

# 研究拠点形成事業 平成24年度 実施報告書

## A. 先端拠点形成型

### 1. 拠点機関

日本側拠点機関：	京都大学大学院薬学研究科
米国拠点機関：	ニュージャージー州立大学
カナダ拠点機関：	モントリオール大学
スイス拠点機関：	ETH チューリッヒ
英国拠点機関：	ブリストル大学
イタリア拠点機関：	シエナ大学
ドイツ拠点機関：	ハイデルベルグ大学
中国拠点機関：	北京大学

### 2. 研究交流課題名

(和文)： 創薬ケミカルバイオロジーの国際共同研究ネットワーク

(交流分野：ケミカルバイオロジー)

(英文)： Global network for developing therapeutic targets and biomarkers

(交流分野：Chemical Biology)

研究交流課題に係るホームページ： <http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/index.html>

### 3. 採用期間

平成24年4月1日 ～ 平成29年3月31日

(1年度目)

### 4. 実施体制

#### 日本側実施組織

拠点機関：京都大学大学院薬学研究科

実施組織代表者（所属部局・職・氏名）：大学院薬学研究科・科長・佐治英郎

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：大学院薬学研究科・教授・竹島浩

協力機関：京都大学大学院医学研究科

事務組織：京都大学薬学研究科総務掛

**相手国側実施組織**（拠点機関名・協力機関名は、和英併記願います。）

（1）国名：米国

拠点機関：（英文） University of Medicine and Dentistry, New Jersey

（和文） ニュージャージー州立大学

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：（英文） Department of Physiology and Biophysics, Professor and Char, Jianjie MA

協力機関：（英文） NIH (National Institute of Health)

（和文） アメリカ国立衛生研究所

経費負担区分（A型）：Pattern 1

（2）国名：カナダ

拠点機関：（英文） University of Montreal

（和文） モントリオール大学

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：（英文） Hospital Research Centre, Professor, Nikolaus HEVEKER

協力機関：（英文）

（和文）

経費負担区分（A型）：Pattern 1

（3）国名：スイス

拠点機関：（英文） ETH Zurich

（和文） ETH チューリッヒ

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：（英文） Institute of Molecular System Biology, Professor, Josef JIRCNY

協力機関：（英文）

（和文）

経費負担区分（A型）：Pattern 1

（4）国名：英国

拠点機関：（英文） University of Bristol

（和文） ブリストル大学

コーディネーター（所属部局・職・氏名）：（英文） Department of Pharmacology, Professor, Rebecca SITSAPESAN

協力機関：（英文）

（和文）

経費負担区分（A型）：Pattern 1

(5) 国名：イタリア

拠点機関：(英文) University of Siena

(和文) シエナ大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) Molecular Medicine Section, Professor,  
Vincenzo SORRENTINO

協力機関：(英文)

(和文)

経費負担区分 (A型)：Pattern 1

(6) 国名：ドイツ

拠点機関：(英文) University of Heidelberg

(和文) ハイデルベルグ大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) Department of Experimental and  
Clinical Pharmacology, Professor, Thomas WIELAND

協力機関：(英文)

(和文)

経費負担区分 (A型)：Pattern 1

(7) 国名：中国

拠点機関：(英文) Peking University

(和文) 北京大学

コーディネーター (所属部局・職・氏名)：(英文) School of Public Health, Vice Dean,  
Weidong HAO

協力機関：(英文)

(和文)

経費負担区分 (A型)：Pattern 1

## 5. 全期間を通じた研究交流目標

京都大学薬学・医学研究科の連携グループは化合物ライブラリーと化合物検索共通機器を配置して、医薬品シーズを創出する創薬コアラボを整備中である。このコアラボの目的は、基礎研究により疾患バイオマーカーや創薬標的の候補分子を検索し、それらの生理・病理学機能を解明することでオリジナルな化合物検索を遂行し、得られる生理活性化合物の薬理効果を解明することにより医薬品シーズを創出することである。この実学応用に向けた目標達成には、有機化学、分子生物学、薬学・医学領域の多様なスキルによる研究と教育が高いレベルで要求される。本拠点形成事業への申請は、学内でカバーしきれない研究スキルを海外機関との連携により補うことにより効率的に創薬関連研究を発展させるために企画され、具体的な活動はスクリーニング拠点の参画メ

ンバーによる以下の国際共同研究を主軸に展開する。(1) California 大学や Pennsylvania 大学などが有する多様な生物機能の検定システムを利用し、化学物質の生物活性を評価する。(2) Zurich 大学と ETH とが共同設立した Functional Genome Center における先端的プロテオミクスを活用して創薬標的を同定する。(3) 米国保健衛生研究所(NIH)と共同して新規スクリーニング手法を開発し、PubChem などのデータベースから有用な情報をマイニングする手法を開発する。(4) 各参画グループ独自の国際共同研究を発展させて、疾患マーカーや創薬標的に関するトランスレーショナル研究を推進する。

本申請における海外連携拠点は京都大学との間で大学間学術協定を締結している機関を主に設定しており、派遣する大学院生を含む若手研究者に対して優先的な便宜が図られる。上記の組織的国際共同研究の推進により、京都大学と海外拠点との間で、創薬関連研究を基軸に持続的な交流関係を確立するとともに、若手研究者に対する海外研鑽の機会を提供することにより、国際性を兼ね備えた次世代の医学・薬学研究者リーダーを育成する。

## 6. 平成24年度研究交流目標

### ○「研究協力体制の構築」

参画メンバーの個別共同研究が中核となる国際交流の現状から、創薬コアラボに組織的な国際共同研究ハブとしての機能を付与することを目指して、以下の国際交流を実施する。薬学・医学研究科所属の創薬コアラボ参画メンバーが主要な海外拠点に出向して、今後の共同研究や国際セミナーを企画するとともに、若手研究者育成に資する海外拠点で実施されている実践型トレーニングコースなどの開講状況なども調査する。また、海外拠点への出向のみならず、京都大学と海外学術交流協定締結校との間で開催される学内シンポジウムなども活用して、新規な国際共同研究も企画する。

### ○「学術的観点」

創薬コアラボにおけるケミカルバイオロジーの推進により、京都大学における創薬関連研究の活性化を目指して、平成24年度には癌と循環器疾患に注目する研究交流を特に推進する。スイス Zurich 大学とのプロテオミクス解析や Montreal 大学とのウイルス感染実験などにより、遺伝子修復酵素やケモカイン受容体の創薬標的としての可能性を検証する。また、Bristol 大学とのチャンネル電流計測や UMDNJ 大学との高精度  $\text{Ca}^{2+}$  イメージング実験により、高血圧や心筋症に対する独自の創薬標的を開発する。さらには、脂肪酸受容体を標的とした抗肥満や糖尿病改善を目指す創薬の可能性を北京大學や Heiderberg 大学などとの共同研究にて検証する。

### ○「若手研究者育成」

創薬コアラボに参画する若手研究者・大学院生の国際性向上と研究推進を目的に、海外共同研究に対して本予算を活用して支援する。また、国際舞台での共同研究成果の発表スキルの向上に向けて、創薬コアラボが協賛企画するチャンネル創薬国際共同セミナー（スイス6月開催）、米国化学学会、欧州生化学会（スペイン9月開催）などへ、本予算を活用して大学院生を派遣する。

## 7. 平成24年度研究交流成果

(交流を通じての相手国からの貢献及び相手国への貢献を含めてください。)

### 7-1 研究協力体制の構築状況

○共同研究 R-1: 本研究課題と密接に関連するゴードン研究会議の機会を利用して(セミナー S-1、H24年6月)、アメリカ、イタリアおよびイギリスのコーディネーターを含む本共同研究の主要参加者は最新成果を共有して、綿密に共同実験計画を策定した。その立案に沿って研究者の相互派遣を含めて、共同研究が遂行された。さらに、共同実験の成果を米国生物物理学会にて発表する機会を利用して(H25年2月)、上記の主要参加者は本年度の活動を総括して将来構想の打ち合わせも再度行った。興味深い研究が進展しており、人材交流や論文発表等も順調であり、本共同研究の体制はほぼ完備された。

○共同研究 R-2 および R-3: 本共同研究の参加研究グループでは H24 年度に大規模な研究者の転出もあり、本事業開始以前より構築された個人レベルの信頼関係は堅持されているが、拠点レベルでの協力体制の強化に向けた尽力がやや希薄なものとなった。H25 年度には教員交流を中心に展開して、H26 年度以降には若手研究者の相互派遣を活発化させて、協力体制の確立を目指す予定である(7-5欄参照)。

○共同研究 R-4 および R-5: 本共同研究では網羅的なオミックス解析が主要課題となっており、その欧米中核拠点であるアメリカ国立衛生研究所(NIH)とスイス工科大学(ETH)を交流拠点とした。若手研究者を中心に当初計画に従った相互交流により、両海外拠点と京都大学医薬研究グループの協力体制は個人レベルから組織レベルに強化されつつある。一方、タンパク質網羅解析の実験技術的側面では、スイス ETH はデンマークの研究機関と連携して欧州諸国のハブ拠点を形成していることが判明し、協力体制の微調整が今後の課題として浮上した(7-5欄参照)。

### 7-2 学術面の成果

本事業 H24 年度活動による主要な学術成果を以下に示す。

○筋損傷バイオマーカーとしての MG53 の有用性: 京大竹島研究室における筋細胞からの新規膜タンパク質の検索実験で、MG53 が数年前に発見された。横紋筋細胞の膜修復機構に寄与するタンパク質 MG53 は、その蛍光イメージング解析実験にて筋損傷時には細胞外に放出されることが確認された。実際、ウエスタンブロット法によりマウス抹消血で MG53 が検出され、運動負荷後には MG53 濃度の上昇すること、筋ジストロフィーマウスでは MG53 濃度が異常上昇していることも判明した。骨格筋融解や心筋梗塞などにおける筋損傷の臨床的指標はクレアチンキナーゼ(CK 値)が検査されるが、その鋭敏性の観点から問題点も指摘されている。国際共同研究 R-1 で得られた成果は MG53 が新規な筋損傷バイオマーカーとして有用であることを示しており、高感度免疫染色法による血中定量技術の確立が期待される。この MG53 に関する成果は *Science Translational Medicine* 誌に論文発表された。

○抗癌治療薬（PARP 阻害剤）の作用機序： PARP は細胞生存に必須な DNA 修復酵素であり、相同組換え経路（DNA 修復経路の 1 つ）が機能低下した状態で PARP 阻害剤を加えると、細胞は大量の DNA 損傷を蓄積して増殖不能となる。また、最近では多くの悪性腫瘍（癌）で相同組換え経路が機能低下していることが判明し、PARP 阻害剤は有用な抗癌治療薬となることが期待される。京大武田研究室では PARP 遺伝子破壊細胞を作製し、その表現型が野性型細胞（PARP 発現細胞）を PARP 阻害剤に曝露した場合よりもはるかに軽症であることを見出した。この成果は、PARP 阻害剤が PARP 酵素を毒に変換している（PARP 阻害剤が PARP ポイズンとして働くと呼ぶ）ことを示唆する。この阻害機序に注目した国際共同研究 R-4 では、PARP 阻害剤が DNA 損傷部位からの PARP の解離を阻害して、他の DNA 修復酵素が損傷部位に作用できなくすることが解明された。この PARP ポイズン機構の解明は Cancer Research 誌に論文発表された。

○Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 阻害薬の開発： 抗癌治療薬であるカンプトテシンは、放射線治療と同様に、染色体 DNA を二重鎖切断して癌細胞を殺傷する。Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (Tdp1)は、カンプトテシンによって発生する DNA 二重鎖切断部位を修復する酵素である。従って、Tdp1 阻害剤はカンプトテシンの抗癌治療効果を効率的に増強することが期待される。京大武田研究室では Tdp1 阻害薬のリード化合物を検索するため、Tdp1 欠損細胞とその欠損細胞にヒト Tdp1 を導入した細胞を用いるバイオアッセイ法を開発した。このアッセイ系では、Tdp1 阻害薬は 前者の細胞には効果がなく、後者の細胞のカンプトテシン感受性を増強させる。このアッセイを利用した国際共同研究 R-4 において、Tdp1 阻害効果のある化合物を見出して、Tdp1 が修復する DNA 損傷についても解析した。この研究成果は Journal of Biological Chemistry 誌 に論文発表された。

### 7-3 若手研究者育成

本事業 H24 年度には、計 11 名の薬学・医学研究科所属の大学院生・若手教員に対して、海外共同研究や国際学会発表などの海外研鑽の機会を提供することが出来た。事業開始早々で立案に不確定要素も多かったため、共同研究成果発表に付帯した研究打ち合わせや比較的短期滞在型の共同研究への支援が中心となった。一方、H24 年度には海外拠点研究者にも本事業採択が認知され、海外研鑽を経験した大学院生・若手教員により本事業内容が参画研究グループ内に周知され、現在では海外拠点とのメール討論やスカイプ会議による若手交流も頻繁に行われるようになりつつある。英語による大学内講義や学内学会発表が拡大しているが、我が国研究者の国際性向上には海外研鑽が不可欠との大学院生・若手研究者からの意見も寄せられている。H25 年度以降の若手研究者への支援では、(本事業のみならず他の予算も有効活用して)実際に実りある成果が得られるように数か月間に及ぶ長期滞在型共同研究へも支援拡大を企画している。

本事業に参画する薬学・医学研究科所属の 5 つの研究グループ内では、学位取得者 3 名、ポスドク採用者 1 名、アカデミア研究員・教員採用者 1 名が H24 年度の実績としてあった。

#### 7-4 その他（社会貢献や独自の目的等）

H24年度には本事業共同研究 R-1 の参画研究者がゴードン研究会議におけるセミナーセッションを企画し、共同研究 R-3 の参画研究者と海外招聘研究者により日本ケミカルバイオロジー学会サテライトシンポジウムを開催した。今後も関連した国際学会等で本事業参画者が中心となり学術成果の発信に努める予定である。

#### 7-5 今後の課題・問題点

H24年度に発生した問題点とその対応を以下に示す。

○共同研究 R-2 体制の再構築：共同研究 R-2 の実施担当の教授が H24 年度に退職し、当初計画を再設定する必要が発生した。同一研究室の准教授より研究課題（ドイツ・ハイデルベルク大学と中国・北京大学）の継続希望が寄せられており、H25 年度には海外共同研究の計画を再設定する予定である。また、共同研究 R-2 と R-3 の参画研究者と大学院生は一部オーバーラップすることも予想されるため、H26 年度に向けては両共同研究課題の統合も考慮する。

○共同研究 R-5 体制の改良：共同研究 R-5 の実施担当の教授は H28 年度に退職する予定である。また、チューリッヒ市では移民法が改正され、大学院生の長期研究派遣が事実上不可能になった。そこで、プロテオーム解析（タンパクの質量分析）を実施する為の共同研究先としてデンマーク研究者とオランダ研究者を追加した。プロテオーム解析は、その技術的発展とともに、様々な手法が専門分化しつつある。デンマークとオランダのプロテオーム解析施設は、タンパク修飾（ユビキチン化など）の解析を得意とし、スイス ETH 拠点と密接に連携してヨーロッパのプロテオーム拠点を形成している。

#### 7-6 本研究交流事業により発表された論文

平成 24 年度論文総数 0 本

相手国参加研究者との共著 0 本

（※「本事業名が明記されているもの」を計上・記入してください。）

（※ 詳細は別紙「論文リスト」に記入してください。）

## 8. 平成24年度研究交流実績状況

### 8-1 共同研究

—研究課題ごとに作成してください。—

整理番号	R-1	研究開始年度	平成24年度	研究終了年度	平成28年度				
研究課題名	(和文) 心血管系ケミカルバイオロジー (英文) Cardiovascular Chemical Biology								
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 竹島浩・京都大学大学院薬学研究科・教授 (英文) Hiroshi TAKESHIMA・Kyoto University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences・Professor								
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) Jianjie MA・University of Medicine and Dentistry, New Jersey・Department of Physiology and Biophysics・Professor Rebecca SITSAPESAN・University of Bristol・Department of Pharmacology・Professor Vincenzo SORRENTINO・University of Siena・Molecular Medicine Section・Professor								
交流人数 (※日本側予算によらない交流についても、カッコ書きで記入のこと。)	① 相手国との交流								
	派遣先	日本	米国	英国	イタ リア	オー スト リア	スイ ス	計	
	派遣元	<人/人 日>	<人/人 日>	<人/ 人日>	<人/ 人日>	<人/ 人日>	<人/ 人日>	<人/ 人日>	
	日本		3/21	3/21	0/0	0/0	0/0	6/42	
	<人/人日>		3/16	2/18	0/0	2/16	4/33	11/83	
	米国								
	<人/人日>								
	英国								
	<人/人日>								
	イタリア								
	<人/人日>								
	オーストリア								
	<人/人日>								
	スイス								
	<人/人日>								
	合計		3/21	3/21	0/0	0/0	0/0	6/42	
	<人/人日>		3/16	2/18	0/0	2/16	4/33	11/83	
	② 国内での交流					0人/0人日			

日本側参加者数	
4 名	(13-1 日本側参加研究者リストを参照)
(米国) 側参加者数	
1 名	(13-2 相手国 (米国) 側参加研究者リストを参照)
(英国) 側参加者数	
1 名	(13-5 相手国 (英国) 側参加研究者リストを参照)
(イタリア) 側参加者数	
1 名	(13-6 相手国 (イタリア) 側参加研究者リストを参照)
24年度の研 究交流活動	<p>1) 代表者を含む2名が渡航して欧州 Ca<sup>2+</sup>チャネル学会 (オーストリア) において国際共同研究成果の発表、イタリアコーディネーターとのセミナーS-1の事前打ち合わせ (5月)。</p> <p>2) 代表者と大学院生を含む4名が渡航してゴードン研究会議 (スイス) において国際共同研究成果の発表、アメリカ、イギリスおよびイタリアの共同研究者とセミナーS-1の開催 (6月)。</p> <p>3) 代表者と大学院生の2名が短期渡航して、イギリスコーディネーターの研究室にて TRIC チャネル電気生理学に関する共同研究を実施 (8月)。</p> <p>4) 代表者がアメリカコーディネーターの研究室を訪問して、MG56 に関する研究打ち合わせと論文取りまとめ (9月)。</p> <p>5) 代表者と大学院生の2名が短期渡航して、アメリカコーディネーターの研究室にて共同実験、米国生物物理学会にて共同研究成果発表とアメリカ、イギリスおよびイタリアの共同研究者と打ち合わせ (2月)。</p>
24年度の研 究交流活動から得 られた成果	<p>○MG56 に関する研究成果： 横紋筋細胞の膜修復機構に寄与するタンパク質 MG53 はモータータンパク質ミオシン IIA と協調して、損傷部位への小胞集積に寄与することを解明した (Lin et al. Non-muscle myosin IIA facilitates vesicle trafficking for MG53-mediated cell membrane repair. <i>FASEB J.</i> <b>26</b>, 1875-1883, 2012.)。また、MG53 は筋損傷時には細胞外に放出されることが確認され、新規な筋損傷バイオマーカーとして有用であることも示された (Weisleder et al. Recombinant human MG53 protein modulates therapeutic cell membrane repair. <i>Sci. Transl. Med.</i> <b>4</b>, 139ra85, 2012.)。</p> <p>○TRIC チャネルに関する研究成果： 小胞体 K<sup>+</sup>透過性チャネルとして機能する TRIC-A と TRIC-B チャネルサブタイプにはチャネル開口において電位依存性が示唆されていた。人工脂質二重膜再構成系での単一チャネル測定にて、その電位性の生物物理学的な特性を明らかにした (Venturi et al. TRIC channels supporting efficient Ca<sup>2+</sup> release from intracellular stores. <i>Pflugers Arch.</i> <b>465</b>, 187-195, 2013.)。</p>

—研究課題ごとに作成してください。—

整理番号	R-2	研究開始年度	平成 24 年度	研究終了年度	平成 28 年度		
研究課題名	(和文) 代謝疾患ケミカルバイオロジー (英文) Metabolic Disease Chemical Biology						
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 辻本豪三・京都大学大学院薬学研究科・教授 (英文) Gozoh TSUJIMOTO・Kyoto University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences・Professor						
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) Thomas WIELAND・University of Heidelberg・Department Experimental and Clinical Pharmacology・Professor Josef JIRICNY・ETH Zurich・Institute of Molecular Systems Biology・Professor Weidong HAO・Peking University・School of Public Health・Professor Yves POMMIER・National Institute of Health・Lab. of Mol Pharmacol・Chairman, Principle Investigator						
交流人数 (※日本側予算によらない交流についても、カッコ書きで記入のこと。)	① 相手国との交流						
	派遣先	日本 <人/人日>	ドイツ <人/人日>	スイス <人/人日>	中国 <人/人日>	米国 <人/人日>	計 <人/人日>
	派遣元						
	日本 <人/人日>	実施計画	2/6	0/0	0/0	1/6	3/12
		実績	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	ドイツ <人/人日>	実施計画					
		実績					
	スイス <人/人日>	実施計画					
		実績					
	中国 <人/人日>	実施計画					
		実績					
	米国 <人/人日>	実施計画					
		実績					
	合計 <人/人日>	実施計画	2/6	0/0	0/0	1/6	3/12
		実績	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	② 国内での交流 0人/0人日						
日本側参加者数							
2 名	(13-1 日本側参加研究者リストを参照)						
(ドイツ) 側参加者数							
1 名	(13-7 相手国(ドイツ)側参加研究者リストを参照)						

(中国) 側参加者数	
1 名	(13-8 相手国(中国) 側参加研究者リストを参照)
24年度の研 究交流活動	本共同研究の実施担当者である辻本教授は H24 年 6 月に退職し、辻本研究室により予定されたドイツ・ハイデルベルク大学と中国・北京大学との研究交流は実際には実施されなかった。
24年度の研 究交流活動から得 られた成果	特記事項なし。

—研究課題ごとに作成してください。—

整理番号	R-3	研究開始年度	平成 24 年度	研究終了年度	平成 28 年度	
研究課題名	(和文) ケモカイン受容体を標的にした抗がん剤の検索 (英文) Screening of antagonistic chemical compounds against chemokine receptor to develop anti-malignant medicine					
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 藤井信孝・京都大学大学院薬学研究科・教授 (英文) Nobutaka FUJII・Kyoto University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences・Professor					
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) Nikolaus HEVEKER・Hospital Research Centre, University of Montreal・Professor Josef JIRICNY・Swiss Federal Institute for Technology Zurich (ETH)・Institute of Molecular Systems Biology・Professor					
交流人数 (※日本側予算によらない交流についても、カッコ書きで記入のこと。)	① 相手国との交流					
	派遣先		日本	カナダ	スイス	計
	派遣元		<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>
	日本 <人/人日>	実施計画		3/9	0/0	3/9
		実績		0/0	0/0	0/0
	カナダ <人/人日>	実施計画				
		実績				
	スイス <人/人日>	実施計画				
		実績				
	合計 <人/人日>	実施計画		3/9	0/0	3/9
実績			0/0	0/0	0/0	
② 国内での交流		0 人/0 人日				
日本側参加者数						
3 名	(13-1 日本側参加研究者リストを参照)					
(カナダ) 側参加者数						
1 名	(13-3 相手国 (カナダ) 側参加研究者リストを参照)					

<p>24年度の研究 交流活動</p>	<p>日本側代表者と相手国側代表者は、これまでの共同研究において、ケモカイン受容体 CXCR4 受容体拮抗剤 TC14012 が CXCR7 にも結合活性を示すことを見出していた。H24 年度は、CXCR7 へのリガンド結合に伴う受容体の活性化・局在変化を精査する目的で、TC14012 の分子認識機構の解明研究を実施した。CXCR7 に対する活性を示さない T140 とのアミノ酸残基の配置の違いに着目し、T140 および TC14012 に関する 5 種類の誘導体を日本側で設計・合成し、相手国側において CXCR7 へのβ-アレスチン誘導活性を評価した。</p> <p>H24 年度は新規 CXCR7 リガンドの探索の創製を目的として、低分子化合物ライブラリーのスクリーニング、および、環状ペプチド骨格を有する CXCR7 リガンドの探索を日本側にて実施した。得られたヒット化合物について、サンプルを相手国側に送付し、CXCR7 へのβ-アレスチン誘導活性を評価した。</p>
<p>24年度の研究 交流活動から得 られた成果</p>	<p>5 種類の TC14012 誘導体のうち、TN14003, TN14005, TZ14004 の 3 種類が TC14012 と同等の CXCR7 へのβ-アレスチン誘導活性を示したのに対し、TC14003 および TC14005 には同じ生物活性が認められなかった。このことから、TC14012 の C 末端のアミド構造が CXCR7 へのβ-アレスチン誘導に寄与する構造要素であり、これ以外のアミノ酸残基の寄与は部分的であることが示唆された。相手国側研究者は、この理由を CXCR7 上に複数存在する Asp 残基との相互作用が関与していると想定しているが、その実証のためにはさらなる精査が必要である。</p> <p>環状ペプチド誘導体は、数μM 程度の EC50 値で CXCR7 へのβ-アレスチン誘導活性を示したが、内因性リガンドである SDF-1 や TC14012 と比較して、著しく低い活性であった。さらなる構造最適化により、より高活性かつ CXCR7 選択的なリガンド創製が望まれるため、H25 年度以降も引き続き共同研究を展開する。</p>

—研究課題ごとに作成してください。—

整理番号	R-4	研究開始年度	平成 24 年度	研究終了年度	平成 28 年度	
研究課題名	(和文) 化学物質の発がん・抗がん作用の検索					
	(英文) High throughput screening of mutagenic potential of chemical compounds					
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 武田俊一・京都大学大学院医学研究科・教授					
	(英文) Shunichi TAKEDA・Graduate School of Medicine, Kyoto University・Professor					
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) Yves POMMIER・Department of Molecular Pharmacology, National Institute of Health (NIH)・Chairman					
交流人数 (※日本側予算によらない交流についても、カッコ書きで記入のこと。)	① 相手国との交流					
	派遣先		日本	米国		計
	派遣元		<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>	<人/人日>
	日本 <人/人日>	実施計画		6/350		6/350
		実績		7/185		7/185
	米国 <人/人日>	実施計画				
		実績				
	<人/人日>	実施計画				
		実績				
	合計 <人/人日>	実施計画		6/350		6/350
実績			7/185		7/185	
② 国内での交流		0 人/人日				
日本側参加者数						
8 名	(13-1 日本側参加研究者リストを参照)					
(米国) 側参加者数						
6 名	(13-2 相手国(米国)側参加研究者リストを参照)					

<p>24年度の研究 交流活動</p>	<p>1) 抗癌剤検索実験：米国 NIH に博士課程院生2名を延べ3ヶ月と教員1名を2.5ヶ月派遣して、化合物ライブラリーの検索実験を遂行した。現在では、予定された新規抗癌剤（DNA修復酵素、Tdp1阻害剤）の検索実験が完了している。</p> <p>2) PARP修復酵素阻害剤の作用機序：上記の化合物検索実験で得られたPARP阻害剤の作用機構を、各種変異細胞における薬物感受性の差異に基づき解明した。</p> <p>3) 有害化学物質の検索法：平成20年度から米国 National Toxicology Program (NTP) から援助を受けて NIH Chemical Genomic Center において化学物質の変異原性（発癌性）を高感度かつ特異的にハイスループットスクリーニングするアッセイ手法の確立に従事しており、H24年度にも継続して貢献した。</p>
<p>24年度の研究 交流活動から得 られた成果</p>	<p>○Tdp1阻害剤に関する研究：Tdp1阻害アッセイ系にて400,000種類の化合物ライブラリーから6種類のヒット化合物が得られた。このうち5種類は、Tdp1と共同して働く別の酵素（PARP）を阻害していることが判った。これら化合物を用いてTdp1機能の解析を行った（Murai et al. Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 (TDP1) repairs DNA damage induced by topoisomerases I and II and base alkylation in vertebrate cells. J. Biol. Chem. 287, 12848, 2012）。</p> <p>○PARP修復酵素阻害剤に関する研究：上記の化合物検索実験により得られたPARP阻害剤の作用機序を分子レベルで明らかにした（Murai et al. Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. Cancer Res. 72, 5588, 2012）。</p>

—研究課題ごとに作成してください。—

整理番号	R-5	研究開始年度	平成 24 年度	研究終了年度	平成 28 年度
研究課題名	(和文) プロテオノミックスの手法を使った 抗がん化学物質の標的分子検索 (英文) Establishment of Proteomic method to identify target molecules for anti-malignant therapy				
日本側代表者 氏名・所属・職	(和文) 武田俊一・京都大学大学院医学研究科・教授 (英文) Shunichi TAKEDA・Graduate School of Medicine, Kyoto University・Professor				
相手国側代表者 氏名・所属・職	(英文) Josef JIRICNY・Swiss Federal Institute for Technology Zurich (ETH)・Institute of Molecular Systems Biology・Professor				
交流人数 (※日本側予算によらない交流についても、カッコ書きで記入のこと。)	① 相手国との交流				
	派遣先	日本 〈人/人日〉	スイス 〈人/人日〉		計 〈人/人日〉
	派遣元				
	日本 〈人/人日〉	実施計画	5/212		5/212
		実績	0/0		0/0
	スイス 〈人/人日〉	実施計画			
		実績			
	〈人/人日〉	実施計画			
		実績			
	合計 〈人/人日〉	実施計画	5/212		5/212
		実績	0/0		0/0
	② 国内での交流 0 人/人日				
日本側参加者数	5 名 (13-1 日本側参加研究者リストを参照)				
(スイス) 側参加者数	5 名 (13-4 相手国 (スイス) 側参加研究者リストを参照)				
24年度の研究 交流活動	DNA 修復酵素欠損細胞における次世代プロテオーム解析によるユビキチン化タンパク質の検索を目的とした共同研究のため、オランダに3ヶ月間大学院生を派遣した(本事業費とは別予算による支出)。				
24年度の研究 交流活動から得 られた成果	H24年度の共同研究では十分な実績が得られなかったため、新たな手法に変える必要がある。そのため、H25年度には大学院生2名を合計6ヶ月派遣する予定する。				

## 8-2 セミナー

—実施したセミナーごとに作成してください。—

整理番号	S-1
セミナー名	(和文) ゴードン研究会議：筋細胞興奮収縮連関
	(英文) Gordon Research Conference: Muscle E-C-coupling
開催期間	平成 24 年 6 月 3 日 ～ 平成 24 年 6 月 8 日 (6 日間)
開催地 (国名、都市名、会場名)	(和文) スイス、レディアブルレ、ゴードン研究会議施設
	(英文) Switzerland, Les Diablerets, Gordon Research Conference Center
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 竹島浩・京都大学大学院薬学研究科・教授
	(英文) Hiroshi TAKESHIMA・Kyoto University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences・Professor
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外で開催の場合)	(英文) Vincenzo SORRENTINO・University of Siena・Molecular Medicine Section・Professor.
	Jianjie MA・University of Medicine and Dentistry, New Jersey・Department of Physiology and Biophysics・Professor

### 参加者数

派遣先 派遣元	セミナー開催国 (スイス)	
	A.	B.
日本 <4人/20人日>	A.	0
	B.	4
	C.	0
米国 <1人/5人日>	A.	0
	B.	0
	C.	1
英国 <1人/5人日>	A.	0
	B.	0
	C.	1
イタリア <1人/5人日>	A.	0
	B.	0
	C.	1
合計 <7人/35人日>	A.	0
	B.	4
	C.	3

A. セミナー経費から旅費を負担 B. 共同研究・研究者交流から旅費を負担

C. 本事業経費から旅費を負担しない (参加研究者リストに記載されていない研究者は集計しないでください。)

セミナー開催の目的	<p><b>Gordon Research Conference: Muscle E-C-coupling</b> (ゴードン研究会議(GCR): 筋細胞興奮収縮連関) は、骨格筋、心筋、平滑筋の収縮を制御する興奮性と細胞内 Ca<sup>2+</sup>シグナルの最先端研究成果を討論する合宿形式の国際学会である。スイスで開催される本学会にて、竹島と <b>Sorentino</b> 教授(Siena 大学)ら中心となりセミナーセッションを企画し、世界各国から参加する筋生理学者からの意見も求めながら、小胞体チャネルの循環器疾患における創薬標的としての有用性を主に議論する。</p>	
セミナーの成果	<p>1) GCR 本会議は世界各国から 120 名以上の筋細胞研究者が参加し、我々がアレンジした上記のセミナーセッションも含めて各セッションで最新の基礎研究成果から医薬応用に向けた展望に到るまで活発な討論が行われた。</p> <p>2) 上記のセミナーセッションでは、竹島、<b>Sorentino</b> 教授(イタリア)、<b>Ma</b> 教授(アメリカ)のグループによる予備的観察データも含む最新成果の情報共有と今後の計画検討が予定どおり行われた。また、当初出席が不可能であるとのことであった <b>Sitsapesank</b> 教授(イギリス)も参加して、<b>MG53</b> と <b>TRIC</b> チャネルに関する H24 年度共同研究に関する具体的な実験と人材交流の計画が立案された。</p> <p>3) 日本側から参加した 2 名の大学院生は、セミナーセッションの前後にポスターによる成果発表を担当した。海外研究者との意見交換が将来構想などは初めての機会であり、一流研究者が揃う GCR 会場にて良い経験の機会を与えることになった。</p>	
セミナーの運営組織	<p>GCR は科学振興を目的とする米国の非営利財団により運営されており、開催幹事研究者が企業寄附金を募るものの、基盤運営費は財団より拠出される。6 月開催の次回の学会の会頭がスイス人研究者であることから、米国、欧州や中国に点在する GCR 開催地からスイスが選択された。本拠点形成事業のコーディネーター 3 名により立案された上記の企画が GCR プログラム委員会にて採択されて、我々のセミナーセッションの開催が決定した。</p>	
開催経費 分担内容 と金額	日本側	内容 外国旅費 金額 1,684,033 円
	(米国) 側	内容 旅費
	(英国) 側	内容 旅費
	(イタリア) 側	内容 旅費

—実施したセミナーごとに作成してください。—

整理番号	S-2
セミナー名	(和文) ケミカルバイオロジー学会サテライトシンポジウム
	(英文) Chemical Biology Society Meeting satellite symposium
開催期間	平成 24 年 6 月 7 日 (1 日間)
開催地(国名、都市名、会場名)	(和文) 日本、京都、京都大学(百周年記念ホール)
	(英文) Japan, Kyoto, Kyoto University
日本側開催責任者 氏名・所属・職	(和文) 萩原正敏・京都大学大学院医学研究科・教授
	(英文) Masatoshi HAGIWARA・Graduate School of Medicine, Kyoto University・Professor
相手国側開催責任者 氏名・所属・職 (※日本以外で開催の場合)	(英文)

参加者数

派遣先 派遣元	セミナー開催国 (日本)	
	A.	0
日本 〈人/人日〉	B.	0
	C.	19
	A.	0
〈人/人日〉	B.	0
	C.	0
	A.	0
〈人/人日〉	B.	0
	C.	0
	A.	0
合計 〈人/人日〉	B.	0
	C.	19

A.セミナー経費から旅費を負担

B.共同研究・研究者交流から旅費を負担

C.本事業経費から旅費を負担しない(参加研究者リストに記載されていない研究者は集計しないでください。)

<p>セミナー開催の目的</p>	<p>第7回ケミカルバイオロジー学会のため来日する以下の2名の先端研究者を京都大学に招聘し、講演にて最新研究成果を紹介していただくとともに、個別討論も企画して本事業参画者の研究成果や将来構想に対して意見を交換する。</p> <p>Prof. Geravid R Crabtree (Stanford University)は免疫抑制薬FK506の作用機構を解明した著名な研究者であり、アセチル化による染色体立体変化を調節する低分子化合物の発見と抗腫瘍薬物開発を紹介する。</p> <p>Prof. Haiyan Fu (Emory University)は哺乳動物細胞の生存シグナル伝達を担う14-3-3 and ASK1を標的とする細胞増殖抑制化合物の最適化を紹介する。</p>		
<p>セミナーの成果</p>	<p>1) Crabtree 教授と Fu 教授による講演は熱意に溢れ、予想を上回る学内参加者を得て、サテライトシンポジウムは有意義なものになった。</p> <p>2) サテライトシンポジウム終了後に、両教授を囲んで本事業R-3とR-5課題の参画者(教員と大学院生)による個別討論が行われた。有機化学やタンパク質立体構造に立脚した生物現象の制御という側面から、本事業で手掛ける研究課題に対してコンサルティングしていただいた。</p> <p>3) 本事業を含めた京都大学の医薬連携創薬関連研究拠点の活発な活動がケミカルバイオロジー学会にも認知された。</p>		
<p>セミナーの運営組織</p>	<p>本事業参画者の萩原がケミカルバイオロジー学会の運営委員会との間でスケジュール調整することで、上述のサテライトシンポジウムと、創薬コアラボの教員や大学生との個別討論会のアレンジが経費負担なく可能になった。</p>		
<p>開催経費 分担内容 と金額</p>	<p>日本側</p>	<p>内容 負担なし</p>	<p>金額</p>
	<p>( ) 側</p>	<p>内容</p>	
	<p>( ) 側</p>	<p>内容</p>	

### 8-3 研究者交流（共同研究、セミナー以外の交流）

#### ① 相手国との交流

派遣先		日本 〈人／ 人日〉	米国 〈人／ 人日〉	カナ ダ〈人 ／人 日〉	スイ ス〈人 ／人 日〉	英国 〈人／ 人日〉	イタ リア 〈人／ 人日〉	ドイ ツ〈人 ／人 日〉	中国 〈人／ 人日〉	オー スト リア 〔第 三国〕 〈人／ 人日〉	スペ イン 〔第 三国〕 〈人／ 人日〉	フラン ス〔第 三国〕 〈人／ 人日〉	計 〈人／ 人日〉
派遣元													
日本 〈人／ 人日〉	実施計 画		14/72	1/5	2/10	2/10	0/0	7/35	0/0	4/20	4/20	5/25	39/197
	実績		3/20※	1/8	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/9	1/8	4/32
米国 〈人／ 人日〉	実施計 画	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	実績	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
カナダ 〈人／ 人日〉	実施計 画	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	実績	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
スイス 〈人／ 人日〉	実施計 画	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	実績	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
英国 〈人／ 人日〉	実施計 画	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	実績	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
イタリ ア 〈人／ 人日〉	実施計 画	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	実績	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
ドイツ 〈人／ 人日〉	実施計 画	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	実績	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
中国 〈人／ 人日〉	実施計 画	0/0	(1/5)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	(1/5)
	実績	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0
オー スト リア〔第 三国〕 〈人／ 人日〉	実施計 画	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0
	実績	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0
スペ イン〔第 三国〕 〈人／ 人日〉	実施計 画	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0
	実績	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0
フラン ス〔第 三国〕 〈人／ 人日〉	実施計 画	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0
	実績	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0
合計 〈人／ 人日〉	実施計 画	0/0	14/72 (1/5)	1/5	2/10	2/10	7/35	7/35	0/0	4/20	4/20	5/25	39/197 (1/5)
	実績	0/0	1/7	1/8	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/9	1/8	4/32

※日本から米国への派遣 3 名の内 2 名は共同研究 R-1 の人数に含まれる（ただし人日数は外数）。

② 国内での交流

0人/0人日

所属・職名 派遣者名	派遣・受入先 (国・都市・機関)	派遣期間	用務・目的等
大学院医学研究科・教授・武田俊一	スペイン・ヘレス ステラフロンテラ・Baecelo Jerez Montecastillo & Convention Center	H24. 5. 19 ~ 27	EMBO 2012 Workshop “Recombination Mechanisms and Genome Instability”にて国際共同研究の成果発表
大学院医学研究科・教授・萩原正俊	米国・ニューポート・Salve Regina University	H24. 7. 15 ~ 21	Gordon Research Conferenceにて国際共同研究の成果発表
大学院医学研究科・大学院生・成田 岳雄	フランス・イェール・Giens Belambra Club	H24. 9. 15 ~ 9. 22	EMBO Workshopにて国際共同研究の成果発表
大学院医学研究科・大学院生・津田 雅貴	カナダ・バンフ・The Fairmont Banff Springs	H25. 3. 3 ~ 10	Keystone Symposium “Genome Instability and DNA Repair”にて国際共同研究の成果発表

9. 平成24年度研究交流実績総人数・人日数

9-1 相手国との交流実績

派遣先		日本 〈人／人日〉	米国 〈人／人日〉	カナダ 〈人／人日〉	スイス 〈人／人日〉	英国 〈人／人日〉	イタリア 〈人／人日〉	ドイツ 〈人／人日〉	中国 〈人／人日〉	オーストリア 〔第三国〕 〈人／人日〉	スペイン 〔第三国〕 〈人／人日〉	フランス 〔第三国〕 〈人／人日〉	計 〈人／人日〉
日本 〈人／人日〉	実施計画		24/44 9	4/14	11/24 2	5/31	0/0	9/41	0/0	4/20	4/20	5/25	66/842
	実績		11/22 1	1/8	4/33	2/18	0/0	0/0	0/0	2/16	1/9	1/8	22/313
米国 〈人／人日〉	実施計画	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	実績	0/0		0/0	0/0 (1/5)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0 (1/5)
カナダ 〈人／人日〉	実施計画	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	実績	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
スイス 〈人／人日〉	実施計画	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	実績	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
英国 〈人／人日〉	実施計画	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	実績	0/0	0/0	0/0	0/0 (1/5)		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0 (1/5)
イタリア 〈人／人日〉	実施計画	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	実績	0/0	0/0	0/0	0/0 (1/5)	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0 (1/5)
ドイツ 〈人／人日〉	実施計画	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	実績	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
中国 〈人／人日〉	実施計画	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0
	実績	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0	0/0
オーストリア 〔第三国〕 〈人／人日〉	実施計画	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0
	実績	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0	0/0

スペイン 〔第三国〕 〈人／人日〉	実施計画	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	/	0/0	0/0
	実績	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0
フランス 〔第三国〕 〈人／人日〉	実施計画	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	/	0/0	0/0
	実績	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0		0/0	0/0
合計 〈人／人日〉	実施計画	0/0	12/60	1/5	2/10	2/10	2/10	7/35	0/0	4/20	4/20	5/25	37/185
	実績	0/0	11/22 1	1/8	4/33 (3/15)	2/18	2/18	0/0	0/0	2/16	1/9	1/8	22/313 (3/15)
③ 国内での交流		0人／0人日											

※各国別に、研究者交流・共同研究・セミナーにて交流した人数・人日数を記載してください。（なお、記入の仕方の詳細については「記入上の注意」を参考にしてください。）

※日本側予算によらない交流についても、カッコ書きで記入してください。（合計欄は（ ）をのぞいた人数・人日数としてください。）

## 9-2 国内での交流実績

なし

## 10. 平成24年度経費使用総額

(単位 円)

	経費内訳	金額	備考
研究交流経費	国内旅費	0	
	外国旅費	10,462,854	
	謝金	0	
	備品・消耗品購入費	607,950	
	その他経費	395,940	
	外国旅費・謝金等に 係る消費税	533,256	
	計	12,000,000	
委託手数料		834,950	
合 計		12,834,950	

## 11. 四半期毎の経費使用額及び交流実績

	経費使用額 (円)	交流人数<人/人日>
第1四半期	3,522,503	7/58
第2四半期	2,321,110	7/63
第3四半期	1,168,806	0/0
第4四半期	4,987,581	8/192
計	12,000,000	22/313

## 12. 平成24年度相手国マッチングファンド使用額 (A型のみ)

相手国名	平成24年度使用額	
	現地通貨額[現地通貨単位]	日本円換算額
米国	約 35,000 [USD]	3,000 千円相当
英国	約 5,000 [GBP]	750 千円相当

※交流実施期間中に、相手国が本事業のために使用したマッチングファンドの金額について、現地通貨での金額、及び日本円換算額を記入してください。