimatsu, K. Hasegawa. Effects of highly absorptive curcumin on systolic and diastolic function in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. <i>Heart failure: Pharmacologic Therapy in Advanced Preclinical and Clinical Trials. American Heart Association Scientific Sessions 2011. Orland, FL, USA, Nov. 2011.</i> 2) A. Hattori, A. Tashiro, J.-H. Piao, E. Moriyoshi, H. Kakeya. Characterization of enzymatic properties of recombinant human ubiquitin specific protease 47. <i>7th General Meeting of the International Proteolysis Society. San Diego, CA, USA, Oct. 2011.</i> 3) R. A. Espiritu, N. Matsumori, M. Murata, S. Nishimura, H. Kakeya, S. Matsunaga, M. Yoshida.

	<p>Interaction of the marine sponge cyclic peptide theonellamide A with lipid bilayers investigated by membrane-permeabilizing activities and solid state 2H NMR. 14th Asian Chemical Congress 2011. Bangkok, Thailand, Sep. 2011.</p> <p>4) 杉山龍介, 西村慎一, 森夕希子, 尾仲宏康, 掛谷秀昭. 放線菌が生産する新規テトラヒドロキノリン誘導体の単離・構造解析. 日本薬学会第 132 年会. 札幌, 3 月, 2012.</p> <p>5) 胡 曉恬, 服部 明, 常盤 礼, 掛谷秀昭. 二分子蛍光相補システムを利用した低酸素誘導因子(HIF)阻害剤活性評価系の構築. 日本薬学会第 132 年会. 札幌, 3 月, 2012.</p> <p>6) 西川未来子, 小林万祐子, 朴錦花, 森吉英子, 服部 明, 掛谷秀昭. 脱ユビキチン化酵素 UCH-L3 は酸化ストレス下で不活性化される. 日本薬学会第 132 年会. 札幌, 3 月, 2012.</p> <p>7) 朴錦花, 田代亜衣香, 西川未来子, 森吉英子, 服部 明, 掛谷秀昭. ヒト USP47 の脱ユビキチン化酵素活性の解析. 日本薬学会第 132 年会. 札幌, 3 月, 2012.</p> <p>8) 西村慎一, 掛谷秀昭. シンポジウム「天然物化学の新しい潮流」:生体膜を解析する化学遺伝学. 日本薬学会第 132 年会. 札幌, 3 月, 2012.</p> <p>9) 掛谷秀昭. シンポジウム「食品機能学と薬理学:接点と相違点から学ぶ次のアプローチ」:“ものとり”・“ものづくり”を基盤としたケミカルバイオロジー研究. 日本農芸化学会 2011 年度大会. 京都, 3 月, 2012.</p> <p>10) 掛谷秀昭. 創薬ケミカルバイオロジー:自然に学ぶ“くすり”づくり. 科学・技術フェスタ in 京都 2011, 京都, 3 月, 2011.</p> <p>11) 越智純子, 西村慎一, 掛谷秀昭. 分裂酵母における細胞膜ステロールの局在制御の解析. 酵母遺伝学フォーラム第 44 回研究報告会. 9 月, 福岡, 2011.</p> <p>12) 岸本真治, 恒松雄太, 西村慎一, 服部明, 掛谷秀昭. 放線菌が産生する新規環状リポデプシペプチド pentadepsin A に関する研究. 第 53 回天然有機化合物討論会. 9 月, 大阪, 2011.</p> <p>13) 服部明, 朴錦花, 田代亜衣香, 森吉英子, 掛谷秀昭. グランザイム B をレポーターに用いた脱ユビキチン化酵素活性測定法の構築. 第 84 回日本生化学会. 9 月, 京都 (2011).</p> <p>14) 大野裕司, 服部明, 上田正道, 影山進, 吉貴達寛, 掛谷秀昭. ヒト C7orf24 の遺伝子発現は、転写開始点近傍の 3ヶ所の CCAAT 配列に制御される. 第 84 回日本生化学会. 9 月, 京都 (2011).</p> <p>15) 永本祐樹, 服部 明, 掛谷秀昭, 竹本佳司, 高須清誠. 含水条件での連続反応を利用した pH 依存型新規 DNA アルキル化剤の設計.第 9 回次世代を担う有機化学シンポジウム. 5 月, 東京 (2011).</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図書 計 1 件</p>	<p>1) 林 豊, 中村拓朗, 杉本泰康, 掛谷秀昭. 新規創薬リード化合物創製を指向した生合成遺伝子クラスター解析研究. 遺伝子医学 M00K20 号-ナノバイオ技術と最新創薬応用研究. (佐治英郎, 橋田充(編), メディカルドゥ), 60-65, 2011.</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 計 0 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件 (出願中) 計 0 件</p>

様式19 別紙1

Webページ (URL)	<p>研究室 Web ページで、最新情報、研究業績、学会発表などについて発表した。</p> <p>URL://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/sc-molsci/</p>
国民との科学・技術対話の実施状況	<p>1) オープンキャンパス時における対話: 京都大学オープンキャンパス開催時(京都大学, 平成 23 年 8 月 10-11 日)に、「天然物創薬の最先端とケミカルバイオロジー研究」と題して、中高生(約 50 人)を対象に対話を行った。</p> <p>2) 科学・技術フェスタ in 京都 2011 における対話: 内閣府等主催の科学・技術フェスタ in 京都 2011(国立京都国際会館, 平成 23 年 12 月 17 日)において、「自然に学ぶ薬づくり」と題して、一般者(約 50 人)を対象に対話を行った。</p>
新聞・一般雑誌等掲載 計 0 件	
その他	

4. その他特記事項

共同研究先との詳細な打ち合わせや技術調査などを行った。

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	128,000,000	48,000,000	0	80,000,000	0
間接経費	38,400,000	14,400,000	0	24,000,000	0
合計	166,400,000	62,400,000	0	104,000,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	47,597,149	0	0	47,597,149	38,720,997	8,876,152	0
間接経費	14,400,000	0	0	14,400,000	7,200,000	7,200,000	0
合計	61,997,149	0	0	61,997,149	45,920,997	16,076,152	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	34,810,474	質量分析計、実験試薬等
旅費	662,540	研究成果発表等
謝金・人件費等	2,050,749	謝金
その他	1,197,234	受託解析等
直接経費計	38,720,997	
間接経費計	7,200,000	
合計	45,920,997	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
高速液体クロマトグラ フ Prominence LC -20AT	(株)島津製作所 製	1	1,300,950	1,300,950	2011/4/20	京都大学
旋光計 P-2200K GT(PTC-262ペル チェセルホルダ付)	日本分光(株)製	1	2,390,115	2,390,115	2011/4/25	京都大学
FT/IR-4100ST フーリエ変換赤外分 光光度計	日本分光(株)製	1	1,575,000	1,575,000	2011/4/25	京都大学
精密分析用HPLCシ ステム一式	株式会社日立ハ イテクノロジー 社製	1	1,698,900	1,698,900	2011/4/25	京都大学
Biometra T3000 Thermocycler Co mbi	独国Biometra 社製	1	1,260,000	1,260,000	2011/4/21	京都大学

恒温振とう培養器 BR-43FL・MRセット	株式会社タイトック社製	1	926,100	926,100	2011/4/20	京都大学
遠心液々分配クロマトグラフ CPC	システムインストルメンツ株式会社製	1	1,842,750	1,842,750	2011/5/17	京都大学
超高速液体クロマトグラフ質量分析計トリプル四重極型システム	株式会社島津製作所製	1	11,799,900	11,799,900	2012/3/22	京都大学