

**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 25 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、ベルコペプチン類、ヘロナミド類などの化学的解析研究、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、さらには新規天然有機分子の探索研究、2) ショウガ科ウコンの主成分であるクルクミンの各種誘導体・類縁化合物の設計・合成、さらには生理活性小分子の結合タンパク質（標的タンパク質）の解析・同定に適したモジュール開発研究、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、さらには有用酵素（生体触媒）を用いた化学酵素学的創製研究、有用生合成遺伝子・酵素の探索・同定に適した分子プローブの創製研究、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 の標的タンパク質解析に適した分子プローブを活用して、トリプトペプチン A の標的タンパク質の1つを同定した。一方、低酸素シグナル伝達阻害剤としてのベルコペプチン類などの細胞内シグナルパスウェイ解析を行った。また、細胞膜シグナル制御物質として見出したヘロナミド類や 5-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolins (5aTHQs)類の詳細な作用機序解析を行った。さらに、放線菌が産生する新規抗がん剤リード化合物として特異な構造を有するクロロカテケリン類を見出した。

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

ショウガ科ウコンの主成分であるクルクミンの各種誘導体・類縁化合物群の構造活性相関研究および心筋肥大抑制化合物の探索研究を行うとともに、経口コロイダルディスパーション型クルクミン（高吸収型クルクミン）の血中安定性等を検討した。また、5-sulfonyl tetrazole基を利用した 5-S0xTプローブ法による生理活性小分子—結合タンパク質の新規迅速検出法の活用について検討し、さらには、生体膜を標的とする生理活性物質の作用機序解析を指向したLiDEL (Ligand-directed environmental labeling) 法の開発を行った。

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)生産菌において安定同位体標識実験を行い、詳細な核磁気共鳴スペクトル解析結果などからエポキシキノールB生合成経路に関する興味深い知見を得るとともに、アザスピレン生産菌からクローニングしたプレニル基転移酵素(7-DMATS^{Neo}と命名)の詳細な機能解析および分子モデル実験等を行った。さらに、アデニレーションドメインを標的とした高親和性分子プローブの開発に成功した。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計9件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計8件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Sugiyama, R., Nishimura, S., Matsumori, N., Tsunematsu, Y., Hattori, A., Kakeya, H. Structure and biological activity of 8-deoxyheronamide C from a marine-derived <i>Streptomyces</i> sp.: heronamides target saturated hydrocarbon chains in lipid membranes. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 136, 5209-5212, 2014. 2) Miyamoto, K., Ishikawa, F., Nakamura, S., Hayashi, Y., Nakanishi, I., Kakeya, H. A 7-dimethylallyl tryptophan synthase from a fungal <i>Neosartorya</i> sp.: biochemical characterization and structural insight into the regioselective prenylation. <i>Bioorg. Med. Chem.</i> 22, 2517-2528, 2014. 3) Sakanishi, K., Itoh, S., Sugiyama, R., Nishimura, S., Kakeya, H., Iwabuchi, Y., Kanoh, N. Total synthesis of the proposed structure of heronamide C. <i>Eur. J. Org. Chem.</i> 1376-1380, 2014. 4) Ishikawa, F. Kakeya, H. Specific enrichment of nonribosomal peptide synthetase module by an affinity probe for adenylation domains. <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 24, 865-869, 2014. 5) Fustin, JM., Doi, M., Yamaguchi, Y., Hayashi, H., Nishimura, S., Yoshida, M., Isagawa, T., Morioka, M.S., Kakeya, H., Manabe, I., Okamura, H. RNA methylation shows its mettle: m6A-dependent RNA processing modulates the speed of the circadian clock. <i>Cell</i>, 155, 793-806, 2013. 6) Ohno, Y., Hattori, A., Yoshiki, T., Kakeya, H. Association of epigenetic alterations in the human C7orf24 gene with the aberrant gene expression in malignant cells. <i>J. Biochem.</i> 154, 355-362, 2013. 7) Nishimura, S., Ishii, K., Iwamoto, K., Arita, Y., Matsunaga, S., Ohno-Iwashita, Y., Sato, B. S., Kakeya, H., Kobayashi, T., Yoshida, M. Visualization of Sterol-Rich Membrane Domains with Fluorescently-Labeled Theonellamides. <i>PLoS ONE</i> 8, e83716, 2013. 8) Morimoto, T., Sunagawa, Y., Katanasaka, Y., Hirano, S., Namiki, M., Watanabe, Y., Suzuki, H., Doi, O., Suzuki, K., Yamauchi, M., Yokoji, T., Miyoshi-Morimoto, E., Otsuka Y., Hamada, Y., Imaizumi, A., Nonaka, Y., Fuwa, T., Teramoto, T., Kakeya, H., Wada, H., Hasegawa, K. Drinkable preparation of theracurmin exhibits high absorption efficiency – A single-dose, double-blind, 4-way crossover study-. <i>Biol. Pharm. Bull.</i> 36, 1708-1714, 2013. <p>(掲載済み一査読無し) 計1件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 笠井昭太, 西村慎一, 掛谷秀昭. 熱ショックタンパク質阻害剤の現状と可能性, <i>がん分子標的治療(メディカルレビュー社)</i>, 11, 59-64, 2013. <p>(未掲載) 計0件</p>
---------------------	---

様式19 別紙1

<p>会議発表 計 34 件</p>	<p>専門家向け 計 33 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 掛谷秀昭. シンポジウム・天然物ケミカルバイオロジー(2) : ケム・バイオケミストリー : 微生物機能を活用した創薬ケミカルバイオロジー研究. 日本薬学会 134 年会. 熊本, 3 月, 2014. (招待講演) 2) 岸本真治, 西村慎一, 服部明, 波多野和樹, 五十嵐雅之, 掛谷秀昭. <i>Streptomyces</i> 属放線菌より見出した塩素原子含有新規シデロフォアの単離・構造決定. 日本薬学会 134 年会. 熊本, 3 月, 2014. [優秀発表賞を受賞], [年会発表ハイライトに採択] 3) 杉山龍介, 西村慎一, 尾崎太郎, 尾仲宏康, 掛谷秀昭. テトラヒドロキノリン骨格を有する新規放線菌代謝物の構造多様性と生物活性. 日本薬学会 134 年会. 熊本, 3 月, 2014. [優秀発表賞を受賞] 4) 吉村彩, 西村慎一, 大塚紗織, 服部明, 掛谷秀昭. 低酸素誘導因子(HIF)活性化経路を阻害する verucopeptin の作用機序解析. 日本薬学会 134 年会. 熊本, 3 月, 2014. 5) 安田順信, 縄田有美, 荒川武明, 嶋田清香, 服部明, 西村慎一, 大石真也, 藤井信孝, 掛谷秀昭. 新規低酸素誘導因子HIF阻害剤の探索と構造活性相関研究. 日本薬学会 134 年会. 熊本, 3 月, 2014. 6) 高橋伸明, 掛谷秀昭. 抗腫瘍性環状デプシペプチド verucopeptin の全合成研究. 日本薬学会 134 年会. 熊本, 3 月, 2014. 7) 今野翔, 石川文洋, 掛谷秀昭. 光親和性プローブを利用したアデニレシヨンドメインに対するリガンド依存的標識化. 日本薬学会 134 年会. 熊本, 3 月, 2014. 8) 狩野明彦, 西村慎一, 加藤平, 掛谷秀昭. Chaetoglobosin D は ROS 産生により細胞のセリン資化を阻害する. 日本薬学会 134 年会. 熊本, 3 月, 2014. 9) 小林万祐子, 服部明, 青木豊, 掛谷秀昭. 脱 Urm1 化活性の検出および分子同定. 日本薬学会 134 年会. 熊本, 3 月, 2014. 10) 青木 豊, 朴 錦花, 小林 万祐子, 服部 明, 掛谷 秀昭. 脱ユビキチン化酵素(USP)47 の分子内ドメインの機能解析. 日本薬学会 134 年会. 熊本, 3 月, 2014. 11) 岡村信子, 砂川陽一, 刀坂泰史, 平野早絵, 並木雅俊, 渡邊雄一, 土井修, 横地常広, 高橋司, 松井崇人, 濱田友子, 今泉厚, 橋本正, 掛谷秀昭, 和田啓道, 島津章, 長谷川浩二, 森本達也. 無作為割付クロスオーバー2重盲検試験によって Theracurmin は他のクルクミン製剤よりも優れた吸収効率の向上がみられた. 日本薬学会 134 年会. 熊本, 3 月, 2014. 12) Sugiyama, R., Nishimura, S., Matsumori, N., Tsunematsu, Y., Hattori, A., Kakeya, H. Mode of action of heronamides, polyene macrolactams from a marine-derived <i>Streptomyces</i> sp. Gordon Research Conferences: Marine natural products- from discovery to human health-. Ventura, CA, USA, Mar. 2014. 13) 掛谷秀昭. 平成 25 年度京都薬科大学第 2 回創薬科学フロンティアシンポジウム. 創薬ケミカルバイオロジー : 表現型スクリーニングと標的の同定. 京都, 2 月, 2014. (招待講演) 14) Yoshimura, A., Nishimura, S., Otsuka, S., Hattori, A. Kakeya, H. Mode of action of verucopeptin, an inhibitor of HIF-signaling pathway isolated from an actinomycete. The 12th International Student Seminar (12th ISS), Kyoto University. Kyoto, Feb. 2014. 15) 狩野明彦, 西村慎一, 加藤 平, 掛谷秀昭. セリン代謝はアクチン阻害剤への感受性を上昇させ
------------------------	--

- る。第5回食品薬学シンポジウム。京都，11月，2013。
- 16) 西村慎一，徳倉将人，越智純子，吉田稔，掛谷秀昭。ステロールリッチ細胞膜ドメインの形成機構の解析。第5回食品薬学シンポジウム。11月，京都，2013。[優秀発表賞を受賞]
- 17) 笠井昭太，酒井佑宜，恒松雄太，服部明，西村慎一，掛谷秀昭。TGF- β シグナル阻害活性を有する天然物トリプトペプチン A の標的分子探索研究。第5回食品薬学シンポジウム。11月，京都，2013。[優秀発表賞を受賞]
- 18) 宮本健吾，石川文洋，林 豊，掛谷秀昭。糸状菌 *Neosartorya* 属由来プレニル基転移酵素に関する研究。第5回食品薬学シンポジウム。11月，京都，2013。
- 19) Kakeya, H. Natural Products-Initiated Chemical Biology; Screening, Discovery, and Target Identification. 13th International Conference on the Chemistry and other bioactive compounds (ICCA-13), Yamanashi, Sep. 2013. (招待講演)
- 20) 杉山龍介，西村慎一，松森伸明，恒松雄太，服部明，村田道雄，掛谷秀昭。海洋由来放線菌が生産する heronamide 類の単離と生物活性。第55回天然有機化合物討論会。9月，京都，2013。
- 21) 今野翔，石川文洋，掛谷秀昭。アデニレーションドメインを標的とした光親和性プローブの開発。第7回バイオ関連化学シンポジウム。9月，愛知，2013。
- 22) 杉本泰康，石川文洋，宮本健吾，栗田雅史，今野翔，掛谷秀昭。Andrimid の生合成酵素の機能解析。第7回バイオ関連化学シンポジウム。9月，愛知，2013。
- 23) 杉山龍介，西村慎一，松森信明，恒松雄太，服部明，村田道雄，掛谷秀昭。海洋由来放線菌が生産する heronamide 類の単離と生物活性。第55回天然有機化合物討論会。京都，9月，2013。
- 24) 笠井昭太，酒井佑宜，恒松雄太，服部明，西村慎一，掛谷秀昭。TGF- α シグナル伝達阻害活性を有する天然物トリプトペプチン A の標的分子探索研究。第7回バイオ関連化学シンポジウム。9月，愛知，2013。
- 25) 狩野明彦，西村慎一，加藤平，掛谷秀昭。細胞骨格作用薬が分裂酵母のアミノ酸資化に与える影響の解析。酵母遺伝学フォーラム第46回研究報告会。9月，宮城，2013。
- 26) 西村慎一，徳倉将人，越智純子，吉田稔，掛谷秀昭。ステロールリッチ細胞膜ドメインの形成機構の解析。酵母遺伝学フォーラム第46回研究報告会。9月，宮城，2013。
- 27) 石川文洋，掛谷秀昭。LC-MS/MS を用いた低分子プローブに対する標的タンパク質の同定。第13回日本蛋白質科学会。6月，鳥取，2013。
- 28) 宮本健吾，石川文洋，林豊，掛谷秀昭。糸状菌 *Neosartorya* 属由来プレニル基転移酵素の機能解析。日本ケミカルバイオロジー学会・第8回年会。6月，東京，2013。
- 29) 石川文洋，掛谷秀昭。Adenylation ドメインを標的とした高親和性プローブの開発。日本ケミカルバイオロジー学会・第8回年会。6月，東京，2013。
- 30) 伊藤昭博，掛谷秀昭，吉田稔。脱 SUMO 化酵素 SENP1 阻害剤の探索。第17回日本がん分子標的治療学会・学術集会，京都，6月，2013。
- 31) Nishimura, S., Tokukura, M., Ochi, J., Yoshida, M., Kakeya, H. Sterol-rich membrane domains and the balance of membrane traffic. Pombe 2013 (7th International fission yeast meeting), June, London, UK, 2013.
- 32) 吉村彩，西村慎一，服部明，掛谷秀昭。低酸素誘導因子(HIF)活性化経路を阻害する放線菌由来 verucopeptin の絶対立体配置の決定。第17回日本がん分子標的治療学会・学術集会，京都，6月，

様式19 別紙1

	<p>2013.</p> <p>33) 狩野明彦, 西村慎一, 掛谷秀昭. アミノ酸代謝を変調する天然化合物の探索研究. 第17回日本がん分子標的治療学会・学術集会, 京都, 6月, 2013.</p> <p>一般向け 計1件</p> <p>1) 掛谷秀昭. 創薬・育薬に挑むケミカルバイオロジー: 薬学への誘(いざな)い. 洛北ヒポクラテス倶楽部, 京都府立洛北高等学校. 京都, 3月, 2014. (招待講演)</p>
図書 計1件	<p>1) 掛谷秀昭. 分子シャペロン Hsp90 を標的とする抗がん剤創薬. 最新がん薬物療法学-がん薬物療法の最新知見-, 日本臨床社, 72, 97-101, 2013.</p>
産業財産権 出願・取得状況 計0件	<p>(取得済み) 計0件</p> <p>(出願中) 計0件</p>
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25年8月7-8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) 京都府立洛北高等学校・ヒポクラテス倶楽部において、「創薬・育薬に挑むケミカルバイオロジー: 薬学への誘(いざな)い」と題して、高校生(約30人)を対象に対話を行った。(平成26年3月14日)</p>
新聞・一般雑誌等掲載 計1件	<p>1) 原著論文[Sugiyama, R. <i>et al.</i> J. Am. Chem. Soc. 136, 5209-5212 (2014)]の発表時に、「海洋天然物ヘロナミド類の抗真菌作用メカニズムを解明—新しい創薬シーズと創薬標的の提案に期待—」と題して、平成26年3月26日にオンライン版を発表した。(平成26年4月2日プレスリリース予定)</p> <p>http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/news_data/h/h1/news6/2013_1/140402_2.htm</p> <p>・日刊工業新聞(平成26年4月3日掲載予定)「京大など、海洋微生物の抗真菌作用解明—抗がん創薬開発に道」。</p>
その他	

4. その他特記事項

- 1) 共同研究先との詳細な打ち合わせや技術調査を行った。
- 2) 日本薬学会 134 年会(熊本, 3月, 2014)において、下記の発表が年会発表ハイライト「タイトル: 特異な構造を持つ天然シデロフォアの発見」に採択された。なお、本発表に関する研究成果は特許出願中である。
岸本真治, 西村慎一, 服部明, 波多野和樹, 五十嵐雅之, 掛谷秀昭. *Streptomyces* 属放線菌より見出した塩素原子含有新規シデロフォアの単離・構造決定. 日本薬学会 134 年会. 熊本, 3月, 2014.
- 3) 日本薬学会 134 年会(熊本, 3月, 2014)において、下記の2演題が優秀発表賞を受賞した。
・岸本真治, 西村慎一, 服部明, 波多野和樹, 五十嵐雅之, 掛谷秀昭. *Streptomyces* 属放線菌より見出した塩素原子含有新規シデロフォアの単離・構造決定. 日本薬学会 134 年会. 熊本, 3月, 2014.

様式19 別紙1

- ・ 杉山龍介, 西村慎一, 尾崎太郎, 尾仲宏康, 掛谷秀昭. テトラヒドロキノリン骨格を有する新規放線菌代謝物の構造多様性と生物活性. 日本薬学会 134 年会. 熊本, 3 月, 2014.
- 4) 第 5 回食品薬学シンポジウム(京都, 11 月, 2013)において、下記の 2 演題が優秀発表賞を受賞した。
- ・ 西村慎一, 徳倉将人, 越智純子, 吉田稔, 掛谷秀昭. ステロールリッチ細胞膜ドメインの形成機構の解析. 第 5 回食品薬学シンポジウム. 11 月, 京都, 2013.
 - ・ 笠井昭太, 酒井佑宜, 恒松雄太, 服部明, 西村慎一, 掛谷秀昭. TGF- β シグナル阻害活性を有する天然物トリプトペプチン A の標的分子探索研究. 第 5 回食品薬学シンポジウム. 11 月, 京都, 2013.

実施状況報告書(平成25年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

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	88,000,000	40,000,000	0	0
間接経費	38,400,000	26,400,000	12,000,000	0	0
合計	166,400,000	114,400,000	52,000,000	0	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	18,031,525	40,000,000	0	58,031,525	58,031,525	0	0
間接経費	13,200,000	12,000,000	0	25,200,000	25,200,000	0	0
合計	31,231,525	52,000,000	0	83,231,525	83,231,525	0	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	46,068,100	実験機器、実験試薬 等
旅費	1,428,690	研究成果発表、研究情報収集 等
謝金・人件費等	5,532,428	特定有期雇用および非常勤教職員人件費 等
その他	5,002,307	学会参加費、実験機器修理代 等
直接経費計	58,031,525	
間接経費計	25,200,000	
合計	83,231,525	

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
独国メルク社製 水道水直結 型MilliQ水・Elix水製造一体 型システム	MilliQ Integral 10L機器分析タ イプ	1	3,028,200	3,028,200	2013/12/19	京都大学
株式会社島津製作 所製 蛍光検出器	RF-20AXS	1	1,081,500	1,081,500	2014/1/7	京都大学
パナソニックヘルスケ ア株式会社製 CO2 インキュベーター	MCO-19AIC -PJ	2	882,000	1,764,000	2014/1/23	京都大学
株式会社島津製作所製 トリ プル四重極型ガスクロマトグ ラフ質量分析計	GCMS-TQ8 030システム	1	9,975,000	9,975,000	2014/1/24	京都大学
EYELA マグネ チックスターラー付 低温恒温水槽	PSL-2000	1	785,400	785,400	2014/1/31	京都大学
DELL社製 Distill er用PC PCワーク ステーション	T3610 Xeon E5-1620	1	638,400	638,400	2014/2/10	京都大学

ENZO Natural product library	BML-2865-0100	1	1,155,000	1,155,000	2014/2/13	京都大学
ENZO FDA Approved Drug Library V2	BML-2843J-0100	1	1,260,000	1,260,000	2014/2/13	京都大学
BIORAD マイクロプレートリーダー	iMARK MICROPLATE READER	1	628,950	628,950	2014/2/25	京都大学
サーモフィッシャーサイエントیفイク株式会社製 Multidrop Combi	5840300	1	1,989,225	1,989,225	2014/3/4	京都大学
株式会社島津製作所製 LCMS-8030用アップグレードキット		1	1,176,000	1,176,000	2014/3/12	京都大学
日立HPLC用Empower3 VerUP	Empower3用 日立認定PC(モニタ無)HP i3-3220	1	815,335	815,335	2014/3/13	京都大学
シグマアルドリッチジャパン株式会社 MyriaScreen II Diversity Collection		1	2,656,500	2,656,500	2014/3/20	京都大学