

課題番号	LR018
------	-------

**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24年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	合成小分子化合物による細胞の操作と分析
研究機関・ 部局・職名	京都大学・物質-細胞統合システム拠点・教授
氏名	上杉 志成

1. 当該年度の研究目的

<p><目的1></p> <ul style="list-style-type: none"> 小分子フィブロネクチンの詳細な作用メカニズムを細胞培養系で確認する。分子生物学的、細胞生物学的手法を駆使してメカニズムを解析する。 <p><目的2></p> <ul style="list-style-type: none"> 小分子 FGF の FGF 様作用についてヒト培養細胞を用いてさらに検証する。小分子 FGF がその作用メカニズムも FGF を模倣しているか分子生物学的手法で確認する。 複雑な小分子 FGF の構造を、より単純化し同様の作用があるかを調べる。 <p><目的3></p> <ul style="list-style-type: none"> より選択性に優れたヒト幹細胞選択的な蛍光物質 KP-1 誘導体を合成し、試験する。 ヒト幹細胞選択的な蛍光物質 KP-1 と同様の ABC トランスポーター特異性を持った細胞毒や抗がん剤を同定する。その化合物が実際にヒト幹細胞を選択的に死滅させるかどうかを調べる。

2. 研究の実施状況

<p>目的1と目的3については、研究は順調に推移している。目的2については工夫が必要であろう。</p> <p><目的1に対する成果></p> <ul style="list-style-type: none"> 小分子フィブロネクチン及びその誘導体（ペプチド部分の改変体、リンカー部分改変体など）8種類を化学合成し、精製した。 これらの化合物の活性の評価を行い、最適化合物を得た。 小分子フィブロネクチンによる接着誘発の具体的なメカニズムとして、浮遊によるプログラム細胞死（アノイクス）を強く防ぐ効果が示唆された。 プログラム細胞死に関わる既知分子と小分子フィブロネクチンの関係について、分子生物学的解析を行った結果、興味深い結果が得られた。小分子フィブロネクチンによるプログラム細胞死（アノイクス）抑制の分子メカニズムが分かった。 <p><目的2に対する成果></p> <ul style="list-style-type: none"> これまでに合成した小分子 FGF の FGF 様作用を細胞レベルで調べた。しかし、明らかな効果は見られなかった。我々の分子設計に何か足りないものがあるのかもしれない。 <p><目的3に対する成果></p> <ul style="list-style-type: none"> ヒト多能性幹細胞に選択的な蛍光物質 KP-1（Kyoto Probe 1）の論文を投稿し、現在論文改訂中。

様式19 別紙1

- KP-1 のメカニズム (特異な ABC トランスポーター選択性) と同様の性質を持った細胞毒性物質を 333 個の毒物からなるライブラリーから選び出した。この物質 # 185 は、未分化細胞を選択的に死滅させた。
- # 185 は海洋天然物誘導体。再合成を達成し、生物学研究に供した。
- KP-1 に毒物を結合させた KP-FU をデザインし、合成した。KP-FU は、KP-1 の性質をある程度維持し、未分化細胞を死滅させた。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 3 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 2 件</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dongju Jung, Lufti Abu-Elheiga, Rie Ayuzawa, Ziwei Gu, Takashi Shirakawa, Yukio Fujiki, Norio Nakatsuji, Salih J. Wakil, and Motonari Uesugi. Mis-localization and inhibition of ACC1 by a synthetic small molecule. (2012). <i>Biochemical Journal</i> 448 (3), 409-416. • Itsunari Minami, Kohei Yamada, Tomomi G. Otsuji, Takuya Yamamoto, Yan Shen, Shinya Otsuka, Shin Kadota, Nobuhiro Morone, Maneesha Barve, Yasuyuki Asai, Tatyana Tenkova-Heuser, John E. Heuser, Motonari Uesugi, Kazuhiro Aiba, and Norio Nakatsuji. A small molecule that promotes cardiac differentiation of human pluripotent stem cells under defined cytokine- and xeno-free conditions. (2012). <i>Cell Reports</i> 2(5), 1448-1460 (2012). <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 1 件</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hideaki Kumagai, Hirofumi Suemori, Motonari Uesugi, Norio Nakatsuji, and Eihachiro Kawase. Identification of small molecules that promote human embryonic stem cell self-renewal. (2012). <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> (in press).
<p>会議発表 計 31 件</p>	<p>専門家向け 計 30 件 【国際会議】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Motonari Uesugi, "Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy." CLS-iCeMS Joint Symposium. Beijing, China. 2012/04/20-22. Peking-Tsinghua Center for Life Sciences & Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Kyoto University. • Motonari Uesugi, "Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy." Special Seminar at College of Chemistry, Nankai University. Tianjin, China. 2012/04/24. Nankai University. • Motonari Uesugi, "Introduction of Chemical Biology." Special Seminar at Faculty of Medicine, Chulalongkorn University. Bangkok, Thailand. 2012/05/21. Chulalongkorn University. • Motonari Uesugi, "Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy." Second Annual Symposium "Frontiers at the Chemistry-Biology Interface." Beijing, China. 2012/06/25. Peking University. • Motonari Uesugi, "Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy." Special Seminar, National Institute of Biological Sciences (NIBS). Beijing, China. 2012/06/26. NIBS. • Motonari Uesugi, "Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy." 2012 KMB International Symposium titled "A New Era of Biotechnology and Bioeconomy." Busan, Korea. 2012/06/27-29. Korean Society for Microbiology and Biotechnology. • Motonari Uesugi, "Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy." Special Seminar, College of Pharmacy, Dongguk University. Seoul, Korea. 2012/06/29. Dongguk University. • Motonari Uesugi, "Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy." The 12th Chinese International Peptide Symposium (12th CPS). Shenyang, China. 2012/07/02-06. Organizing Committee of CPS2012. • Motonari Uesugi, "Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy." Special Seminar, The Key Laboratory of Pathobiology Ministry of Education, Jilin University. Jilin, China. 2012/07/09. Jilin University. • Motonari Uesugi, "Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy." Special Seminar, Maurice Wilkins Centre, The University of Auckland. Auckland, New Zealand. 2012/08/23. The University of Auckland. • Motonari Uesugi, "Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy." QMB Chemical Biology and Drug Discovery. Queenstown, New Zealand. 2012/08/26-27. Queenstown Molecular Biology Society.

	<ul style="list-style-type: none"> ・ Motonari Uesugi, “Discovery and Target Identification of Bioactive Small Molecules.” Special Seminar, Institut Pasteur Korea. Gyeonggi-do, Korea. 2012/10/15. Institut Pasteur Korea. ・ Motonari Uesugi, “Organic Chemistry of Life.” Special Seminar, College of Pharmacy, Ewha Womans University. Seoul, Korea. 2012/10/16. Ewha Womans Univeristy. ・ Motonari Uesugi, “Organic Chemistry of Life.” Special Lecture, College of Pharmacy, Cha University. Seoul, Korea. 2012/10/17. Cha University. ・ Motonari Uesugi, “Small Molecules that Block Fat Synthesis.” Special Seminar, Department of Biotechnology, Yonsei University. Seoul, Korea. 2012/10/18. Yonsei University. ・ Motonari Uesugi, “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” The 1st International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity. Kyoto, Japan. 2012/11/01. Tohoku University. ・ Motonari Uesugi, “Discovery and Target Identification of Bioactive Small Molecules.” Special Seminar, Department of Chemistry, Mahidol University. Bangkok, Thailand. 2012/11/09. Mahidol University. ・ Motonari Uesugi, “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” 3rd International Symposium on Center for Creation of Functional Materials. Tsukuba, Japan. 2012/12/10-11. University of Tsukuba. ・ Motonari Uesugi, “Chemical Biology and Idea Creation.” Lecture Series, Graduate School of Science, Osaka University. Osaka, Japan. 2012/12/19-20. Osaka University. ・ Motonari Uesugi, “Small Molecule Tools for Cell Therapy.” Special Seminar, Graduate School of Science, Osaka University. Osaka, Japan. 2012/12/20. Osaka University. ・ Motonari Uesugi, “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” 4th RSC-CSJ Joint Symposium 2013 —Chemical Biology Research by Young Investigators—. Shiga, Japan. 2013/03/24. The Chemical Society of Japan. <p>【国内会議】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 上杉 志成 「細胞治療を助ける化合物」 日本組織培養学会第 85 回大会シンポジウム 京都市 2012/05-17-18 日本組織培養学会第 85 回大会 ・ 上杉 志成 「細胞治療を助ける化合物」 京都府立医科大学特別講義 京都市 2012/5/24 京都府立医科大学 ・ 上杉 志成 「化合物が拓く新しい世界」 京都大学放射線生物研究センター第 5 回「ゲノム動態と維持機構の研究会」特別講演 彦根市 2012/08/27 京都大学放射線生物研究センター ・ 上杉 志成 「細胞治療を助ける有機合成化合物」 北海道大学「創薬科学特別講義」(シオノギ未来創薬セミナー) 札幌市 2012/08/01 北海道大学大学院先端生命科学研究院 ・ 上杉 志成 「生理活性化合物の新しい世界」 名古屋大学 IGER グリーン自然科学レクチャー 名古屋市 2012/11/16 名古屋大学 ・ 上杉 志成 「細胞治療を助ける合成化合物」 第 85 回日本生化学会大会 シンポジウム「疾患克服を目指したケミカルバイオロジー」 福岡市 2012/12/14 公益財団法人日本生化学会 ・ 上杉 志成 「サイエンスとケミカルバイオロジーの力」 熊本大学薬学部「生体機能化学」特別講義 熊本市 2013/01/18 熊本大学 ・ 上杉 志成 「細胞治療を助ける合成化合物」 第 23 回神奈川大学平塚シンポジウム —ケミカルバイオロジー最前線— 平塚市 2013/03/09 神奈川大学 ・ 上杉 志成 「細胞治療を助ける有機合成化合物」 日本薬学会第 133 年会シンポジウム「天然物ケミカルバイオロジー：分子標的と活性制御」 横浜市 2013/03/30 日本薬学会 <p>一般向け 計 1 件</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 上杉 志成 「サイエンスの力」 西大和学園スーパーサイエンス講義 奈良県北葛城郡 2012/10/13 西大和学園中学校・高等学校
<p>図書 計 2 件</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 竹本 尚弘、平田 直、上杉 志成 「細胞治療を助ける小分子合成化合物」 <i>実験医学 増刊 疾患克服をめざしたケミカルバイオロジー</i> 30(7), 1223-1227 (2012). 羊土社. ISBN 978-4-7581-0322-0. ・ Motonari Uesugi, “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” <i>Chembiomolecular Science: At the Frontier of Chemistry and Biology</i>, 51-58 (2012). Springer. ISBN 978-4431540373.

様式19 別紙1

<p>産業財産権 出願・取得状 況 計 2 件</p>	<p>(取得済み) 計 0 件</p> <p>(出願中) 計 2 件</p> <p>発明の名称 : PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR PREVENTION AND TREATMENT OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS</p> <p>発明者 : Haruhisa Inoue, Shiho Kitaoka, Kayoko Tsukita, Ryousuke Takahashi, GakuMurakami, Norio Nakatsuji, Motonari Uesugi, Yasuyuki Asai, Yuji Amagai, Kazuhiro Aiba</p> <p>出願人 : Kyoto University</p> <p>国際出願番号 : PCT/JP2011/070538</p> <p>国際出願日 : 02.09.2011</p> <p>米国出願番号 : 13/820,420</p> <p>米国出願日 : 01.03.2013</p> <p>欧州出願番号 : 11822002.9</p> <p>欧州出願日 : 28.02.2013</p> <p>発明の名称 : PLURIPOTENT STEM CELL CARDIOMYOCYTE DIFFERENTIATION-PROMOTING AGENT</p> <p>発明者 : Norio Nakatsuji, Motonari Uesugi, Kouhei Yamada, Itsunari Minami, Tomomi Otsuji</p> <p>出願人 : Kyoto University</p> <p>国際出願番号 : PCT/JP2011/069054</p> <p>国際出願日 : 24.08.2011</p> <p>米国出願番号 : 13/777,765</p> <p>米国出願日 : 26.02.2013</p> <p>日本出願番号 : 特願 2012-530688</p> <p>日本出願日 : 26.02.2013</p> <p>欧州出願番号 : 11819954.6</p> <p>欧州出願日 : 13.03.2013</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://www.scl.kyoto-u.ac.jp/~uesugi/</p>
<p>国民との科 学・技術対話 の実施状況</p>	<p>・ 上杉 志成 タイトル : 「サイエンスの力」 講義名 : 西大和学園スーパーサイエンス講義 実施日 : 平成 24 年 10 月 13 日 実施場所 : 西大和学園中学校・高等学校 (奈良県北葛城郡) 対象者 : 高校生 参加者 : 36 名</p>
<p>新聞・一般雑 誌等掲載 計 12 件</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 日本経済新聞 2012 年 10 月 26 日 38 面 「iPS 細胞から高効率で心筋細胞 京大が技術開発、量産に貢献」 ・ 朝日新聞 2012 年 10 月 26 日 7 面 「iPS→心筋細胞へ促す物質 京大が合成、効率高める」 ・ 読売新聞 2012 年 10 月 26 日 2 面 「人 iPS から高い効率で心筋細胞作製...京都大」 ・ 毎日新聞 2012 年 10 月 26 日 2 面 「iPS 細胞:心筋細胞作製を効率よくする物質 京大開発」 ・ 産経新聞 2012 年 10 月 26 日 1,3 面 「安全な心筋細胞作製 京大、iPS から がん化リスク減、低コスト」 ・ 日刊工業新聞 2012 年 10 月 26 日 19 面 「京大など iPS・ES 細胞を効率的に心筋分化-新化合物使い誘導法確率」 ・ 日経産業新聞 2012 年 10 月 26 日 9 面 「心筋、高効率で作製、京大、iPS 細胞に化合物」 ・ 東京新聞 2012 年 10 月 26 日 「iPS 心筋 安全・安価に 臨床応用へ新手法開発」 ・ 中日新聞 2012 年 10 月 26 日 「iPS 細胞から安全な心筋 京大チーム」 ・ 京都新聞 2012 年 10 月 26 日 1, 30 面 「人 iPS・ES 細胞 安心な心筋細胞作製 京大 低コスト、効率化」

様式19 別紙1

	<ul style="list-style-type: none"> ・ マイナビニュース 2012年10月26日 「京大、安全な臨床グレードの心筋細胞をES/iPS細胞から精算する技術を確立」 http://news.mynavi.jp/news/2012/10/26/090/ ・ ウォール・ストリート・ジャーナル日本版 2012年10月26日 「iPS心筋、安価に作成=新たな誘導法開発-京大」 http://jp.wsj.com/public/page/0_0_WJPP_7000-536321.html?mg=inert-wsj
その他	<ul style="list-style-type: none"> ・ 読売テレビ 2012年10月26日 「ヒトiPS細胞から効率いい心筋細胞 京大開発」 ・ NHK 2012年10月26日 「iPS細胞から低コストで心筋細胞」 ・ テレビ朝日 2012年10月26日 「iPS細胞で安全な心筋 京大が開発、コストも低く」 ・ 関西テレビ 2012年10月26日 「iPS細胞から安全な心筋細胞 京大グループが作成方法を開発」

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成24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	125,000,000	43,800,000	44,600,000	36,600,000	0
間接経費	37,500,000	13,140,000	13,380,000	10,980,000	0
合計	162,500,000	56,940,000	57,980,000	47,580,000	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	4,507,445	44,600,000	0	49,107,445	49,105,291	2,154	0
間接経費	11,940,000	13,380,000	0	25,320,000	2,670,928	22,649,072	0
合計	16,447,445	57,980,000	0	74,427,445	51,776,219	22,651,226	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	25,796,338	解析装置、実験試薬、炭酸ガス等
旅費	0	
謝金・人件費等	21,963,715	博士研究員人件費、労務謝金
その他	1,345,238	DNA配列解析、タンパク質解析料等
直接経費計	49,105,291	
間接経費計	2,670,928	
合計	51,776,219	

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
共焦点スキャナ ボックス	横河電機株式会社 CV1000(405nmレーザー)	1	12,600,000	12,600,000	2012/4/1	京都大学
				0		
				0		