

**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 23 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

<目的1> 小分子フィブロネクチンのペプチド部分を非ペプチド化し、完全な有機化合物でフィブロネクチンを創成する。それらの誘導体を様々なヒト細胞や実験動物で試験する。

<目的2> FGF は創傷治癒に重要である。実際、FGF は化粧品の活性成分としても最近では利用されるようになった。FGF1 と FGF2 は血管新成と繊維芽細胞の増殖を促し、創傷部位を埋める顆粒組織を形成する。FGF7 と FGF10 (ケラチノサイト成長因子 KGF と KGF2 と呼ばれる) は創傷した皮膚や粘膜組織の修復を促進する。申請者らは KGF を含めた一連の FGF を模倣する小分子化合物を系統的に合成し、それらの血管新成や裂傷皮膚への効果をしらべる。

<目的3> 蛍光化合物 KP-1 がどのようにしてヒト iPS 細胞を見分けているかを調べる。蛍光化合物が細胞の中のどのような性質や構造を認識して、結合しているのかを研究する。染色した iPS 細胞をオルガネラ分割し、染色している部分を取り出し、結合している標的を決定する。この標的は、iPS 細胞の特徴である可能性があり、iPS 細胞の本態に迫ることができるかもしれない。

2. 研究の実施状況

研究は順調に進展している。3つの目的のそれぞれについて、以下の研究成果を得た。

<目的1に対する成果>

- 小分子フィブロネクチンのペプチド部分をより安定な分子を含めて 5 種類の小分子フィブロネクチンの誘導体の化学合成と精製に成功した。
- これらの誘導体をヒト細胞を用いて評価し、一番強力な分子を得た。
- 小分子フィブロネクチンの活性をマウスおよびウサギの病態モデルで検証し、細胞移植を高めることが確認された。

<目的2に対する成果>

- FGF を模倣する化合物 5 種の化学合成に成功し、その構造を確認した。
- それらの化合物の活性をヒト細胞で試験し、一種の化合物に FGF 様活性を検出した。

<目的3に対する成果>

- ヒト幹細胞選択的な蛍光物質 KP-1 のメカニズムを理解した。ヒト胚性幹細胞では、ある特定の ABC トランスポーターが発現しておらず、これらの ABC トランスポーターへの蛍光物質の特異性が選択的な蛍光染色を可能にしている。特許出願済み。論文投稿中。

3. 研究発表等

雑誌論文 計 4 件	<p>(掲載済み一査読有り) 計 4 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). <p>(掲載済み一査読無し) 計 0 件 (未掲載) 計 0 件</p>
会議発表 計 30 件	<p>専門家向け 計 28 件 【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- Chembiomolecular 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). 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,

	<p>2011, Kyoto, Japan. iCeMS (Kyoto University).</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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)</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>【国内会議】</p> <p>21. 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> <p>22. 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</p> <p>23. 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</p> <p>24. 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</p> <p>25. 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</p> <p>26. 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</p> <p>27. 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</p> <p>28. 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</p> <p><u>一般向け 計2件</u></p> <p>1. 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</p> <p>2. 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</p>
<p>図書</p> <p>計0件</p>	
<p>産業財産権 出願・取得状況</p> <p>計1件</p>	<p>(取得済み) 計1件</p> <p>名称: 多能性幹細胞の心筋分化促進剤</p> <p>発明者: 中辻憲夫、上杉志成、山田耕平、南一成、尾辻智美</p> <p>出願人: 国立大学法人京都大学</p> <p>出願番号: PCT/JP2011/69054</p> <p>出願日: 2011年8月24日</p> <p>出願公開: WO2012/026491</p> <p>公開日: 2012年3月1日</p> <p>(出願中) 計0件</p>

様式19 別紙1

Webページ (URL)	http://www.scl.kyoto-u.ac.jp/~uesugi/
国民との科学・技術対話 の実施状況	<ul style="list-style-type: none"> 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-」 平成 23 年 9 月 18 日 松山市 参加者数 286 名
新聞・一般雑誌等掲載 計 1 件	<ul style="list-style-type: none"> 上記講演会の模様は平成 23 年 9 月 19 日(月)愛媛新聞朝刊 6 面にて取り上げられた。
その他	

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成23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	125,000,000	43,800,000	0	81,200,000	0
間接経費	37,500,000	13,140,000	0	24,360,000	0
合計	162,500,000	56,940,000	0	105,560,000	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	39,300,000	0	0	39,300,000	34,792,555	4,507,445	0
間接経費	13,140,000	0	0	13,140,000	1,200,000	11,940,000	0
合計	52,440,000	0	0	52,440,000	35,992,555	16,447,445	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	22,432,440	凍結乾燥機、水素発生機、実験試薬等
旅費	314,490	研究成果発表旅費(タイ)
謝金・人件費等	9,693,131	博士研究員人件費、労務謝金
その他	2,352,494	機械修理費、学会参加費、タンパク質解析料金等
直接経費計	34,792,555	
間接経費計	1,200,000	
合計	35,992,555	

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
水素発生装置	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 プセルイメージング 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 プセルイメージング 顕微鏡)	CV1000・オプシ ョン付(マイクロ プレートアッ achment、対物 レンズ100×油 浸)	1	1,121,190	1,121,190	2011/12/26	京都大学