

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) 実績報告書

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. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	125,000,000	125,000,000	0	125,000,000	125,000,000	0	0
間接経費	37,500,000	37,500,000	0	37,500,000	37,500,000	0	0
合計	162,500,000	162,500,000	0	162,500,000	162,500,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	4,406,991	22,432,440	25,796,338	10,461,876	63,097,645
旅費	0	314,490	0	147,120	461,610
謝金・人件費等	0	9,693,131	21,963,715	18,028,163	49,685,009
その他	93,009	2,352,494	1,345,238	7,964,995	11,755,736
直接経費計	4,500,000	34,792,555	49,105,291	36,602,154	125,000,000
間接経費計	0	1,200,000	2,670,928	33,629,072	37,500,000
合計	4,500,000	35,992,555	51,776,219	70,231,226	162,500,000

4. 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
多種品目同時固定法自動ペプチド合成装置	島津製作所 PSSM-8システム	1	4,200,000	4,200,000	2011/3/17	京都大学
水素発生装機	ジーエルサイエンス・ HG260B	1	577,500	577,500	2011/8/25	京都大学
Cell Voyager(ライブセルイメージング顕微鏡)	CV1000・オプション付 (オートフォーカス機能)	1	1,995,000	1,995,000	2011/12/26	京都大学
Cell Voyager(ライブセルイメージング顕微鏡)	CV1000・オプション付(マイクロープレートアタッチメント、対物レンズ100×油浸)	1	1,121,190	1,121,190	2011/12/26	京都大学
CV1000用 40倍対物レンズ	横河電機(株) ドライ40倍対物レンズ	1	578,550	578,550	2013/12/16	京都大学

様式20

ImageQuant LAS 500及び分光光度計	GEヘルスケ製 アルミノ・イメージアナライザー(ペルティエ冷却方式,CCDカメラ搭載) 及びSimpliNano with printer(微量サンプル分光光度計)	1	2,693,250	2,693,250	2014/2/20	京都大学
---------------------------	--	---	-----------	-----------	-----------	------

5. 研究成果の概要

この研究では、化合物の細胞治療への利用に挑戦し、原理の証明を行いました。

- ・ 生体内にある巨大タンパク質フィブロネクチンの作用を小分子化合物で模倣することに成功しました。化合物としては、世界初。現在論文投稿中。
- ・ ヒト多能性幹細胞を見分ける蛍光物質(KP-1)を発見し、そのメカニズムを解明した。このような化合物を発見し選択性メカニズムを解明したのは世界初。
- ・ 幹細胞を選択的に死滅させる化合物#185を発見。現在論文投稿中。

これらの成果が応用されれば、将来的に国民生活に波及することが期待されます。例えば、小分子フィブロネクチンについては、国内化学大手にライセンス済み。

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)
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	合成小分子化合物による細胞の操作と分析
	Control and Analysis of Cells by Synthetic Small Molecules
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	京都大学・物質－細胞統合システム拠点・教授
	Kyoto University, Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Professor
氏名 (下段英語表記)	上杉 志成
	Motonari Uesugi

研究成果の概要

(和文):

この研究では、化合物の細胞治療への利用に挑戦し、原理の証明を行った。

- ・ 生体内にある巨大タンパク質フィブロネクチンの作用を小分子化合物で模倣することに成功。合成化合物としては世界初。細胞移植の効率を高めることができる。その結果は論文としてまとめられ、現在投稿中。
- ・ ヒト多能性幹細胞を見分ける蛍光物質(KP-1)を発見し、そのメカニズムを解明した。このような化合物を発見し選択性メカニズムを解明したのは世界初。論文発表し、メディアでもとりあげられた。
- ・ 幹細胞を選択的に死滅させる化合物#185を発見。その結果は論文としてまとめられ、現在投稿中。
- ・ ヒト多能性幹細胞を心筋細胞に分化させる化合物(KY-02111)を発見。現在のところ、この化合物は心筋細胞を作製する最も効率の良い化合物である。論文発表し、メディアでもとりあげられた。

これらの成果が応用されれば、将来的に国民生活に波及することが期待される。

(英文):

This research project has successfully demonstrated a proof of concept by developing small molecule tools useful for cell therapy. Below is a brief summary of our accomplishments:

- ・ Development of small molecules that mimic fibronectin, a high molecular-weight cellular protein. Our molecules represent the first synthetic small molecule that exerts agonistic activity of fibronectin. The results were summarized in a manuscript, which was submitted for publication.

様式21

- Identification of a fluorescent compound (KP-1) that selectively labels human pluripotent stem cells and clarification of its mechanism of action. This work represents the first study in which discovery and mechanism of such a molecule were reported. The results were published and highlighted in media.
- Discovery of a unique compound that selectively kills residual pluripotent stem cells (#185). The results were summarized in a manuscript, which was submitted for publication.
- Discovery of a synthetic small molecule that differentiates human pluripotent stem cells into cardiomyocytes (KY02111). The results were published and highlighted in media.

Clinical application of these results would have significant impacts on the daily health of taxpayers in the near future.

1. 執行金額 162,500,000 円
 (うち、直接経費 125,000,000 円、 間接経費 37,500,000 円)

2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 研究目的

本プロジェクトの目的は、医薬品や農薬の開発ではない。本プロジェクトでは、合成小分子化合物の新しい利用法を提案する。合成小分子化合物を、基礎細胞研究のツールとしてだけでなく、細胞治療の効果と効率を高めるツールとする。近未来、医療における細胞治療の割合が増えることが予想される。基礎研究ツールでありながら、一般国民が熱望する細胞治療に役立つ化合物を開発し、その利用法の原理の証明を行う。具体的には、①小分子接着因子の創成と利用、②小分子成長因子の創成と利用、③ヒト幹細胞可視化化合物の創成と活用を予定している。

<目的1> 小分子接着因子の創成と利用

生体内で細胞は細胞外マトリックスに接着して、組織や臓器を形成している。そのような細胞接着を誘発するのは、フィブロネクチンという巨大タンパク質である。このプロジェクトでは、この440 KDaのタンパク質を模倣する小分子化合物を創成する。「小分子フィブロネクチン」はヒト細胞の培養、増殖、移植を加速する。基礎細胞生物学や細胞治療の複数の場面で利用が期待できる。細胞治療への応用を実験動物を用いて検証する。

<目的2> 小分子成長因子の創成と利用

細胞治療用のヒト細胞の培養には、成長因子とよばれる様々な分泌タンパク質が利用されている。これらのタンパク質は動物細胞や大腸菌から精製されており、高価であり不安定である。細胞治療や基礎細胞生物学に有用な成長因子を小分子化合物で模倣する。具体的にはFGF（線維芽細胞増殖因子）、HGF（肝細胞増殖因子）、VEGF（血管内皮細胞増殖因子）を合成小分子化合物で創成する。これらの成長因子の分子量は、それぞれ18 KDa、85 KDa、45KDa。巨大なタンパク質を小分子化合物で置き換えるのは、化学の生物に対する挑戦の1つだ。基礎細胞生物学や細胞治療の複数の場面で利用が期待できる。細胞治療への応用を実験動物を用いて検証する。

<目的3> ヒト幹細胞化学プローブの創成と利用

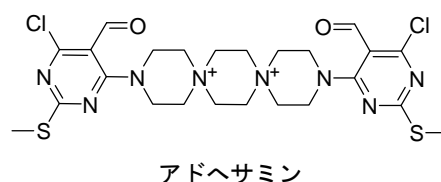
ヒト幹細胞を選択的に染める蛍光物質を探索し、合成展開により最適化する。蛍光小分

子プローブを iPS 細胞の検出に用いる利点は3つある。①安定で安価である。②免疫染色法のように、細胞を固定する必要がない。③化合物を培養液中から抜くことで、一時的・可逆的な細胞染色が可能である。開発した蛍光小分子プローブを用いてヒト幹細胞の検出、精製、除去を簡便化する。この化合物があれば、幹細胞の基礎研究と応用研究を促進すると予想され、幹細胞の再生医療への利用がより現実的なものになるだろう。また、この蛍光化合物が幹細胞をどのようにして識別しているのかを調べることで、ヒト幹細胞の本態を探る基礎研究も平行して行う。

4. 研究計画・方法

<目的1> 小分子接着因子の創成と利用

当研究室ではすでに、ヒト培養細胞の接着を誘導するダンベル型化合物を化合物ライブラリーから見つけ、「アドヘサミン」と名づけた[*Chem. Biol.*, 16, 773-782 (2009)]. この化合物は細胞表面上にあるシンデカンのヘパラン硫酸部位に結合して、ヒト細胞の生理的接着を促進する。まるで天然の接着因子



フィブロネクチンのように振舞う。しかし、作用の強さなどでフィブロネクチンより劣る。天然のフィブロネクチンに近づけるため、アドヘサミン分子に、インテグリンに結合するペプチドを共有結合させた。この分子（小分子フィブロネクチン）は、フィブロネクチンのように、シンデカンのヘパラン硫酸部分とインテグリンの両方に結合し、細胞膜上でシンデカンとインテグリンを集合させる。本提案では（1）合成展開研究と非ペプチド化、（2）細胞治療用試薬としての有用性の証明を行う。具体的には、合成小分子フィブロネクチンでヒト細胞を安定して培養する実験、生体への細胞移植を化合物で高める実験を行う。合成展開、細胞や動物を用いた研究を組み合わせることで、目的を達成する。

<目的2> 小分子成長因子の創成と利用

FGF、HGF、VEGFはそれぞれの細胞表面レセプターに結合する。これらの主レセプターの他に、FGF、HGF、VEGFは細胞表面上にあるシンデカンのヘパラン硫酸部位を副レセプターとしている。ヘパラン硫酸への結合は強い活性に不可欠である。このプロジェクトでは、ヘパラン硫酸結合部位としてアドヘサミン、それぞれのレセプター結合部位としてペプチドもしくは非ペプチド化合物を利用することで、小分子成長因子を創成する。最終的には、完全な非ペプチド性有機化合物で成長因子を創製する。合成展開、細胞や動物を用いた研究を組み合わせることで、目的を達成する。

<目的3> ヒト幹細胞化学プローブの創成と利用

当研究室では、蛍光を発する化合物を330個保有している。これらの蛍光化合物をスクリーニングし、ヒト iPS 細胞を選択的に染色する蛍光化合物をいくつか選ぶ。その中から、様々なヒト iPS 細胞のクローン、分化細胞を試し、フローサイトメトリーで最も選択的であった化合物を選ぶ。本提案では、（1）合成展開研究、（2）幹細胞早期検出、（3）幹細胞純度向上、（4）幹細胞残存検出と死滅、（5）メカニズム研究を行う。メカニズム研究、合成展開、細胞や動物を用いた研究を組み合わせることで、目的を達成する。

5. 研究成果・波及効果

このプロジェクトの大きな目的は、一般国民や科学者が考える小分子化合物のイメージを変えることである。その目的に到達する一步を踏むことができた。 医薬でもなく、農薬でもなく、基礎研究ツールでありながら細胞治療に役立つ化合物を提案した。細胞治療に安定で安価な化合物を用いれば、コスト削減と安全性向上が実現する。世界中のより多くの人々に細胞治療の恩恵が行き渡る。

- **目的1**では、生体の接着因子であるフィブロネクチンを化合物で創成し、利用した。合成化合物としては、世界初。細胞移植の効率を高めることができる。その結果は論文としてまとめられ、現在投稿中。
- フィブロネクチンは、細胞を接着・増殖させる巨大タンパク質（440 KDa）。主に血液から精製され、細胞培養試薬、医薬品、化粧品として利用されている。ただし、価格、病原体感染、不確定性に問題がある。合成小分子化合物でフィブロネクチンを模倣できれば、ヒト細胞をより安価に、より大量に、より安定して培養する技術を提供でき、患者への細胞移植効率を化合物で高めることができる。将来、細胞治療が汎用されるときに利用される可能性が高い。コスト削減と不確定の軽減の他に、化合物を細胞治療に使う利点がある。細胞治療では細胞を患者に投与する。その際、異種の生物や生体からの試料（血清、マトリックス、タンパク質など）を利用すれば、ウイルス感染などの危険性がある。化合物を使えば、感染事故防止に役立つ。
- **目的2**では、小分子化合物で細胞治療や基礎細胞生物学に有用な成長因子の創成を試みた。細胞治療用のヒト細胞の培養には、成長因子とよばれる様々な分泌タンパク質が利用されている。しかし、これらのタンパク質は不安定で高価である。例えば、ヒトES細胞やiPS細胞など有用ヒト細胞の培養に必須なFGF（線維芽細胞増殖因子）は5 µgが79,000円（1グラムだと158億円）する。これらの成長因子を、化合物で置き換えるために研究を行い、その出発点になりうる化合物を発見している[BBRC, 2013]。基礎研究と細胞治療などの臨床研究にも有用な化合物となるだろう。
- この研究の段階で、生理活性化合物の新しいメカニズムを提唱した。つまり、アドヘサミンは生体内分子とともに構造体を形成して、生理活性発揮する[JACS, 2013]。
- この集合体誘導化合物は、マウスで移植細胞の生存能力と接着を高めた。細胞治療の安全性や効率を向上させると期待される。
- **目的3**では、ヒト多能性幹細胞を見分ける蛍光物質（KP-1）を発見し、そのメカニズムを解明した。このような化合物を発見し選択性メカニズムを解明したのは世界初。論文発表し、メディアでもとりあげられた[Cell Reports, 2014]。ヒト幹細胞の指標となるのは、主に形態観察や増殖能・分化能などの顕微鏡観察である。幹細胞を染色する蛍光小分子を用いれば、幹細胞とその他の細胞を簡便に見分けたり、精製したり、除去することができる。
- KP-1の発見をもとにして、ヒト多能性幹細胞を選択的に死滅させる化合物#185を発見。その結果は論文としてまとめられ、現在投稿中。幹細胞治療が実現したときに役立つだろう。
- **その他** ヒト多能性幹細胞を心筋細胞に分化させる化合物（KY-02111）を発見。現在のところ、この化合物は心筋細胞を作製する最も効率の良い化合物である。
- **その他** KP-1を発見する段階で、ミトコンドリアの表面を選択的に標識する化合物を世界に先駆けて発見[Angew. Chem., 2011]。
- **その他** 化合物ライブラリーのスクリーニングと化学合成により、多能性幹細胞を膵β細胞へ分化させる小分子化合物を見いだした[Nat. Chem. Biol., 2014]。モノアミン神経伝達物質が膵β細胞の分化に関わることを示唆した。

6. 研究発表等

雑誌 論文 計 13 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 13 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kamisuki, S., Shirakawa, T., Kugimiya, A., Abu-Elheiga, L., Choo, H., Yamada, K., Shimogawa, H., Wakil, S.J., Uesugi, M. Synthesis and Evaluation of Diarylthiazole Derivatives That Inhibit Activation of Sterol Regulatory Element-Binding Proteins. <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> 54(13), 4923-4927 (2011). 2. Khambu, B., Uesugi, M., Kawazoe, Y. Translational Repression Stabilizes Messenger RNA of Autophagy-Related Genes. <i>Genes Cells</i> 16 (8), 857-867 (2011). 3. Kawazoe, Y., Shimogawa, H., Sato, A., Uesugi, M. A Mitochondrial Surface-Specific Fluorescent Probe Activated by Bioconversion. <i>Angewandte Chemie International Edition</i> 50(24), 5478-81 (2011). 4. Murata, A., Sato, S., Kawazoe, Y., Uesugi, M. Small-Molecule Fluorescent Probes for Specific RNA Targets. <i>Chemical Communications</i> 47 (16), 4712 - 4714 (2011). 5. Jung, D., Abu-Elheiga, L., Ayuzawa, R., Gu, Z., Shirakawa, T., Fujiki, Y., Nakatsuji, N., Wakil, S.J., Uesugi, M. Mis-localization and Inhibition of ACC1 by a Synthetic Small Molecule. <i>Biochemical Journal</i> 448 (3), 409-416 (2012). 6. Minami, I., Yamada, K., Otsuji, T.G., Yamamoto, T., Shen, Y., Otsuka, S., Kadota, S., Morone, N., Barve, M., Asai, Y., Tenkova-Heuser, T., Heuser, J.E., Uesugi, M., Aiba, K., Nakatsuji, N. A Small Molecule That Promotes Cardiac Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells under Defined Cytokine- and Xeno-free Conditions. <i>Cell Reports</i> 2(5), 1448-1460 (2012). 7. Kumagai, H., Suemori, H., Uesugi, M., Nakatsuji, N., Kawase, E. Identification of Small Molecules That Promote Human Embryonic Stem Cell Self-Renewal. <i>Biochemical and Biophysical Research Communications</i> 434(4), 710-716 (2013). 8. Natsume, A., Ito, M., Katsushima, K., Ohka, F., Hatanaka, A., Shinjo, K., Sato, S., Takahashi, S., Ishikawa, Y., Takeuchi, I., Shimogawa, H., Uesugi, M., Okano, H., Kim, S.U., Wakabayashi, T., Issa, J.P., Sekido, Y., Kondo, Y. Chromatin Regulator PRC2 is a Key Regulator of Epigenetic Plasticity in Glioblastoma. <i>Cancer Research</i> 73 (14), 4559-4570 (2013). 9. Takemoto, N., Suehara, T., Frisco, H., Sato, S., Sezaki, T., Kusamori, K., Kawazoe, Y., Park, S.M., Yamazoe, S., Mizuhata, Y., Inoue, R., Miller, G., Hansen, S., Jayson, G., Gardiner, J., Kanaya, T., Tokitoh, N., Ueda, K., Takakura, Y., Kioka, N., Nishikawa, M., Uesugi, M. Small Molecule-induced Clustering of Heparan Sulfate Promotes Cell Adhesion. <i>Journal of the American Chemical Society</i> 135 (30), 11032-11039 (2013). 10. Kita, M., Hirayama, Y., Yoneda, K., Yamagishi, K., Chinen, T., Usui, T., Sumiya, E., Uesugi, M., Kigoshi, H. Inhibition of Microtubule Assembly by a Complex of Actin and Antitumor Macrolide Aplyronine A. <i>Journal of the American Chemical Society</i> 135(48), 18089-18095 (2013). 11. Sakano, D., Shiraki, N., Kikawa, K., Yamazoe, T., Kataoka, M., Umeda, K., Araki, K., Mao, D., Matsumoto, S., Nakagata, N., Andersson, O., Stainier, D., Endo, F., Kume, K., Uesugi, M., Kume, S. MAT2 Identified as a Regulator of Late-stage Beta Cell Differentiation. <i>Nature Chemical Biology</i> 10, 141-148 (2014). 12. Araoka, T., et al. Araoka, T., Mae, S., Kurose, Y., Uesugi, M., Ohta, A., Yamanaka, S., Osafune, K. Efficient and Rapid Induction of Human iPSCs/ESCs into Nephrogenic Intermediate Mesoderm Using Small Molecule-Based Differentiation Methods. <i>PLoS One</i> 9(1), e84881 (2014) 13. Hirata, N., Nakagawa, M., Fujibayashi, Y., Yamauchi, K., Murata, A., Minami, I., Tomioka, M., Kondo, T., Kuo, T.F., Endo, H., Inoue, H., Sato, S., Ando, S., Kawazoe, Y., Aiba, K., Nagata, K., Kawase, E., Chang, Y.T., Suemori, H., Eto, K., Nakauchi, H., Yamanaka, S., Nakatsuji, N., Ueda, K., Uesugi, M. A Chemical Probe That Labels Human Pluripotent Stem Cells. <i>Cell Reports</i> 6(6), 1165-1174 (2014) <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
会議 発表 計 76 件	<p>専門家向け 計 70 件</p> <p>【国際会議】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” The Uehara Memorial Foundation Symposium -2011- Chembiomoleuclar Science: at the Frontier of Chemistry and Biology. June 6-8, 2011, Tokyo, Japan. Uehara Memorial Foundation 2. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” Heidelberg-iCeMS International Joint Symposium. July 21-23, 2011, Heidelberg, Germany. University of Heidelberg & iCeMS (Kyoto University).

<ol style="list-style-type: none"> 3. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” Next Generation Stem Cells: Tools and Technologies Symposium. July 25, 2011, Edinburgh, UK. MRC Centre for Regenerative Medicine (University of Edinburgh) & iCeMS (Kyoto University). 4. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” Invited Seminar at Kekulé-Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, University of Bonn. July 27, 2011, Bonn, Germany. University of Bonn. 5. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” Lectureship for German Innovation Awards 2011. July 28, 2011, Wuppertal, Germany. Bayer Health Care. 6. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” Special Lecture at Merck KGaA. July 29, 2011, Frankfurt, Germany. Merck KGaA. 7. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” Special Lecture at Department of Chemistry, National University of Singapore. August 9, 2011, Singapore. National University of Singapore. 8. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” Special Lecture at School of Physical & Mathematical Sciences, Nanyang Technological University. August 10, 2011, Singapore. Nanyang Technological University. 9. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Therapy.” The 14th Asian Chemical Congress (14ACC). September 5-8, 2011, Bangkok, Thailand. Chemical Society of Thailand. 10. Uesugi, M. “Fluorescent Chemical Probes for Cell Biology and Cell Therapy.” The 22nd French-Japanese Symposium on Medical and Fine Chemistry. September 11-14, 2011, Rouen, France. French-Japanese Society of Medicinal and Fine Chemistry. 11. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” Department Seminar, Ecole Normale Supérieure. September 15, 2011, Paris, France, Ecole Normale Supérieure. 12. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” 2011 RIKEN Chemical Biology Symposium "Next Generation Tools for Molecular Target Discovery." October 20-21, 2011, Wako, Japan. Riken. 13. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” Special Lecture at Department of Chemistry, Chinese University of Hong Kong. October 25, 2011, Hong Kong. The Chinese University of Hong Kong. 14. Uesugi, M. “Small-Molecule Fluorescent Probes for Human Stem Cells.” ABC2011 in Kyoto -ABC Proteins/Membrane Meso-Domains/ES-iPS Cells. November 16-17, 2011, Kyoto, Japan. iCeMS (Kyoto University). 15. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” International Symposium on Natural Products Chemistry and Chemical Biology 2011. November 20-22, 2011, Zhejiang, China. Zhejiang University. 16. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Therapy.” The 8th AFMC International Medical Chemistry Symposium (AIMECS11). November 29-December 2, 2011, Tokyo, Japan. Asian Federation for Pharmaceutical Sciences (AFMC). 17. Uesugi, M. “Small-Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” 11th iCeMS International Symposium "Chemical Control of Cells." December 6, 2011, Kyoto, Japan. iCeMS (Kyoto University). (Organizer: Motonari Uesugi) 18. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” Workshop on Novel Functional Molecules for Biological Applications. December 10, 2011, Hong Kong. The Chinese University of Hong Kong. 19. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” Chemical Biology Seminar at University of California San Francisco. March 12, 2012, California, USA. University of California San Francisco. 20. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” Chemical Biology Seminar at Stanford University School of Medicine. March 14, 2012, California, USA. Stanford University School of Medicine. 21. Uesugi, M. “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. 22. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” Special Seminar at College of Chemistry, Nankai University. Tianjin, China. 2012/04/24. Nankai University. 23. Uesugi, M. “Introduction of Chemical Biology.” Special Seminar at Faculty of Medicine, Chulalongkorn University. Bangkok, Thailand. 2012/05/21. Chulalongkorn University. 24. Uesugi, M. “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.
--

<p>25. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” Special Seminar, National Institute of Biological Sciences (NIBS). Beijing, China. 2012/06/26. NIBS.</p> <p>26. Uesugi, M. “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.</p> <p>27. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Biology and Cell Therapy.” Special Seminar, College of Pharmacy, Dongguk University. Seoul, Korea. 2012/06/29. Dongguk University.</p> <p>28. Uesugi, M. “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.</p> <p>29. Uesugi, M. “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.</p> <p>30. Uesugi, M. “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.</p> <p>31. Uesugi, M. “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.</p> <p>32. Uesugi, M. “Discovery and Target Identification of Bioactive Small Molecules.” Special Seminar, Institut Pasteur Korea. Gyeonggi-do, Korea. 2012/10/15. Institut Pasteur Korea.</p> <p>33. Uesugi, M. “Organic Chemistry of Life.” Special Seminar, College of Pharmacy, Ewha Womans University. Seoul, Korea. 2012/10/16. Ewha Womans Univeristy.</p> <p>34. Uesugi, M. “Organic Chemistry of Life.” Special Lecture, College of Pharmacy, Cha University. Seoul, Korea. 2012/10/17. Cha University.</p> <p>35. Uesugi, M. “Small Molecules that Block Fat Synthesis.” Special Seminar, Department of Biotechnology, Yonsei University. Seoul, Korea. 2012/10/18. Yonsei University.</p> <p>36. Uesugi, M. “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.</p> <p>37. Uesugi, M. “Discovery and Target Identification of Bioactive Small Molecules.” Special Seminar, Department of Chemistry, Mahidol University. Bangkok, Thailand. 2012/11/09. Mahidol University.</p> <p>38. Uesugi, M. “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.</p> <p>39. Uesugi, M. “Chemical Biology and Idea Creation.” Lecture Series, Graduate School of Science, Osaka University. Osaka, Japan. 2012/12/19-20. Osaka University.</p> <p>40. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Therapy.” Special Seminar, Graduate School of Science, Osaka University. Osaka, Japan. 2012/12/20. Osaka University.</p> <p>41. Uesugi, M. “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> <p>42. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Therapy.” RIKEN – Max Planck – Joint Research Center for Systems Chemical Biology The 2nd Symposium. Saitama, Japan. 2013/04/15-17. RIKEN.</p> <p>43. Uesugi, M. “Small Molecule Tools for Cell Therapy.” 2013 KSBMB Annual Meeting. Seoul, Korea. 2013/05/14-16. KSBMB.</p> <p>44. Uesugi, M. “Small Molecules for Cell Biology and Cell Therapy.” The 2nd Annual Conference ICBS 2013. Kyoto, Japan. 2013/10/07-09. ICBS.</p> <p>45. Uesugi, M. “Three Experiments for Changing Japanese Universities.” Inauguration Ceremony and Symposium of the JSPS Alumni Association of the Philippines (JAAP). Manila, Philippines. 2013/11/22. JSPS.</p> <p>46. Uesugi, M. “Synthetic Bioactive Molecules with New Uses, New Sizes, and New Shapes.” The Crocher Advanced Study Institute on Chemical Biology 2013. Hong Kong. 2013/12/16-17. The University of Hong Kong.</p> <p>47. Uesugi, M. “Small Molecule-Based Imaging of Endogenous RNA.” Asian Chemical Biology Initiative 2014 Manila Meeting. Manila, Philippines. 2014/01/24-27. ACBI.</p> <p>48. Uesugi, M. “Small Molecules that Block Fat Synthesis.” 2014 Queenstown Molecular Biology Meetings in Shanghai. Shanghai, China. 2014/03/13-14. National Center for Drug Screening, etc.</p> <p>【国内会議】</p> <p>49. 上杉 志成 「小分子化合物によるケミカルバイオロジー」 同志社女子大学薬学部ゲノム創薬特論特別講義 2011年4月25日 京田辺市 同志社女子大学薬学部</p>

50.	上杉 志成	「脂質代謝を変調する小分子化合物」 第30回財団法人蓬庵社研究助成発表会 2011年7月8日 大阪市 財団法人蓬庵社
51.	上杉 志成	「細胞を操作・検出する化合物」 第26回農薬デザイン研究会 2011年11月10日 京都市 日本農薬学会・農薬デザイン研究会
52.	上杉 志成	「細胞治療を助ける合成小分子化合物」 熊本大学薬学部「生体機能化学」特別講義 2011年11月25日 熊本市 熊本大学薬学部
53.	上杉 志成	「細胞を操る合成有機化合物」 九州大学理学部平成23年度第9回談話会 2011年12月12日 福岡市 九州大学理学部
54.	上杉 志成	「細胞治療を助ける化合物」 第14回日本バイオインフォマティクス学会創薬インフォマティクス研究会 2012年1月27日 東京都 日本バイオインフォマティクス学会
55.	上杉 志成	「細胞を操作・検出する合成小分子化合物」 有機合成2月セミナー「有機合成のニュートレンド2012」 2012年2月2日-3日 大阪市 有機合成化学協会関西支部
56.	上杉 志成	「標的決定による化合物ツールの設計」 日本農芸化学会2012年度大会シンポジウム 2012年3月22日-26日 日本農芸化学会
57.	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
58.	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
59.	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
60.	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
61.	上杉 志成	「生理活性化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 2012/11/16 名古屋大学
62.	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
63.	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
64.	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
65.	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
66.	上杉 志成	「細胞治療を助ける化合物」 独立行政法人医薬基盤研究所セミナー 茨木市 2013/07/30 独立行政法人医薬基盤研究所
67.	上杉 志成	「細胞治療を助ける合成化合物」 生命分子機能研究会2013学術集会「生命分子・ペプチド創薬の医療へのインパクト」 長浜市 2013/09/19-20 生命分子機能研究会
68.	上杉 志成	「大学を国際化する3つの実験」 岩手大学基礎自然科学系講演会 盛岡市 2013/12/9 岩手大学
69.	上杉 志成	「細胞治療を助ける合成化合物」 バイオインフォマティクス・ジャパン、システム薬学研究機構シンポジウム「第5回新たな創薬パラダイムの創出」 東京都港区 2014/01/10 NPO 法人バイオインフォマティクス・ジャパン NPO 法人システム薬学研究機構
70.	上杉 志成	「細胞を操る合成化合物」 名古屋大学大学院生命農学研究科公開セミナー 名古屋市 2014/02/06 名古屋大学
一般向け 計6件		
71.	上杉 志成	「細胞を操る化合物」 平成23年京都大学愛媛講演会 生命とは何か-物質と細胞をつなぐ視点から- 2011年9月18日 松山市 京都大学
72.	上杉 志成	「細胞を操る化合物」 第18回化学研究所公開講演会 2011年10月23日 宇治市 京都大学化学研究所
73.	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年10月13日 西大和学園中学校・高等学校
74.	上杉 志成	「ケミカルバイオロジーについて」 Shiga Science Project 夏季大学研修 京都市 2013年08月01日
75.	上杉 志成	「日本初 edX 講義での実験」 第20回大学教育研究フォーラム 京都市 2014年3

	<p>月 18-19 日 京都大学高等教育研究開発推進センター 76. Uesugi, M. “Chemical Biology Research: Basics and Examples” 2013 Peking University Summer School. Kyoto University, Kyoto. 2013/08/20. Peking University.</p>
<p>図書 計 2 件</p>	<p>1. 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. 2. Uesugi, M. “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.</p>
<p>産業 財産 権 出願・ 取得 状況 計 7 件</p>	<p>(取得済み) 計 6 件 (全件海外)</p> <p>発明の名称 : 多能性幹細胞の心筋分化促進剤 発明者 : 中辻憲夫、上杉志成、山田耕平、南一成、尾辻智美 出願人 : 国立大学法人京都大学 国際出願番号 : PCT/JP2011/69054 国際出願日 : 2011 年 8 月 24 日 公開番号 : WO2012/026491 公開日 : 2012 年 3 月 1 日</p> <p>Title: Additive for graft cell suspension, and therapeutic composition Inventors: Uesugi, M., Nishikawa, M., Kinoshita, S., Koizumi, N., Okumura, N. Applicant: Kyoto University, Kyoto Prefectural Public University Corporation, The Doshisha Publication Number: WO2013168807 Publication Date: 2013/11/14 International Application Number: PCT/JP2013/063211 International Filing Date: 2013/5/10</p> <p>Title: Method for sorting of pluripotent cells Inventors: Uesugi, M., Hirata, N., Murata, A., Chang, Y., Nakatsuji, N., Suemori, H., Kawase, E., Yamauchi, K., Ueda, K., Fujibayashi, Y., Yamanaka, S., Nakagawa, M. Applicant: Kyoto University Publication Number: WO2013103156 Publication Date: 2013/07/11 International Application Number: PCT/JP2013/050501 International Filing Date: 2013/01/07</p> <p>Title: Method for inducing differentiation of pluripotent stem cell into cardiac muscle Inventors: Nakatsuji, N., Minami, I., Uesugi, M., Aiba, K. Applicant: Kyoto University Publication Number: WO2013111875 Publication Date: 2013/08/01 International Application Number: PCT/JP2013/051644 International Filing Date: 2013/1/25</p> <p>Title: Pharmaceutical composition for prevention and treatment of amyotrophic lateral sclerosis Inventors: Inoue, H., Kitaoka, S., Tsukita, K., Takahashi, R., Murakami, G., Nakatsuji, N., Uesugi, M., Asai, Y., Amagai, Y., Aiba Applicant: Kyoto University Publication Number: WO2012029994 Publication Date: 2012/03/08</p>

	<p>International Application Number: PCT/JP2011/070538 International Filing Date: 2011/02/09</p> <p>Title: Pluripotent stem cell cardiomyocyte differentiation-promoting agent</p> <p>Inventors: Nakatsuji, N., Uesugi, M., Yamada, K., Minami, I., Otsuji, T. Applicant: Kyoto University Publication Number: WO2012026491 Publication Date: 2012/03/01</p> <p>International Application Number: PCT/JP2011/069054 International Filing Date: 2011/08/24</p> <p>(出願中) 計 1 件 発明の名称: 多能性幹細胞の心筋分化を促進する化合物 発明者: 中辻憲夫、南一成、上杉志成、大塚慎也 権利者: 国立大学法人京都大学 国内・外国の別: 国内 出願番号: 特願 2013-190462 出願日: 2013/9/13</p>
<p>Web ページ (URL)</p>	<p>上杉研究室ウェブサイト: 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>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 上杉 志成 「細胞を操る化合物」 京都大学愛媛講演会「生命とは何か-物質と細胞をつなぐ視点から-」 2011年9月18日 松山市 参加者数 286名 2. 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 2012年10月13日 西大和学園中学校・高等学校(奈良県北葛城郡) 高校生 36名 3. 上杉 志成 「ケミカルバイオロジーについて」 Shiga Science Project 夏季大学研修 2013年8月1日 京都大学物質-細胞統合システム拠点 生徒 32名、教員 18名
<p>新聞・ 一般 雑誌 等掲 載 計 21 件</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 愛媛新聞 2011年9月19日 6面 「iPS細胞 応用法紹介 松山で京大教授ら講演 新薬開発に利用 研究進む」 2. 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」 3. 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」 4. 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...京大」 5. 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」 6. 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」 7. 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」 8. 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」 9. 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」 10. 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」 11. 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」 12. 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認」 http://news.mynavi.jp/news/2012/10/26/090/ 13. 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

様式21

	<p>な誘導法開発-京大」 http://jp.wsj.com/public/page/0_0_WJPP_7000-536321.html?mg=inert-wsj 14. 読売新聞 2014年3月17日 13面「iPS細胞 簡単に判別」 15. 日本経済新聞 2014年3月10日 16面「京大、iPS細胞だけ光らせる化合物発見」 16. 朝日新聞 2014年3月7日 2面 「iPS細胞、光って簡単判別 京大など化合物発見」 17. 中日新聞 2014年3月7日 2面 「iPS、緑に光らせる化合物 京大が発見」 18. 京都新聞 2014年3月7日 28面 「光らせて iPS 選別、京大発見 移植応用に期待」 19. 毎日新聞 2014年3月7日 2面 「京大:iPS細胞だけ光らせる化合物発見 未分化細胞識別」 20. 日刊工業新聞 2014年3月7日 17面「京大、iPS細胞と分化細胞を見分ける蛍光化合物を発見」 21. 産経新聞 2014年3月7日 30面「京大、iPS細胞と分化細胞を見分ける蛍光化合物を発見」</p>
<p>そ の 他</p>	<p>1. 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」 2. NHK 2012年10月26日 「iPS細胞から低コストで心筋細胞」 3. 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」 4. 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」</p>

7. その他特記事項