

**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24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およびKUSC-4608類などの薬理活性評価、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、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創製研究を行うとともに、トリプトペプチン A が及ぼす細胞内シグナルパスウェイ解析を行った。一方、KUSC-4608 類に関する化学的解析研究により、低酸素シグナル伝達阻害剤としての verucopeptin の立体構造を明らかにするとともに、構造活性相関研究を行った。さらに、放線菌が産生する細胞膜シグナル制御物質として、新規ヘロナミド類を見出した。

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

これまでに確立した合成経路等を利用して、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・類縁化合物群を設計・合成し、今後の化合物展開および分子プローブ合成に関して有用な知見を得た。さらには、5-sulfonyl tetrazole 基を利用した 5-SOxT 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開発に成功した。

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)生産菌の ITS(internal transcribed spacer)領域の解析結果、近縁種が存在しない新種の菌種であることが明らかになり、またドラフトゲノム解析を行

様式19 別紙1

った。さらに、アザスピレン生産菌から分子機能変換を指向して、プレニル基転移酵素をクローニングし詳細な機能解析を行った。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 7 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 6 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) S. Otsuki, S. Nishimura, H. Takabatake, K. Nakajima, Y. Takasu, T. Yagura, Y. Sakai, A. Hattori, H. Kakeya. Chemical tagging of a drug target using 5-sulfonyl tetrazole. <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i> 23, 1608-1611, 2013. 2) R. Sugiyama, S. Nishimura, H. Kakeya. Stereochemical reassignment of heronamide A, a polyketide macrolactam from <i>Streptomyces</i> sp. <i>Tetrahedron Lett.</i> 54, 1531-1533, 2013. 3) R.A. Espiritu, N. Matsumori, M. Murata, S. Nishimura, H. Kakeya, S. Matsunaga, M. Yoshida. Interaction between the marine sponge cyclic peptide theonellamide A and sterols in lipid bilayers as viewed by surface plasmon resonance and solid-state 2H nuclear magnetic resonance. <i>Biochemistry</i>, 52, 2410-2418, 2013. 4) Y. Nagamoto, A. Hattori, H. Kakeya, Y. Takemoto, K. Takasu. pH-sensitive DNA cleaving agents: in situ activation by ring contraction of benzo-fused cyclobutanols. <i>Chem Commun.</i> 49, 2622-2624, 2013. 5) S. Kishimoto, Y. Tsunematsu, S. Nishimura, Y. Hayashi, A. Hattori, H. Kakeya. Tumescenamide C, an antimicrobial cyclic lipodepsipeptide from <i>Streptomyces</i> sp. <i>Tetrahedron</i>, 68, 5572-5578, 2012. 6) 石川文洋, 荒木通啓, 掛谷秀昭. 特集号「創薬を牽引する有機化学」:天然物創薬とケモインフォマティクス. <i>ファルマシア</i>, 48, 658-662, 2012. <p>(掲載済み一査読無し) 計 1 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 安田順信, 掛谷秀昭. 可逆的共有結合を利用した非特異的相互作用回避への化学的戦略. <i>日本ケミカルバイオロジー学会機関紙「ケミカルバイオロジー(Cheical Biology)」</i>, 6, 21, 2013. <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 15 件</p>	<p>専門家向け 計 15 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Kanou, A., Nishimura, S., Kakeya, H. Chemical genetics for dissecting the crosstalk between cell metabolism and cell morphology. The 1st International Symposium on Chemical Biology of Natural Products: Target ID and Regulation of Bioactivity. Kyoto, Oct. 2012. 2) 森本達也, 砂川陽一, 刀坂泰史, 平野早絵, 並木雅俊, 渡邊雄一, 土井修, 鈴木清美, 山内みゆき, 横地常広, 大塚喜彦, 濱田友子, 今泉厚, 野中祐司, 不破喬, 寺本貴則, 掛谷秀昭, 和田啓道, 長谷川

	<p>浩二. 新規セラクルミン配合飲料は既存のクルクミン飲料よりも高い吸収効率を示した. 日本農芸化学会 2013 年度大会. 神奈川, 3 月 2013.</p> <p>3) 石川文洋, 掛谷秀昭. 有用生合成酵素の同定・機能解析を指向した化学ツールの開発—adenylation ドメインを標的とした高親和性プローブの開発—. 日本薬学会第 133 年会. 神奈川, 3 月, 2013.</p> <p>4) 宮本健吾, 石川文洋, 林 豊, 掛谷秀昭. 分子機能変換を指向した糸状菌 <i>Neosartorya</i> sp. 由来プレニル基転移酵素の機能解析. 日本薬学会第 133 年会. 神奈川, 3 月, 2013.</p> <p>5) 朴錦花, 服部明, 青木豊, 小林万祐子, 森吉英子, 掛谷秀昭. 脱ユビキチン化酵素(USP)47 の活性発現機構の解析. 日本薬学会第 133 年会. 神奈川, 3 月, 2013.</p> <p>6) 朴錦花, 服部明, 青木豊, 小林万祐子, 森吉英子, 掛谷秀昭. 脱ユビキチン化酵素(USP)47 の活性発現における分子内ユビキチン様ドメインの役割ヒト USP47 の脱ユビキチン化酵素活性の解析. 第 85 回日本生化学会. 九州, 12 月, 2012.</p> <p>7) 服部明, 西川未来子, 朴錦花, 小林万祐子, 森吉英子, 掛谷秀昭. 脱ユビキチン化酵素 UCH-L3 は酸化ストレスの標的タンパク質である. 第 85 回日本生化学会. 九州, 12 月, 2012.</p> <p>8) 掛谷秀昭. 天然物化学を基盤とした創薬ケミカルバイオロジー. 若手研究者のための有機化学札幌セミナー. 北海道, 11 月, 2012</p> <p>9) 酒井佑宜, 西村慎一, 服部明, 太田拓巳, 土居雅夫, 岡村均, 掛谷秀昭. 3α-Hydroxysteroid dehydrogenase(3β-HSD)阻害剤の開発研究. 第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 11 月, 東京, 2012.</p> <p>10) 吉村 彩, 大塚紗織, 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 verucopeptin に関する研究. 第 19 回天然薬物の開発と応用シンポジウム. 10 月, 大阪, 2012.</p> <p>11) 谷口麻里枝, 酒井佑宜, 西村慎一, 服部明, 掛谷秀昭. GBF1 阻害活性を有する golgicide A の構造活性相関研究. 第 62 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 10 月, 兵庫, 2012.</p> <p>12) 吉村 彩, 大塚紗織, 西村慎一, 服部明, 長田裕之, 掛谷秀昭. 低酸素誘導因子(HIF)活性化経路を阻害する verucopeptin の化学的解析研究. 第 54 回天然有機化合物討論会. 9 月, 東京, 2012.</p> <p>13) 胡 曉恬, 服部 明, 掛谷秀昭. 低酸素誘導因子(HIF)阻害剤探索のためのハイコンテンツ・スクリーニング系の構築. 第 16 回日本がん分子標的治療学会・学術集会 6 月, 福岡, 2012.</p> <p>14) 杉山龍介, 西村慎一, 森夕希子, 尾仲宏康, 掛谷秀昭. 放線菌の混合培養によって得られる新規テトラヒドロキノリンに関する研究. 日本ケミカルバイオロジー学会第 7 回年会. 京都, 5 月, 2012.</p> <p>15) 服部明, 西川未来子, 朴錦花, 小林万祐子, 森吉英子, 掛谷秀昭. Activity-based profiling による酸化ストレス感受性脱ユビキチン化酵素の同定. 日本ケミカルバイオロジー学会第 7 回年会. 京都, 5 月, 2012.</p> <p>一般向け 計 0 件</p>
<p>図 書 計 1 件</p>	<p>1) 大野裕司, 服部明, 掛谷秀昭. 分子標的薬-がんから他疾患までの治療をめざして-: 新しいがん分子標的としてのヒト C7orf24/γ-グルタミルシクロトランスフェラーゼ, 日本臨床社, 70, 723-727, 2012.</p>

様式19 別紙1

産業財産権 出願・取得状 況 計 0 件	(取得済み) 計 0 件 (出願中) 計 0 件
Webページ (URL)	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。 URL://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/sc-molsci/
国民との科 学・技術対話 の実施状況	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 24 年 8 月 9-10 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。
新聞・一般雑 誌等掲載 計 1 件	・第 3 回バイオビジネスアワード JAPAN において、「バイオビジネスアワード JAPAN バイオ先端知賞」を受賞した(平成 25 年 2 月 15 日)。 (大阪府報道発表) http://www.pref.osaka.jp/hodo/index.php?site=fumin&pageId=12706 (バイオビジネスアワード JAPAN 発表) http://www.bioaward.jp/hyosho_past.php 受賞案件「TGF- β シグナル伝達経路を創薬標的とした新しい臓器線維化抑制剤の開発」
その他	

4. その他特記事項

- 1) バイオビジネスアワード JAPAN は、大阪府、大阪商工会議所、大阪証券取引所、大阪医薬品協会、大阪科学技術センターの主催で、産・学・官の連携のもとに、大阪から大学あるいはベンチャー企業が保有するバイオの有望シーズを広く国内外に発信するため、技術シーズの発表と表彰イベントとして開催されている。「バイオ先端知賞」は、独創性や科学性等の面で特に優れた技術シーズと認められる案件について、国際社会の健全な発展と人類の豊かさと幸福に寄与することが期待されるバイオ技術として授与されるものであり、本研究課題の根幹である「ケミカルバイオロジー研究を基盤とした創薬科学研究」の発展に大きな期待が寄せられている。
- 2) 共同研究先との詳細な打ち合わせや技術調査を行った。

実施状況報告書(平成24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せん

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	48,000,000	40,000,000	40,000,000	0
間接経費	38,400,000	14,400,000	12,000,000	12,000,000	0
合計	166,400,000	62,400,000	52,000,000	52,000,000	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	8,876,152	40,000,000	0	48,876,152	30,844,627	18,031,525	0
間接経費	7,200,000	12,000,000	0	19,200,000	6,000,000	13,200,000	0
合計	16,076,152	52,000,000	0	68,076,152	36,844,627	31,231,525	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	18,021,893	マイクロウェーブ合成装置、実験試薬等
旅費	1,324,890	研究成果発表等
謝金・人件費等	8,080,267	謝金
その他	3,417,577	受託解析等
直接経費計	30,844,627	
間接経費計	6,000,000	
合計	36,844,627	

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
柴田科学株式会社 製 ガラスチューブ オープン	GTO-2000 回転加熱型	1	614,250	614,250	2012/5/15	京都大学
福島工業株式会社 製 薬用冷蔵ショー ケース	FMS-702G	1	567,000	567,000	2012/6/11	京都大学
Biotage社製 マイ クロウェーブ合成装 置	Initiator+Micro wave System	1	2,686,950	2,686,950	2013/2/28	京都大学
株式会社堀場製作 所製 ベルチェ式 温度調整セルホル ダー	FM-3004TC	1	1,884,120	1,884,120	2013/3/11	京都大学