

【基盤研究(S)】

総合系(複合領域)



研究課題名 合成小分子化合物による細胞の操作と分析

京都大学・物質-細胞統合システム拠点・教授

うえすぎ もとなり
上杉 志成

研究課題番号：26220206 研究者番号：10402926

研究分野：複合領域

キーワード：化学プローブ

【研究の背景・目的】

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。合成小分子化合物でヒト細胞の基本的性質を操作・検出して、細胞治療の効率を高める。近未来、難病の細胞治療が実現化すると予想される。基礎細胞研究のツールであると同時に、一般国民が熱望する細胞治療に役立つ化合物を創製し、その利用法の原理の証明を行う。具体的な目標は①アノイクス阻害剤の創成と活用、②心筋分化促進化合物の創製と理解、③ヒト幹細胞可視化化合物の創成と活用、④ヒト幹細胞を選択的に死滅させる化合物の創成と活用。これらの研究を通じて、生理活性化合物の新しい世界を開拓したい。

【研究の方法】

目的1 アノイクス阻害剤の創製と活用 細胞治療の大きな問題の一つに、移植効率の悪さがある。細胞を培養して、それを浮遊させ、注射器に入れ、体内に注入すると、ほとんどの細胞は死滅する。この原因は「アノイクス(細胞接着喪失によるアポトーシス)」である。通常の細胞は接着していると、アノイクスは起こさない。これはフィブロネクチンなどの細胞外マトリクスタンパク質に結合して、細胞死抑制シグナルを受けているからである。本プロジェクトでは、フィブロネクチンという440 KDaの巨大タンパク質を模倣する小分子合成化合物を創製し、細胞のアノイクスを阻害する。

目的2 心筋分化促進化合物の創製と理解 幹細胞治療では、iPS細胞やES細胞を十分に増殖させた後、必要な細胞に分化させる必要がある。ゆえに、特定細胞への分化を促進する化合物の研究が世界で活発化している。本プロジェクトでは、申請者らが発見・合成した世界最強の心筋分化促進化合物KY02111のメカニズムを解明し、心筋分化の分子基盤を理解する。また、さらに強力な心筋分化促進化合物を創製する。

目的3 ヒト幹細胞可視化化合物の創製と活用 幹細胞治療の問題の一つに、残存多能性幹細胞による腫瘍形成がある。ヒト多能性幹細胞(ES細胞やiPS細胞)に選択的な蛍光小分子プローブがあれば、分化後でも残存している多能性幹細胞の検出や精製を簡便化できる。申請者らはヒト多能性幹細胞を選択的に染める蛍光物質を蛍光化合物ライブラリーから探索し、Kyoto Probe 1(KP-1)を発見した。KP-1はヒ

ト多能性幹細胞と多種の分化細胞(副腎、肝、気管支上皮、微小血管内皮、血液幹細胞、心筋細胞など)を染め分けることができる。しかし、その特異性は完全ではなく、神経細胞は染め分けできない。本プロジェクトでは、KP-1にさらなる工夫を加え、その特異性を向上させる。

目的4 ヒト幹細胞を選択的に死滅させる化合物の創製と活用 KP-1はヒト多能性幹細胞を染め分けることができるが、直接除去することはできない。残存多能性幹細胞を選択的に死滅させる化合物があれば、幹細胞治療による腫瘍形成を軽減し、移植安全性をあげることができる。申請者らは、KP-1がなぜ多能性幹細胞に選択的であるかを調べ、その分子メカニズムを解明した。このメカニズムを利用して、KP-1と同様な選択性をもつ毒性化合物を見いだす。

【期待される成果と意義】

細胞治療が今後の医療で大きな役割を果たすと予想される。しかし、細胞治療の問題の一つは、高価であることだ。化合物の最大の利点は安価な大量生産性。細胞治療の生産性や効果を安価な化合物で効率化できれば、細胞治療の高コストを軽減できる。従来、化学療法と細胞治療は相反するものと考えられてきた。ここで提案する研究が成功すれば、細胞治療の分野に化合物ツールを活かすという新しいコンセプトを実証できる。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Takemoto, N., 他20名, *Uesugi, M. Small Molecule-induced Clustering of Heparan Sulfate Promotes Cell Adhesion. *J. Am. Chem. Soc.* 135 (30), 11032-11039 (2013).
- Hirata, N., 他23名, *Uesugi, M. A Chemical Probe that Labels Human Pluripotent Stem Cells. *Cell Reports* 6(6), 1165-1174 (2014).

【研究期間と研究経費】

平成26年度-30年度
150,000千円

【ホームページ等】

<http://www.scl.kyoto-u.ac.jp/~uesugi/>