

「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」

平成 26 年度採択研究代表者

H26 年度
実績報告書

上杉 志成

京都大学
教授

ケミカルバイオロジーによる脂質内因性分子の新機能研究

§ 1. 研究実施体制

(1) 上杉グループ

- ① 研究代表者: 上杉 志成 (京都大学物質-細胞統合システム拠点、教授)
- ② 研究項目
 - ・研究の統括および水酸化ビタミンDの新機能解明と調節

(2) 橘高グループ

- ① 主たる共同研究者: 橘高 敦史 (帝京大学薬学部、教授)
- ② 研究項目
 - ・水酸化ビタミンDおよびアシルドーパミン新規誘導体の効率的有機化学合成

(3) 長澤グループ

- ① 主たる共同研究者: 長澤 和夫 (東京農工大学大学院工学研究院、教授)
- ② 研究項目
 - ・新規水酸化ビタミンD誘導体類の合成

(4) 伊藤グループ

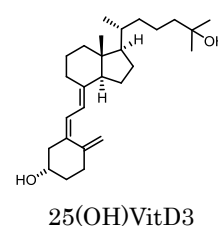
- ① 主たる共同研究者: 伊藤 昭博 (独立行政法人理化学研究所・環境資源科学研究センター、上級研究員)
- ② 研究項目
 - ・アシルドーパミンの新機能の解明と調節

§ 2. 研究実施の概要

私達の身体に内在する脂質分子には隠れた生理活性が存在するはずで、それらの新機能を発掘して、その新機能のみを合成化合物で調節すれば、基礎研究と創薬研究の両方に貢献できます。これまでの実験で、ビタミン D とアシルドーパミンという二つの脂質分子の新機能を発掘しました。本 CREST プロジェクトでは、この新機能を分子レベルで理解し、標的タンパク質を決定し、合成化合物により特異的に調節します。代謝疾患やがんの理解と新規治療法に新たな考え方をもたらします。

① 水酸化ビタミンDの新機能の解明と調節

約 300 個の脂質関連内因性分子のライブラリーを細胞でスクリーニングし、脂質生合成に重要なタンパク質 X の働きを強く阻害する内因性分子として水酸化ビタミン D 3 を見いだしました。平成 26 年度の研究により、水酸化ビタミン D 3 がタンパク質 X を選択的に分解することで、脂質生合成を抑制していることがわかりました。水酸化ビタミン D 3 にはいろいろな働きがありますが、タンパク質 X のみを選択的に抑制する第一世代人工ビタミン D をつくることにも成功しました。医薬品に応用される可能性が高いので、特許を申請しました。



② アシルドーパミンの新機能の解明と調節

約 300 個の脂質関連内因性分子のライブラリーをスクリーニングした過程で、がん細胞の働きに重要なタンパク質 Y を活性化する内因性分子としてアシルドーパミンを見いだしました。平成 26 年度の研究により、アシルドーパミンはタンパク質 Y を安定化していることがわかりました。さらに、アシルドーパミンの直接の標的分子がタンパク質 Y を修飾する酵素 Z であり、その酵素活性を阻害するという知見を得ました。前立腺がん細胞では、アシルドーパミンの生合成がタンパク質 Y の活性化に重要であることが示唆されました。

