



10th

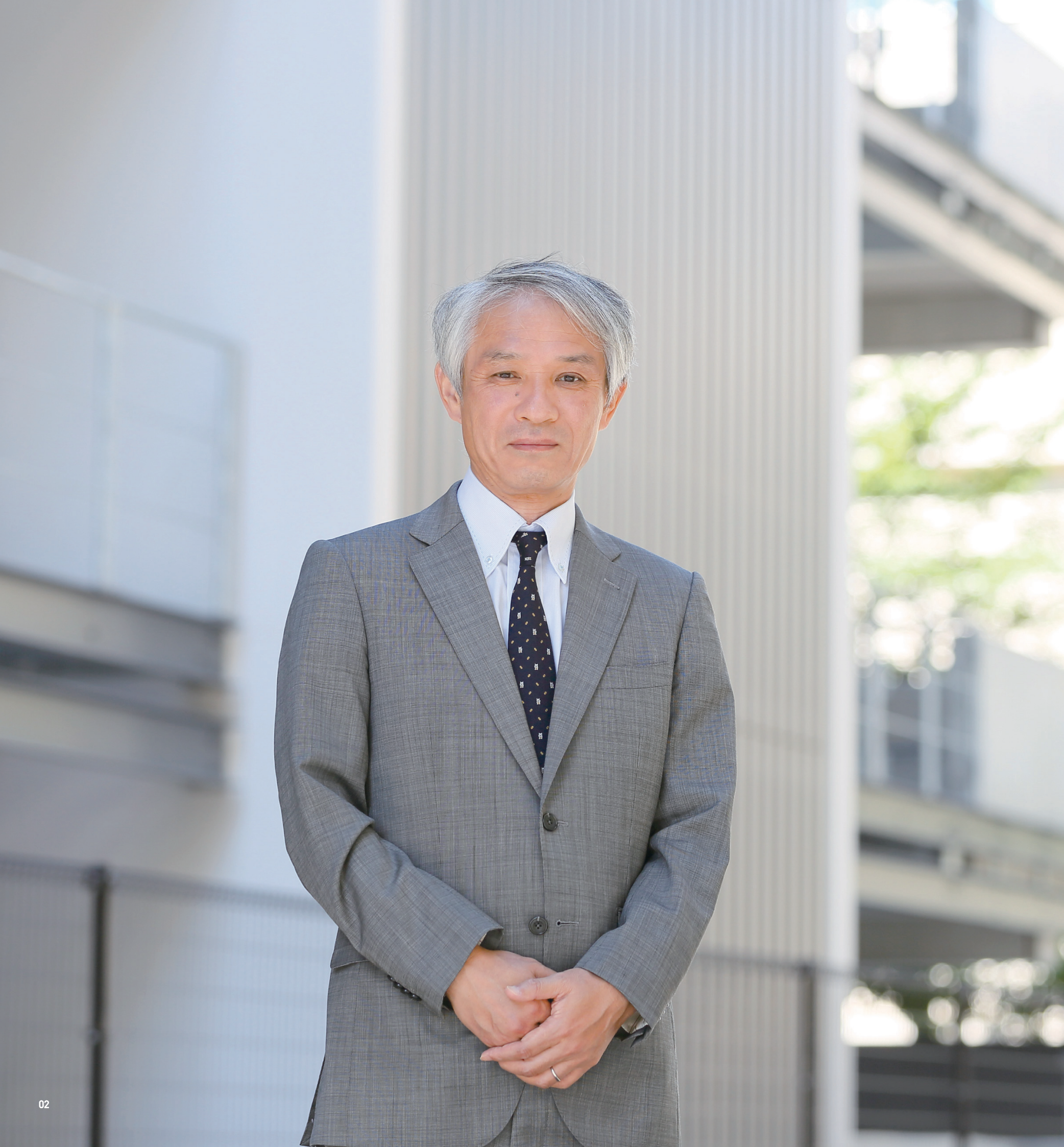
2017

京都大学大学院薬学研究科
医薬創成情報科学専攻
10周年記念誌





目 次	医薬創成情報科学専攻の10年を振り返って	2	システムケモセラピー(制御分子学)	22
	医薬創成情報科学専攻の10年と展望	4	薬理ゲノミクス・ゲノム創薬科学	28
	KEGG: 創薬・医療への展開	6	統合ゲノミクス	33
	医薬創成情報科学専攻分野紹介	8	分子設計情報	39
	ケモゲノミクス・薬品有機製造学	10	医薬創成情報科学専攻10周年記念シンポジウム 要旨	44
	システムバイオロジー	16		



医薬創成情報科学専攻の 10年を振り返って

京都大学大学院薬学研究科医薬創成情報科学専攻は、平成15年度採択の21世紀COEプログラム「ゲノム科学の知的情報基盤・研究拠点形成」を発展させるかたちで、平成19年度に設置されました。薬学研究科の改組、および文部科学省と京都大学の支援を受けることによって形成された1講座4分野、および化学研究所附属バイオインフォマティクスセンターの協力講座2分野の体制でスタートしました。医薬創成情報科学専攻の設置は、21世紀COEプログラムが基盤となって組織改革につながった初めてのモデルケースとして、そして今では頻繁に使われるようになった「異分野融合」をいち早く先取りしたモデルケースとして注目を集めました。

平成16年度の国立大学法人化、平成18年度の薬剤師教育6年制の開始に伴う薬学部再編につづいて、医薬創成情報科学専攻が設置された平成19年度は薬学研究科にとって一連の組織改革の始まりの年となりました。平成18年度の薬学部再編に伴って、平成22年度には薬学研究科修士課程が再編され、薬科学と医薬創成情報科学の2専攻の体制になりました。そしてさらにその2年後には、薬学部6年制薬学科の上に4年制博士課程薬学専攻が設置されました。薬科学、医薬創成情報科学、薬学の3専攻体制になったことによって、近年急速に発展し、高度化・多様化しつつある創薬科学、医療薬学に対応できる能力を有する人材を育成するための教育研究基盤が整いました。

そのなかにあって、医薬創成情報科学専攻は、従来型の創薬の枠を超えて、設置の趣旨であるゲノム科学、創薬科学と情報科学の融合とその発展によって、先端創薬研究に対応できる人材の育成と世界最先端の研究を行ってきました。この10年間で、修士課程129名の修了者、博士後期課程44名の学位取得者を輩出してきました。一方、研究面では、数多くのユニークな研究成果を生み出し、著名な一流科学誌や各専門分野の一流国際誌への発表、国際的なライフサイエンス統合データベースの構築を行ってきました。

ヒトiPS細胞作製法の確立(2007年)やスーパーコンピューター「京」の共用開始(2012年)、次世代DNAシーケンシングの普及など、この10年の間に日本、そして世界における創薬スキームを変える画期的な出来事がありました。さらに、AIの急速な進歩は、今後の創薬を根本的に変える可能性があります。このような意味でも、医薬創成情報科学専攻の設置は、この10年とその先にもつづく「異分野融合」型創薬を先取りしたものであったと言えます。

今後も、京都大学大学院薬学研究科は、医薬創成情報科学専攻を中心にして、引きつづき世界最高水準の創薬の教育研究拠点としての先導的役割を担っていく所存です。

薬学研究科長・薬学部長 中山 和久

医薬創成情報科学専攻の10年と展望

薬学研究科・副研究科長 掛谷 秀昭



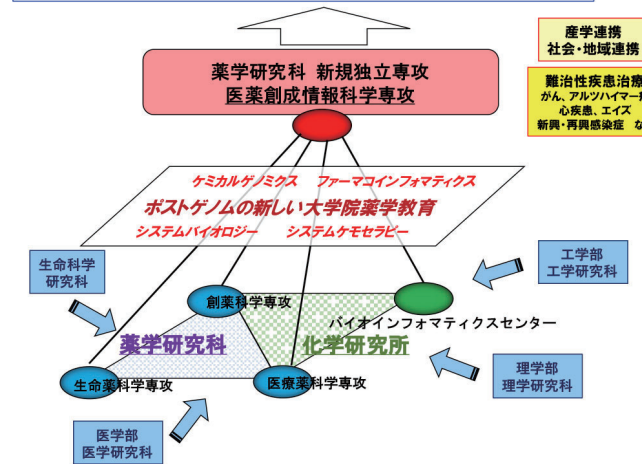
薬学研究科医薬創成情報科学専攻は、平成29年度に設立10周年を迎えた。本専攻は、コンピュータ科学の進歩に支えられたケモインフォマティクスやバイオインフォマティクスを核とする情報科学を創薬科学と融合するIT (Information Technology) 創薬科学者を育てることを使命としている。複雑なネットワークを構成する多因子の解析と統合が得意な情報科学を創薬科学・ゲノム科学に結びつけるのは、生命科学と情報学という、大きな学問領域にまたがった広い視野を持った研究者の育成が必要である。さらに最近では、人工知能 (AI: Artificial Intelligence) の進歩も

著しく医療・創薬現場などへの利用も可能になりつつある。本専攻は、この融合学問領域であるIT創薬研究の重要性をいち早く予見しており、近年の日本政府の政策でもあるIT研究を支える先駆的な試みであり、設置後10年間、情報科学と創薬を結びつけるIT創薬研究と人材を順調に育てている。

研究成果の一例として、統合ゲノミクス分野を中心に開発された基礎生命科学及びIT創薬研究を推進するためのウェブリソースであるゲノムネット (<http://www.genome.jp>) は、システム生物学データベース KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) をは

じめ最新のケモインフォマティクス技術やバイオインフォマティクス技術によって、分子情報、医薬知識、環境情報などを統合的に検索可能であり、分野を超えて世界中の研究者が利用している。また、薬理ゲノミクス分野、ケモゲノミクス分野、システムバイオロジー分野、システムケモセラピー (制御分子学) 分野、分子設計情報分野などを中心に、IT創薬研究に必須であるケミカルバイオロジー、システム生物学、ケモインフォマティクス、バイオインフォマティクスなどの研究領域を牽引している。

次世代を担う創薬科学教育研究拠点の形成



教員の受賞・受賞

受賞年	賞	氏名	受賞年	賞	氏名
2007年	紫綬褒章	岡村 均	2014年	日本神経科学学会奨励賞	山口賀章
2007年	生命科学啓明賞	掛谷秀昭	2014年	情報処理学会 バイオ情報学研究会功労賞	五斗 進
2009年	日本薬学会奨励賞	大石真也	2016年	第56回東レ科学技術賞	岡村 均
2012年	日本薬学会奨励賞	土居雅夫	2016年	日本薬学会賞	藤井信孝
2013年	第3回バイオビジネスアワード JAPAN・バイオ先端知賞	掛谷秀昭	2016年	第1回小林がん学術賞	掛谷秀昭
2013年	Banyu Chemist Award	大野浩章	2017年	日本内分泌学会第37回研究奨励賞	土居雅夫

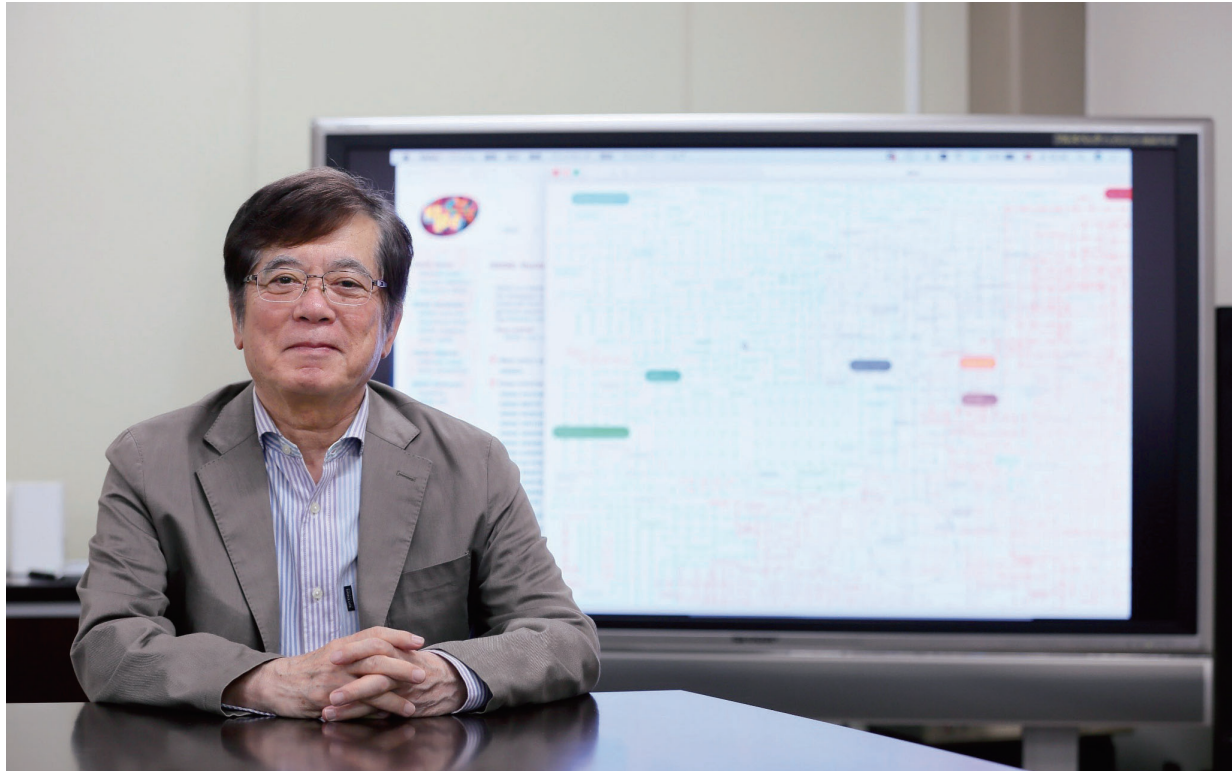
【展望】

医薬創成情報科学専攻の10周年記念事業の一環である記念シンポジウムにおいては、薬学・医学分野の各界から、先端的な融合領域であるIT創薬の未来を展望するため、世界の科学を牽引する4名の先生 (宮野悟東大医科研ヒトゲノム解析センター長 (情報学)、柴崎正勝微生物化学研究会微生物化学研究センター長 (薬科学)、柳沢正史筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構長 (脳科学)、山中伸弥京都大学iPS細胞研究所長 (医学)) を迎え、KEGGをはじめとした医薬創成情報科学専攻の教育・研究成果を考察し、IT創薬の未来を展望する。

医薬創成情報科学専攻は、薬学研究科の施設整備の道標としても用いられている。薬学研究科本館南北棟が2007年4月に竣工し、その10年後の本年2017年4月には、藤多記念ホールを含む医薬系総合研究棟が竣工され、まさに医薬創成

情報科学の進展とともに、薬学研究科の建物が新しく生まれ変わりつつある。故藤多哲朗京都大学名誉教授は、難治性の多発性硬化症の予防・治療薬フィンゴリモドの開発者である。医薬創成情報科学専攻の発足時は「京都大学大学院薬学研究科医薬創成情報科学専攻設置・施設竣工記念行事」を挙行了した。一方、平成28年度末に、医薬系総合研究棟が竣工し、本日、竣工記念行事の一環として「京都大学大学院薬学研究科医薬創成情報科学専攻10周年記念シンポジウム」を挙行的する。医薬系総合研究棟には、「薬学オープンサイエンスラボ」が設置され、IT創薬研究に関するさらなる教育・研究の基盤施設としての充実が期待される。

薬学研究科医薬創成情報科学専攻は、設置後10年間の教育・研究成果を基盤として、今後も教職員一同、医薬創成情報科学専攻のIT創薬及び国際的プレゼンスの格段の向上を目指し、教育・研究を展開していく。



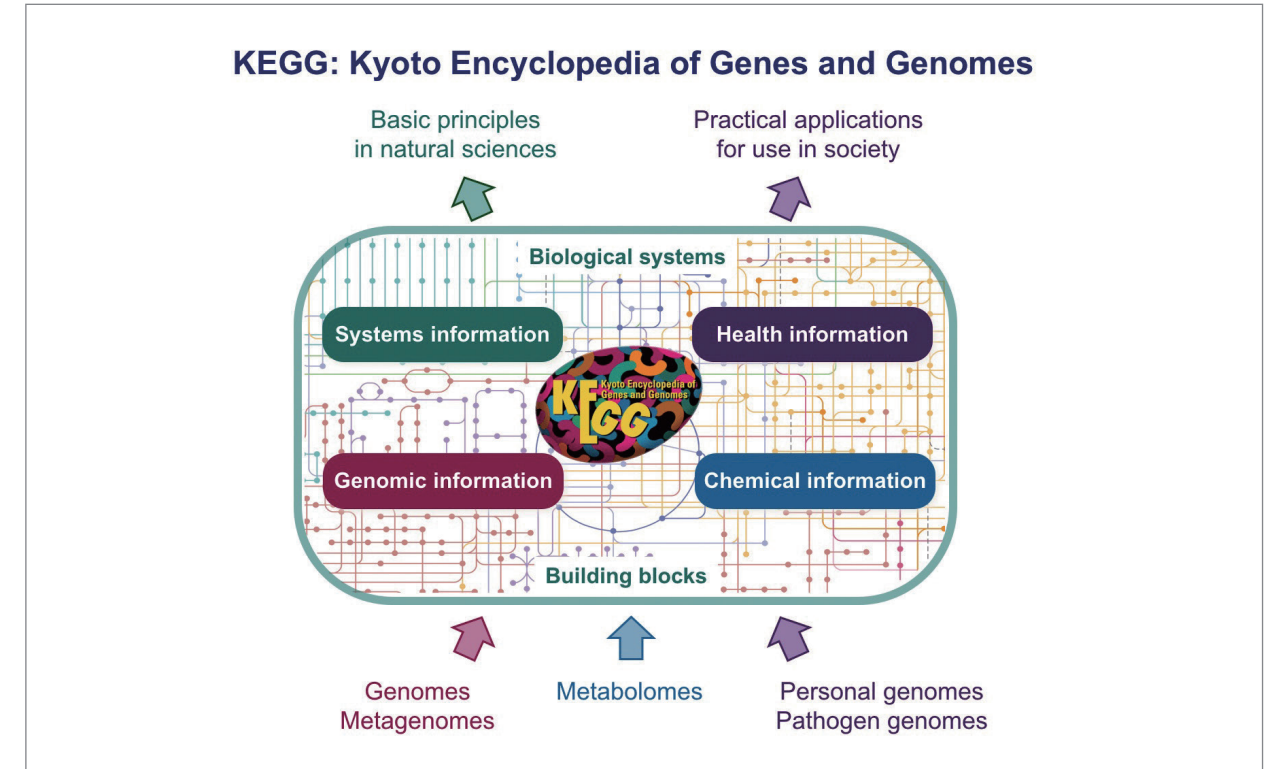
KEGG：創薬・医療への展開

京都大学化学研究所・特任教授
金久 實

KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, <http://www.kegg.jp/>) は、1995年より京都大学化学研究所金久研究室が開発・提供を行っているデータベースで、ゲノムのシーケンスデータをはじめとした生命科学の大量データを解釈し有効利用するための標準リソースとして国際的に広く利用されている。京都大学化学研究所と薬学研究科は2003年8月から2008年3月まで21世紀COEプログラム「ゲノム科学の知的情報基盤・研究拠点形成」を共同で推進し、これを契機にKEGGデータベースの創薬・医療への展開が始まった。当初は「生命知識システム」、医薬創成情報科学専攻設置後は「統合ゲノミクス」という分野名の協力講座で薬学研究科に参加したことは、研究面でもそれ以外の面でも貴重な経験であった。KEGGでは日本医薬情報センター (JAPIC) との契約の下に、医薬品添付文書情報の提供サービスを行っているが、こ

れは藤井信孝教授とともに当時の首藤紘一理事長を訪問して始まったものである。このサービスはKEGGの利用者層の拡大につながり、月間100万近くのKEGGウェブサイト訪問者 (Unique visitors) には、Google等からアクセスした一般の人々が多数含まれている。

1990年代に行われたヒトゲノム計画の大きな目的は、ヒト疾患の遺伝要因を明らかにし、診断・治療・予防につながる新しい方法論を開拓することであった。ヒトゲノムのシーケンシングは2000年代初めに完了したが、この当初目的は最近になってようやく達成されつつある。旧文部省ヒト・ゲノムプログラムの中で開始したKEGGデータベースは、ゲノムの情報から細胞・個体・エコシステムといった高次生命システムの機能情報を解読するための知識のレファレンスとして開発してきた。とくにまず生命システムを分子間の相互作用・反応ネット



ワークとして記述したPATHWAYデータベースを開発し、KEGGパスウェイマッピングの方法論を開発した。その後この方法論はゲノムに限らず遺伝子・分子レベルの様々な大量データの解釈のために、また創薬・医療等での有効利用のために拡張してきた。後者については2005年にKEGG DRUGデータベース、2008年にKEGG DISEASEデータベース、2010年にはKEGG MEDICUS統合インターフェースの提供を始め、現在は新たなKEGG NETWORKデータベースの開発を行っている。

KEGGにおける疾患・医薬品情報はKEGG PATHWAYなどの分子ネットワーク情報と統合した利用を前提としている。すなわち疾患は分子ネットワークのゆらぎ状態であるとの観点から、各疾患ごとにゲノムのゆらぎ (先天的・後天的な遺伝子バリエーションなど) と環境のゆらぎ

(化学物質等だけでなく病原菌や体内細菌叢を含む) を列挙する形でKEGG DISEASEを、また医薬品はゆらぎ状態にある分子ネットワークを補正する別のゆらぎ物質であるとの観点から、各医薬品と標的分子との相互作用、薬物代謝、これらの関連パスウェイを含めた形でKEGG DRUGを構築してきた。今年度より開発を始めたKEGG NETWORKでは、疾患に関するヒトゲノムのバリエーション (多様性) を、生体システムを構成するネットワーク要素のバリエーションとして蓄積し、ClinVarやdbSNPをはじめとした既存データベースとの対応づけを行う。これによりクリニカルシーケンスデータの解釈や遺伝子バリエーションを伴う希少疾病用医薬品の探索などで活用されることを期待している。

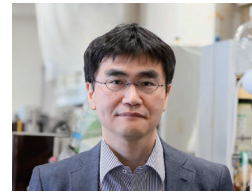
医薬創成情報科学専攻分野紹介

■ ケモゲノミクス・薬品有機製造学

1. 複雑な化学構造を有する生物活性化合物の合成と創薬展開
2. 複雑な化学構造を一挙に構築するための新反応の開発
3. 新しいペプチド・ペプチドミメティクスの化学合成法の開発と応用
4. Gタンパク共役型受容体リガンド・プローブの創製
5. 化合物ライブラリーの構築と応用



教授 大野 浩章



准教授 大石 真也



助教 井貫 晋輔

■ システムバイオロジー

1. 再生、老化における分子時計の細胞内時間ネットワーク機構の解明
2. 分子時計の異常による慢性疾患（高血圧、発癌、神経変性疾患）の発症機構の解明と治療法開発
3. 生体リズムにおける時間の生成と調律の仕組みの生命階層を貫くシステムバイオロジーの樹立
4. リガンド、受容体の解析による時間を調律する創薬研究



教授 岡村 均



准教授 土居 雅夫



講師 Jean-Michel Fustin



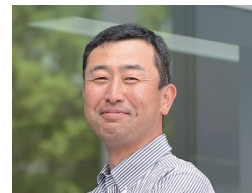
助教 山口 賀章

■ システムケモセラピー（制御分子学）

1. 多因子疾患（がん、感染症、心疾患、神経変性疾患、免疫疾患、糖尿病など）に対する次世代化学療法の開発を指向した先端的ケミカルバイオロジー研究
2. 創薬リード化合物の開拓を指向した新規生理活性物質の天然物化学・天然物薬学
3. ケモインフォマティクス、バイオインフォマティクスを活用したメディシナルケミストリー研究およびシステムケモセラピー研究
4. 有用物質生産・創製のための遺伝子工学的研究（コンビナトリアル生合成研究等）



教授 掛谷 秀昭



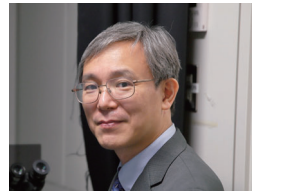
准教授 服部 明



助教 西村 慎一

■ 薬理ゲノミクス・ゲノム創薬科学

1. ゲノム包括的解析による新規創薬標的の発見とターゲットバリデーション
2. バイオインフォマティクスによるin silico創薬研究
3. 生体内オーファンG蛋白質共役型受容体のリガンド探索
4. 遺伝子改変動物、病態動物を用いた遺伝子の個体レベルの機能解析



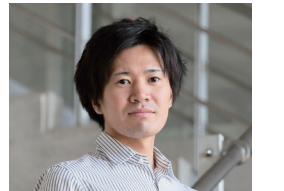
准教授 平澤 明

■ 統合ゲノミクス

1. ウイルスのゲノム解析
2. 微生物群集と環境の相互作用
3. 創薬と環境保全への応用を目指した化学・ゲノム・医薬知識の統合



教授 緒方 博之



助教 遠藤 寿



助教 Romain Blanc-Mathieu

■ 分子設計情報

1. バイオインフォマティクス：ゲノムワイドなデータからの情報処理技術による知識発見
2. 先端情報科学技術の創出による生命情報解析・創薬技術の高度化
3. 薬物投与データからの生体分子間ネットワーク推定による創薬インフォマティクス
4. 生体分子の生命機構の理解に向けた情報抽出技術の高精度化
5. システムズバイオロジー：計算機による模倣からの生命現象の解析・理解



教授 馬見塚 拓



助教 Canh Hao Nguyen

旧教員

藤井信孝(教授)、金久 實(教授)、北浦和夫(教授)、辻本豪三(教授)、奥野恭史(准教授)、五斗 進(准教授)、石川文洋(特定助教)、烏山昌幸(助教)、小寺正明(助教)、Timothy Peter Hancock(助教)、村田克美(助教)、志賀元紀(助教)、瀧川一学(助教)、時松敏明(助教)、林 豊(特任助教)、服部正泰(助教)、木村郁夫(助教)、寺澤和哉(特定助教)、山田 誠(助教)

ケモゲノミクス・薬品有機製造学

Chemogenomics · Bioorganic Medicinal Chemistry

教授 大野 浩章 准教授 大石 真也

助教 井貫 晋輔

ケモゲノミクス・薬品有機製造学分野は、医薬創成情報科学専攻の基幹分野です。ご承知の通り、京都大学薬学部は 1939 年に薬品分析化学教室（現・薬品機能解析学分野）と薬品製造学教室（製造）が新設され、医学部薬学科として発足しました。製造はその後、高橋西蔵教授（複素環化学）、上尾庄次郎教授（植物アルカロイド化学）、矢島治明教授（ペプチド化学）のもとで大きく発展しました。1989 年に藤井信孝教授が第四代教授に着任してペプチド・医薬品化学研究を推進し、2015 年に退職するまで優秀な研究者を輩出し続けました。2007 年、新設された医薬創成情報科学専攻に移り、製造は「ケモゲノミクス・薬品有機製造学分野」としてさらなる発展を続けております。

その後、准教授であった大野が教授に、大石講師が准教授に昇進しました。さらにこの 7 月、当研究室の卒業生として慶應大学の助教として活躍していた井貫先生を当研究室の助教として迎え、新体制が整ったところです。現在の構成員は、博士後期課程学生 4 名、修士課程学生 11 名、学部 4 回生 4 名、教員、秘書を含め 23 名です。有機化学を基盤とする創薬研究のパイオニアを目指しながら、世界の創薬をリードする優れた人材を送り出せるよう、日夜研究に励んでおります。

我々は、有機化学を基盤とした創薬へのアプローチとして様々な研究を推進しています。過去 10 年間の代表的な研究成果の概略を以下に紹介させていただきます。

1. 抗ウイルス活性ペプチドの分子設計と分子間相互作用の解明への応用

当研究室では、以前より抗菌性ペプチド polyphemus II の構造活性相関研究をはじめとする抗 HIV 活性ペプチドの創製研究を展開してきました。この 10 年間の研究では、ケモカイン受容体 CXCR4 に対する選択的拮抗剤 FC131 について、ペプチドミメティクスを利用した構造修飾や、計算化学によるコンフォメーション解析等を進め、受容体との相互作用に関する重要な知見を得ました。最近では、CXCR7 に対して選択的に作用する複数のリガンドの創製に成功しています（図 1）。

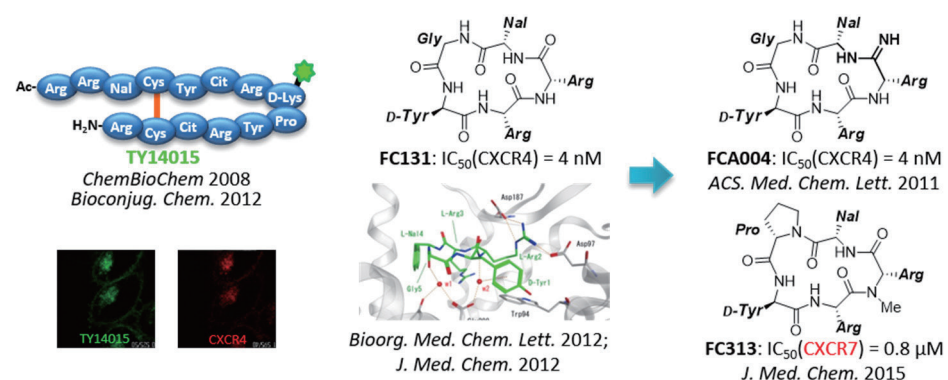


図 1. CXCR4 受容体拮抗剤の相互作用解析及び CXCR7 リガンドの創出

また、エンベロープタンパク質を持つウイルスのゲノム情報（塩基配列・変異情報）から入手可能なアミノ酸配列情報を利用することで、ウイルス膜-宿主細胞膜の融合プロセスを阻害する抗ウイルス剤の新しい分子設計技術を開発しました。この手法を利用すると、短期間で急速な感染の広がりを見せる重症急性呼吸器症候群や新型インフルエンザのようなウイルス性感染症に対する治療薬の構造最適化研究を、危険なウイルスを利用することなく進めることが可能です（図 2）。

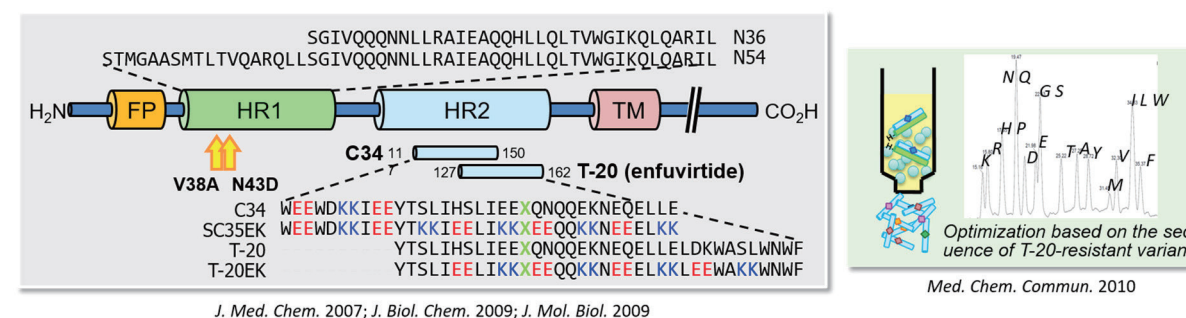


図 2. ウイルス膜融合阻害剤の分子設計と強力な抗ウイルス活性ペプチドの探索

2. 生殖生理に関わるペプチド性リガンドの創製と応用

近年、複数の神経ペプチドがゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）の分泌調節に協働して関与することが明らかになり、GnRH 分泌様式メカニズムの解明に向けた研究が精力的に行われています。我々は、生殖内分泌系の基礎研究に資する機能性分子の設計・機能評価や医薬品への応用を視野に入れた受容体選択的リガンドの創製研究を行っています。まず、GPR54 受容体選択的リガンドやプローブの設計・合成を通して、キスペプチンの C 末端側に位置する GPR54 結合部位を同定するとともに、キスペプチン由来のフラグメントペプチドが NPFF 受容体に対してもアゴニスト活性を示すことを新たに見出しました。

また、古くから情動や自律神経系の調節剤としての研究に用いられていた NK3 受容体選択的アゴニストの構造活性相関研究を通して、受容体選択性に関与する部分構造を明らかにし、末梢投与により顕著な中枢作用を示す新規高活性誘導体を見出しました（図 3）。現在、哺乳動物の繁殖促進剤としての実用化に向けた検討を進めています。

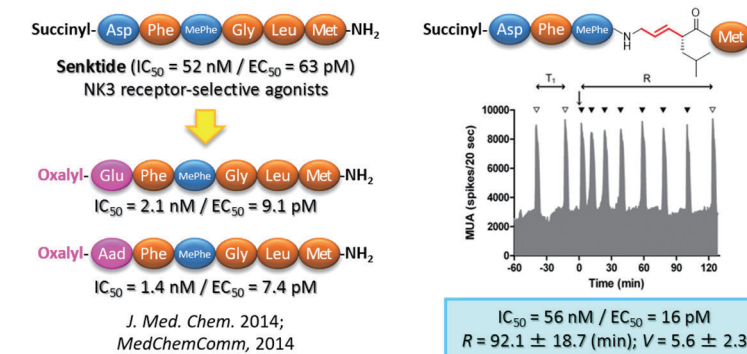


図 3. NK3 受容体リガンドの構造活性相関研究

3. 新規複素環合成法の開発と創薬展開

創薬研究において複素環化合物が果たしてきた役割は大きく、今後も医薬品のリソースとして重要な役割を果たすと思われます。創薬標的としての蛋白質と複素環化合物の相互作用解析は、ヒット化合物の効率的な構造最適化研究において極めて重要であり、蛋白質化学を基盤とする分子設計研究、創薬研究が展開されています。我々は、原子効率の高いカスケード反応の開発がドラッグライク化合物ライブラリーの効率的な構築に有用な手段を提供すると考え、新規複素環合成法の開発を行って参りました。最近では、図に示すような新規合成法の開発に成功しております（図 4）。

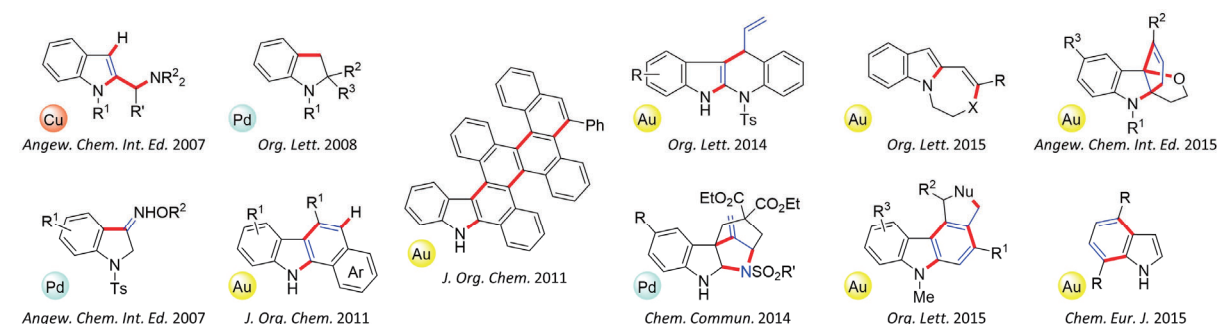


図 4. 当研究室が開発した代表的な新規複素環合成法（赤色は新たに生成した結合を示す）

開発した新規複素環合成法のうち、多様性指向型合成に特に有用であるものについて創薬展開を実施しました。これまでに、松岡雅雄教授（京都大学ウイルス研究所）らとの共同研究による縮環ピリミジン型抗ウイルス剤候補化合物、辻本豪三元教授（京都大学薬学研究科・医薬創成情報科学専攻）・仲西功教授（近畿大学薬学部）・木下誉富准教授（大阪府立大学理学部）らとの共同研究によるピラゾール型プロテインキナーゼ CK2 阻害剤・スフィンゴ脂質型スフィンゴシンキナーゼ阻害剤の開発、および浅井章教授（静岡県立大学薬学部）との共同研究による KSP 阻害剤を含め、抗癌剤や抗ウイルス剤等の創製への展開が期待できる多数の創薬候補化合物を見出しました（図 5）。

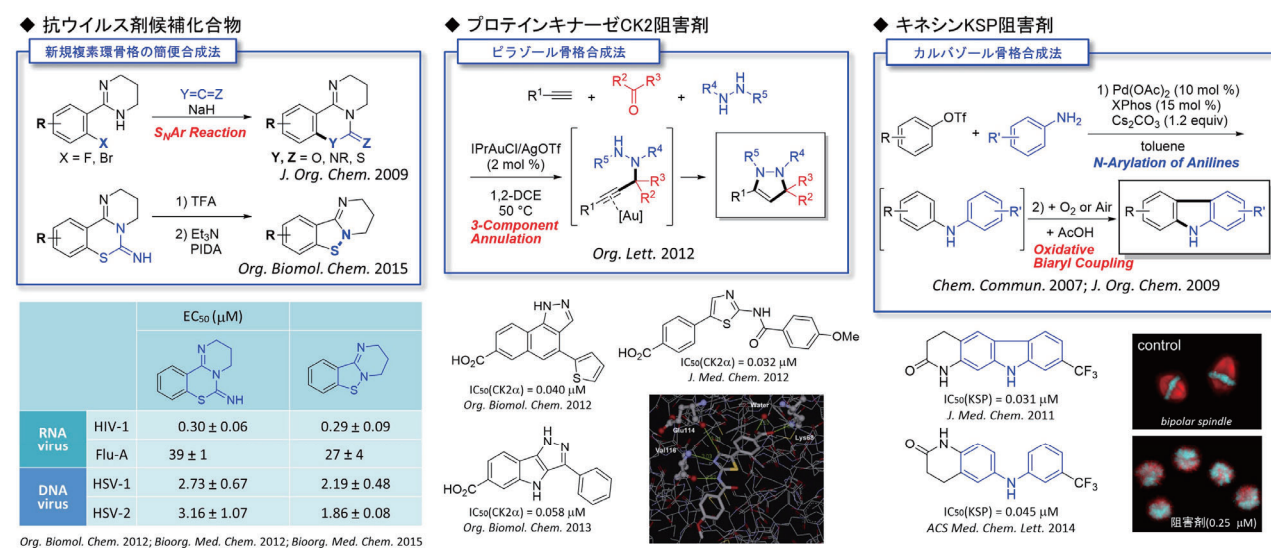


図 5. 新規複素環骨格合成法を活用した医薬品候補化合物の創製

4. 生物活性天然物の全合成研究

近年の創薬研究においては、単純な構造を有する合成容易な化合物からヒット化合物を見出すことが益々困難になっているため、天然物型の複雑な基本骨格を有する化合物や、環状デブシペプチドをはじめとする天然ペプチド性化合物の重要性が再認識されています。天然物やその誘導体は古くから創薬研究の重要な役割を担ってきましたが、天然物型化合物を創薬研究に利用することには大きな制限があります。これは、複雑な構造の構築に通常多段階を要することや、大環状ペプチド性化合物を効率的に合成する方法論が確立されていないことに起因します。我々は天然物の創薬利用を目的として生物活性天然物の合成研究を行い、過去 10 年間の研究において図 6 に示すような天然物の全合成を達成しました。

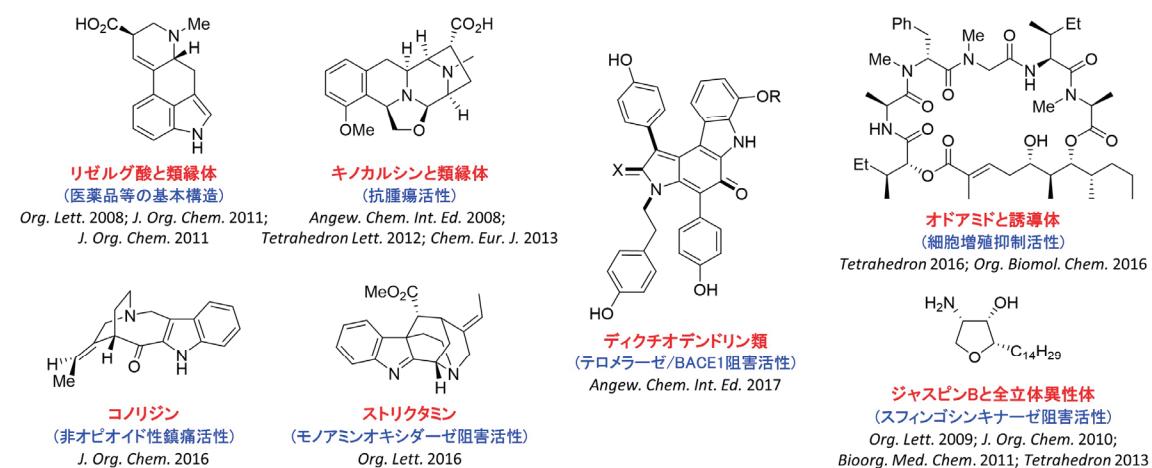


図 6. 当研究室において全合成が達成された代表的な生物活性天然物

5. 化学合成タンパク質を使用した鏡像スクリーニング系の構築と応用に関する研究

一般に、化合物ライブラリーに含まれる天然有機化合物は対掌体の一方のみ（天然型）であり、同等の「薬らしさ」を持つことが想定される非天然型のエナンチオマー（鏡像体）を生物活性評価に利用することができません。我々は、化合物ライブラリーに含まれる各種天然有機化合物やキラルな合成化合物を有効活用するための新しい化合物探索手法の開発と実証を行いました。化学合成により得られる非天然型生体分子（鏡像タンパク質）を用いたスクリーニング系を確立し、MDM2 と p53 タンパク質の相互作用阻害剤の探索を実証例として、非天然型の立体配置を有する生物活性化合物の効率的な探索を実現しました（図 7）。現在、本戦略の有用性をさらに展開するべく、さまざまな生物活性化合物の探索への応用を目指して研究を進めています。

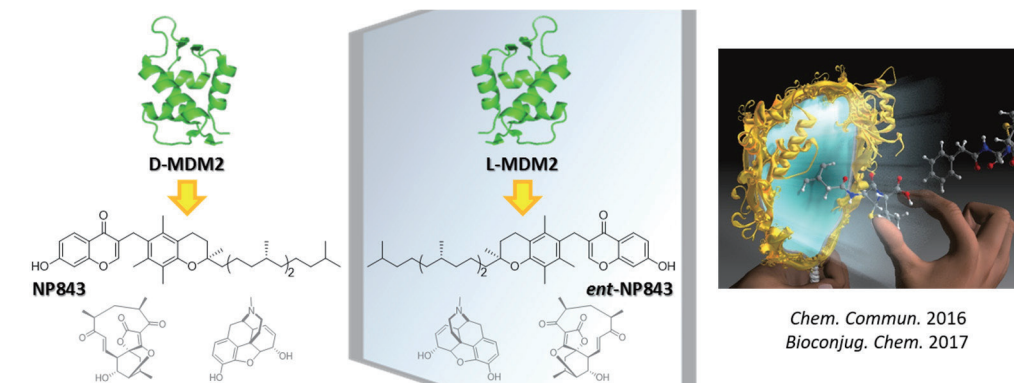


図 7. 化学合成タンパク質を利用した天然物鏡像体からの医薬品候補化合物探索

【最近の集合写真】



【最近の主要発表論文】 (過去 10 年間に発表した原著論文から 50 報を抜粋)

- Total Synthesis of Dictyodendrins by the Gold-Catalyzed Cascade Cyclization of Conjugated Diynes with Pyrroles, Matsuoka, J.; Matsuda, Y.; Kawada, Y.; Oishi, S.; Ohno, H.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7444–7448.
- Investigation of the Inhibitory Mechanism of Apomorphine Against MDM2–p53 Interaction, Ishiba, H.; Noguchi, T.; Shu, K.; Ohno, H.; Honda, K.; Kondoh, Y.; Osada, H.; Fujii, N.; Oishi, S.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2571–2574.
- Identification of Selective Inhibitors of Sphingosine Kinases 1 and 2 through a Structure–Activity Relationship Study of 4-*epi*-Jaspine B, Ohno, H.*; Honda, M.; Hamada, N.; Miyagaki, J.; Iwata, A.; Otsuki, K.; Maruyama, T.; Nakamura, S.; Nakanishi, I.; Inuki, S.; Fujii, N.; Oishi, S.* *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 3046–3052.
- Total Synthesis of Odoamide, a Novel Cyclic Depsipeptide from an Okinawan Marine Cyanobacterium, Kaneda, M.; Sueyoshi, K.; Teruya, T.; Ohno, H.; Fujii, N.; Oishi, S.* *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 9093–9104.
- Total Synthesis of (+)-Conolidine by the Gold(I)-Catalyzed Cascade Cyclization of a Conjugated Enyne, Naoe, S.; Yoshida, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5690–5698.
- Development of Novel NK3 Receptor Antagonists with Reduced Environmental Impact. Yamamoto, K.; Okazaki, S.; Ohno, H.; Matsuda, F.; Ohkura, S.; Maeda, K.; Fujii, N.; Oishi, S.* *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 3494–3500.
- Screening of a Virtual Mirror-Image Library of Natural Products, Noguchi, T.; Oishi, S.*; Honda, K.; Kondoh, Y.; Saito, T.; Ohno, H.; Osada, H.; Fujii, N.* *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7653–7656.
- Formal Total Synthesis of (±)-Strictamine Based on a Gold-Catalyzed Cyclization. Nishiyama, D.; Ohara, A.; Chiba, H.; Kumagai, H.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1670–1673.
- Synthesis of Fused Carbazoles by Gold-Catalyzed Tricyclization of Conjugated Diynes via Rearrangement of an *N*-Propargyl Group. Taguchi, M.; Tokimizu, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6250–6253.
- Development of Novel CXCR4 Chemokine Receptor 7 (CXCR7) Ligands: Selectivity Switch from CXCR4 Antagonists with a Cyclic Pentapeptide Scaffold, Oishi, S.*; Kuroyanagi, T.; Kubo, T.; Montpas, N.; Yoshikawa, Y.; Misu, R.; Kobayashi, Y.; Ohno, H.; Heveker, N.; Furuya, T.; Fujii, N.* *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 5218–5225.
- Gold-Catalyzed Cascade Cyclization of 2-Alkynyl-*N*-Propargylanilines via the Rearrangement of a Propargyl Group. Tokimizu, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7862–7866.
- Identification of anti-HIV Agents with a Novel Benzo[4,5]isothiazolo[2,3-*a*]pyrimidine Scaffold, Okazaki, S.; Mizuhara, T.; Shimura, K.; Murayama, H.; Ohno, H.; Oishi, S.*; Matsuoka, M.; Fujii, N.* *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1447–1452.
- Formal [4 + 2] Reaction between 1,3-Diynes and Pyrroles: Gold(I)-Catalyzed Indole Synthesis via Double Hydroarylation. Matsuda, Y.; Naoe, S.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 1463–1467.
- Gold-Catalyzed Cascade Cyclization of (Azido)ynamides: an Efficient Strategy for the Construction of Indoloquinolines. Tokimizu, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3138–3141.
- Development of Novel Neurokinin 3 Receptor (NK3R) Selective Agonists with Resistance to Proteolytic Degradation. Misu, R.; Oishi, S.*; Yamada, A.; Yamamura, T.; Matsuda, F.; Yamamoto, K.; Noguchi, T.; Ohno, H.; Hirasawa, A.; Okamura, H.; Ohkura, S.; Fujii, N.* *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 8646–8651.
- Synthesis of Fused Tetracyclic Spiroindoles via Palladium-Catalyzed Cascade Cyclisation. Iwata, A.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 298–300.
- Kinesin Spindle Protein Inhibitors with Diaryl Amine Scaffolds: Crystal Packing Analysis for Improved Aqueous Solubility, Takeuchi, T.; Oishi, S.*; Kaneda, M.; Ohno, H.; Nakamura, S.; Nakanishi, I.; Yamane, M.; Sawada, J.; Asai, A.; Fujii, N.* *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 566–571.
- Palladium-Catalyzed Medium-Ring Formation for Construction of the Core Structure of *Laurencia* Oxacycles: Synthetic Study of Laurendecumallene B. Yoshimitsu, Y.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3046–3049.
- Structure-activity Relationship Study of Tachykinin Peptides for Development of Novel Neurokinin-3 Receptor Selective Agonists. Misu, R.; Noguchi, T.; Ohno, H.; Oishi, S.*; Fujii, N.* *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2413–2417.
- Total Synthesis of (–)-Quinocarcin via Au(I)-Catalyzed Regioselective Hydroamination, Chiba, H.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9169–9172 (Hot Paper).
- Concise Synthesis and anti-HIV Activity of Pyrimido[1,2-*c*][1,3]benzothiazin-6-imines and Related Tricyclic heterocycles, Mizuhara, T.; Oishi, S.; Ohno, H.; Shimura, K.; Matsuoka, M.; Fujii, N.* *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6792–6802.
- Design and Synthesis of Novel Class of CK2 Inhibitors: Application of Copper- and Gold-Catalyzed Cascade Reactions for Fused Nitrogen Heterocycles, Suzuki, Y.; Oishi, S.*; Takei, Y.; Yasue, M.; Misu, R.; Naoe, S.; Hou, Z.; Kure, T.; Nakanishi, I.; Ohno, H.; Hirasawa, A.; Tsujimoto, G.; Fujii, N.* *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4907–4915.
- Structure-based Design of Novel Potent CK2 Inhibitors with Phenyl-azole Scaffolds. Hou, Z.; Nakanishi, I.*; Kinoshita, T.; Yasue, M.; Suzuki, Y.; Kanemitsu, M.; Kure, T.; Ohno, H.; Murata, K.; Kitaura, K.; Hirasawa, A.; Tsujimoto, G.; Oishi, S.*; Fujii, N.* *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2899–2903.
- Structure–Activity Relationship Study of a CXCR4 Antagonist FC131 Using a Series of Alkene-Type Dipeptide Isosteres, Kobayashi, K.; Oishi, S.*; Hayashi, R.; Tomita, K.; Kubo, T.; Tanahara, N.; Ohno, H.; Yoshikawa, Y.; Furuya, T.; Hoshino, M.; Fujii, N.* *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 2746–2757.
- Gold-Catalyzed Three-Component Annulation: Efficient Synthesis of Highly Functionalized Dihydropyrazoles from Alkynes, Hydrazines, and Aldehydes or Ketones. Suzuki, Y.; Naoe, S.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *Org. Lett.* **2012**, *14*, 326–329.
- Enantioselective Total Synthesis of (+)-Lysergic Acid, (+)-Lysergol, and (+)-Isolysergol by Palladium-Catalyzed Domino Cyclization of Allenes Bearing Amino and Bromoindolyl Groups. Inuki, S.; Iwata, A.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2072–2084.
- Pachastrissamine (Jaspine B) and Its Stereoisomers Inhibit Sphingosine Kinases and Atypical Protein Kinase C. Yoshimitsu, Y.; Oishi, S.*; Miyagaki, J.; Inuki, S.; Ohno, H.; Fujii, N.* *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5402–5408.
- Structure–Activity Relationships of Carboline and Carbazole Derivatives as a Novel Class of ATPcompetitive Kinesin Spindle Protein Inhibitors. Takeuchi, T.; Oishi, S.*; Watanabe, T.; Ohno, H.; Sawada, J.; Matsuno, K.; Asai, A.; Asada, N.; Kitaura, K.; Fujii, N.* *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4839–4846.
- Potent CXCR4 Antagonists Containing Amidine-type Peptide Bond Isosteres. Inokuchi, E.; Oishi, S.*; Kubo, T.; Ohno, H.; Shimura, K.; Matsuoka, M.; Fujii, N.* *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 477–480.
- Activation of Neuropeptide FF Receptors by Kisspeptin Receptor Ligands. Oishi, S.*; Misu, R.; Tomita, K.; Setsuda, S.; Masuda, R.; Ohno, H.; Naniwa, Y.; Ieda, N.; Inoue, N.; Ohkura, S.; Uenoyama, Y.; Tsukamura, H.; Maeda, K.; Hirasawa, A.; Tsujimoto, G.; Fujii, N.* *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 53–57.
- Direct Synthesis of Fused-Indoles by Gold-Catalyzed Cascade Cyclization of Diynes. Hirano, K.; Inaba, Y.; Takahashi, N.; Shimano, M.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1212–1227 (Featured Article).
- Affinity Selection and Sequence-Activity Relationships of HIV-1 Membrane Fusion Inhibitors Directed at the Drugresistant Variants. Oishi, S.*; Watanabe, K.; Ito, S.; Tanaka, M.; Nishikawa, H.; Ohno, H.; Shimane, K.; Izumi, K.; Sakagami, Y.; Kodama, E. N.; Matsuoka, M.; Asai, A.; Fujii, N.* *Med. Chem. Commun.* **2010**, *1*, 276–281.
- Kinesin Spindle Protein (KSP) Inhibitors with 2,3-Fused Indole Scaffolds. Oishi, S.*; Watanabe, T.; Sawada, J.; Asai, A.; Ohno, H.; Fujii, N.* *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5054–5058.
- Ring-Construction/Stereoselective Functionalization Cascade: Total Synthesis of Pachastrissamine (Jaspine B) through Palladium-Catalyzed Bis-cyclization of Propargyl Chlorides and Carbonates. Inuki, S.; Yoshimitsu, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3831–3842.
- Stereoselective Divergent Synthesis of Four Diastereomers of Pachastrissamine (Jaspine B). Yoshimitsu, Y.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3843–3846.
- Efficient Synthesis of Pyrimido[1,2-*c*][1,3]benzothiazin-6-imines and Related Tricyclic Heterocycles by S_NAr-Type C-S, C-N, or C-O Bond Formation with Heterocumulenes. Mizuhara, T.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 265–268.
- Cu(II)-Mediated Oxidative Intermolecular *ortho* C-H Functionalisation Using Tetrahydropyrimidine as the Directing Group. Mizuhara, T.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *Chem. Commun.* **2009**, 3413–3415.
- X-ray Crystallographic Study of an HIV-1 Fusion Inhibitor with the gp41 S138A Substitution. Watabe, T.; Terakawa, Y.; Watanabe, K.; Ohno, H.; Nakano, H.; Nakatsu, T.; Kato, H.; Izumi, K.; Kodama, E.; Matsuoka, M.; Kitaura, K.; Oishi, S.*; Fujii, N.* *J. Mol. Biol.* **2009**, *392*, 657–665.
- Peptide Bond Mimicry by (*E*)-Alkene and (*Z*)-Fluoroalkene Peptide Isosteres: Synthesis and Bioevaluation of α -Helical anti-HIV Peptide Analogues. Oishi, S.*; Kamitani, H.; Kodera, Y.; Watanabe, K.; Kobayashi, K.; Narumi, T.; Tomita, K.; Ohno, H.; Naito, T.; Kodama, E.; Matsuoka, M.; Fujii, N.* *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2872–2877.
- Amino Acid-Based Synthesis of Trifluoromethylalkene Dipeptide Isosteres by Alcohol-Assisted Nucleophilic Trifluoromethylation and Organozinc-Copper-Mediated S_N2' Alkylation. Kobayashi, K.; Narumi, T.; Oishi, S.; Ohno, H.; Fujii, N.* *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4626–4629.
- Palladium-Catalyzed sp³ C–H Activation of Simple Alkyl Groups: Direct Preparation of Indoline Derivatives from *N*-Alkyl-2-bromoanilines. Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1759–1762.
- Direct Construction of Bicyclic Heterocycles by Palladium-Catalyzed Tandem Cyclization of Propargyl Bromides. Ohno, H.*; Okano, A.; Kosaka, S.; Tsukamoto, K.; Ohata, M.; Ishihara, K.; Maeda, H.; Tanaka, T.; Fujii, N.* *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1171–1174.
- Development of Novel G-Protein-Coupled Receptor 54 Agonists with Resistance to Degradation by Matrix Metalloproteinase. Tomita, K.; Oishi, S.*; Ohno, H.; Peiper, S. C.; Fujii, N.* *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7645–7649.
- Identification of Minimal Sequence for HIV-1 Fusion Inhibitors. Nishikawa, H.; Oishi, S.; Fujita, M.; Watanabe, K.; Tokiwa, R.; Ohno, H.; Kodama, E.; Izumi, K.; Kajiwara, K.; Naitoh, T.; Matsuoka, M.; Otaka, A.; Fujii, N.* *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9184–9187.
- Design of a Novel HIV-1 Fusion Inhibitor That Displays a Minimal Interface for Binding Affinity. Oishi, S.*; Ito, S.; Nishikawa, H.; Watanabe, K.; Tanaka, M.; Ohno, H.; Izumi, K.; Sakagami, Y.; Kodama, E.; Matsuoka, M.; Fujii, N.* *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 388–391.
- Gold-Catalyzed Hydroarylation of Allenes: A Highly Regioselective Carbon-Carbon Bond Formation Producing Six-Membered Rings. Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4821–4824.
- One-Pot Synthesis of Carbazoles by Palladium-Catalyzed *N*-Arylation and Oxidative Coupling. Watanabe, T.; Ueda, S.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.*; Ohno, H.* *Chem. Commun.* **2007**, 4516–4518.
- Direct Synthesis of 2-(Aminomethyl)indoles through Copper(I)-Catalyzed Domino Three-Component Coupling and Cyclization Reactions. Ohno, H.*; Ohta, Y.; Oishi, S.; Fujii, N.* *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2295–2298.
- Facile Synthesis of Fluoroalkenes by Palladium-Catalyzed Reductive Defluorination of Allylic *gem*-Difluorides. Narumi, T.; Tomita, K.; Inokuchi, E.; Kobayashi, K.; Oishi, S.; Ohno, H.; Fujii, N.* *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3465–3468.
- SAR and QSAR Studies on the *N*-Terminally Acylated Pentapeptide Agonists for GPR54. Tomita, K.; Oishi, S.; Cluzeau, J.; Ohno, H.; Navenot, J.-M.; Wang, Z.; Peiper, S. C.; Akamatsu, M.; Fujii, N.* *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3222–3228.

システムバイオロジー

System Biology

教授 岡村 均 准教授 土居 雅夫

講師 Fustin Jean-Michel 助教 山口 賀章

システムバイオロジー分野は、医薬創成情報科学専攻の基幹分野として 2007 年に開設された研究室です。現在の構成員は、岡村教授、土居准教授、Fustin 特定講師、山口助教、研究員 3 名、大学院博士課程 6 名、修士課程 8 名、学部学生 7 名、研究生 1 名、および秘書 1 名の総勢 30 名です。

我々は、体内の時間である生体リズムに関する研究を一貫して行っています。時間は、細胞から、組織、そして個体全体の機能を貫く重要なシグナルです。いまから丁度 20 年前の 1997 年に哺乳類

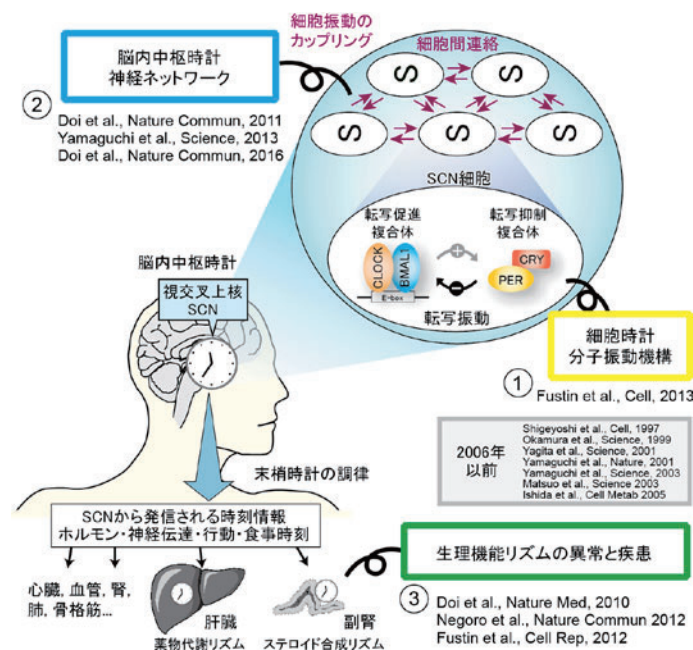


図 1 生体時計システムの階層構造 ①②③

中枢時計である視交叉上核は、ホルモンや神経伝達を介して全身の末梢臓器の時計を調律する。視交叉上核は、2 万個の細胞時計から構成されており、それらが細胞間連絡によって同期することで、集団としてより強固で安定なリズムを生み出している。

実はそれ自体が約 2 万個のヘテロなニューロンで局所回路を形成する神経システムです。我々の研究から、視交叉上核のニューロン群は強固なネットワークを形成し、個々の細胞が互いを同期させることによって強靱かつ環境の変化にも適応可能な振動を生み出すことが分かってきました。特に、ニューロン間のコミュニケーションに関わる G 蛋白質共役型受容体シグナルが時計の周期や、朝型・夜型などの生活パターンを決める重要な要因であること、さらに、時差に対する応答を数理計算を使ってあらわされたことは我々の重要な研究成果だといえます (図 1②)。

さらに最近、我々は、社会生活におけるリズム異常の分子メカニズムを解明するため、昼行性霊長類を用いた研究を開始しました。ヒトではリズム異常は、ストレスや社会行動が密に絡みますが、従来のげっ歯類研究では、個体相互関係が大きく異なるため、その再現は非常に困難でした。ヒトに近い霊長類のリズム研究により、生体リズムシステムの全貌の解明に挑戦したいと思います。

で、時計遺伝子が発見されたことで爆発的に発展しましたが、我々はその中心たる時計遺伝子 *Per* 研究のパイオニアです。それ以来、時計遺伝子とは何か、それがどのようにして 24 時間リズムを刻むのか、そして、その異常がどのような疾病に結びついているのかを探求して参りました。その結果、複数の時計遺伝子が細胞内でフィードバックループを形成すること、さらには、転写・翻訳さらには RNA の化学修飾を介して 24 時間周期の自律振動を生み出すことが分かりました (図 1①)。

驚くことに、このような細胞を基本単位とする振動は、我々のからだを構成する 60 兆個の細胞ほぼすべてに見られます。この細胞振動がバラバラにならないように、統合する機構があり、それが、マスタークロックとしての視床下部にある視交叉上核です。(図 1②③)。

重要なことに、脳内で中枢時計として睡眠や覚醒のリズムを司る視交叉上核も、

以下にシステムバイオロジー分野が医薬創成情報科学専攻においてこの 10 年間に行ってきた研究の代表的な成果を簡単に紹介します。

1. 生体リズム異常による疾病

Doi et al., *Nature Med* 16:67-74, 2010.

慢性的な不眠、効率を重視した昼夜交代勤務や夜型生活が大衆化した現代社会において、生体リズムの異常が人々の健康に及ぼす影響を明らかにすることは重要な医療課題となっています。

生体リズムの異常という、これまでは睡眠障害やそれに伴う精神疾患との関連が主に指摘されてきましたが、我々が進めた時計-疾患プロジェクトの成果から、いまや生体リズムの異常は不眠症のみならず、そこから進んで高血圧症 (*Nature Med* 2010) や関節リウマチ (*J Immunol* 2010)、夜尿症 (*Nature Commun* 2012)、肝代謝障害 (*Cell Rep* 2012) などのより身近な病気の発症にも深く関与することが分かったのです。

特に高血圧症の理解が進んでいます。我々は、副腎に発現するアルドステロン合成酵素が分子時計の変容によって過剰な発現をとること、この酵素の異常が高アルドステロン血症性的高血圧症を引き起こすこと、そしてさらに同様の分子機構がヒトの原発性アルドステロン症にも存在することをヒトの病理検体を用いたトランスレーショナルリサーチによって明らかにしました (*JCEM* 2014; *MCB* 2014; *MCE* 2014)。

このように、我々や世界の研究者らによって、生体リズムの異常は、現代社会にみられる多くの生活習慣病の根底に潜む共通の病因の 1 つとして理解されるようになってきたのです (図 2)。

京都大学広報 HP

http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news_data/h/h1/news6/2009/091214_2.htm

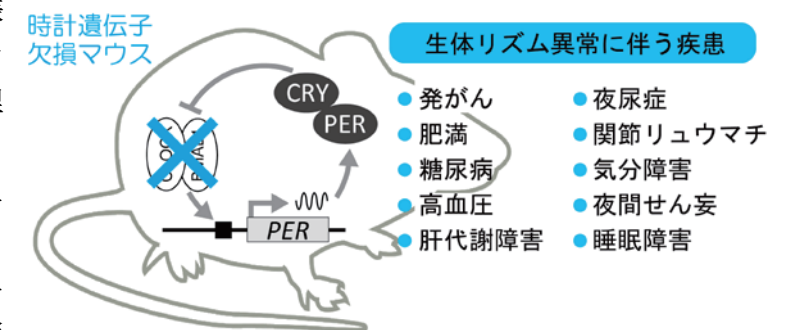


図 2 生体リズム異常と疾病の関係

時計遺伝子欠損マウスを解析することによって、生体リズム異常によって生じる疾病の全体像が明らかとなった。

2. 時差ぼけの機序

Yamaguchi et al., *Science* 342:85-90, 2013.

私たちが自身の体内時計を実感するのは、海外旅行の際に時差ぼけになった時ではないでしょうか。時差ぼけは、私たちに内在する時計があまりに安定であるため、すぐには現地時間にはリセットされないために生じます。しかし、時差ぼけの分子神経機構はほとんどわかっていませんでした。

視交叉上核の約半数の神経細胞はアルギニンバソプレッシン (AVP) とその受容体である V1a と V1b を発現し、AVP 細胞間で神経結合を形成しています。明暗環境を 8 時間早めて時差を起こすと、野生型マウスは約 10 日間で再同調しましたが、V1a と V1b のダブルノックアウトマウスは、瞬時に再同調しました (*Science* 2013) (図 3)。また、視交叉上核における個々の神経細胞の概日振動を計測した結果、V1a と V1b が、外乱のもとでも安定した概日リズムを形成することがわかりまし

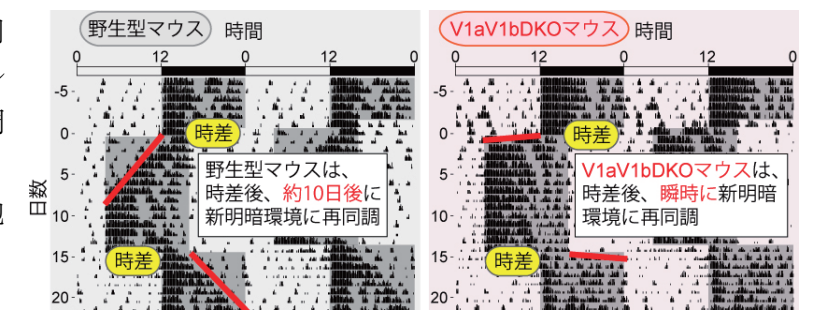


図 3 時差環境下にて V1aV1bDKO マウスは瞬時に再同調する。

た。したがって、V1a と V1b によるリズム頑強性により、時差環境下でもそれまでの概日リズムを維持できるため、時差ぼけになると考えられます。

我々はさらに、V1a と V1b の阻害剤が時差症状を軽減することや、数理モデルの構築により時差を複数回に分割すると時差症状を軽減できることを示しました (*Science* 2013; *Sci Rep* 2017)。本研究は、時差ぼけのみならず、シフトワーカーの病態への創薬に貢献できるものと期待しています。

京都大学広報 HP

http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news_data/h/h1/news6/2013_1/131004_1.htm

3. RNA のメチル化を介した転写後修飾による細胞内時計振動機構の解明

Fustin et al., *Cell* 155:793-806, 2013.

我々は、哺乳類において、化学修飾されたメッセンジャー RNA が概日リズムの周期を決定していたことを明らかにしました。従来、遺伝子情報の発現では、DNA の転写または、蛋白質の化学修飾（リン酸化、アセチル化、メチル化、ユビキチン化など）が重要と考えられてきました。すなわち、RNA は DNA とタンパク質を結ぶ仲介役に過ぎないと思われてきたのです。しかし、化学修飾された RNA が 24 時間という長周期のリズム形成の主役であるという今回の発見で、RNA が遺伝子発現の主役の一つだということが分かったのです。

我々は、RNA のメチル化が体内時計の周期を決めることをメチル化阻害薬 (MeI) 投与実験によって明らかにしました (図 4)。今までまったくその生理機能が明らかでなかった mRNA のアデノシン N6 位のメチル化 (m6A) に注目し、この特異抗体を用いて RNA-Seq 解析を行ったところ、時計遺伝子が高度に m6A 化されていることが判明しました (図 4)。さらに、m6A メチル化酵素の発現をノックダウンさせると、このメチル化が抑制され、その結果リズムが延長し、逆に、過剰発現させると、リズム周期は短縮しました。体内時計が 24 時間という周期を取るのには RNA のメチル化が鍵だったのです。今回の発見はエピトランスクリプトーム (epitranscriptome) の生理的意味を初めて解明した研究で、生体リズム研究を超えて、肥満や発癌のメカニズムの解明に大きな突破口を開くものと期待されます。

京都大学広報 HP

http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news_data/h/h1/news6/2013_1/131108_1.htm

4. 体内時計の中枢を制御する G 蛋白質共役型受容体シグナル

Doi et al., *Nature Commun* 2:327, 2011.

Doi et al., *Nature Commun* 7:10583, 2016.

生体リズムの異常で生じる睡眠障害やその他の病気を根本的に是正するためには、体内時計の中枢に作用する新たな薬を開発する必要があります。我々は、生体リズム調整薬の開発に向けての一步として、体内時計の中枢である視交叉上核に作用する G 蛋白質共役型受容体シグナルに着目した探索研究を実施しました。それにより、これまでに、目覚めの時刻を規定する G 蛋白質シグナル制御因子 RGS16 (*Nature Commun* 2011) ならびに、生体リズムのスピードを調整するオーファン受

容体 Gpr176 を同定することができました (*Nature Commun* 2016) (図 5)。

重要なことに、RGS16 はヒトでも朝型を規定することが我々の研究の後、確認されました。我々は数理モデルを構築し、RGS16 の活性が朝型を規定する神経ネットワークの動作原理を提唱しました (*Nature Commun* 2011)。Gpr176 はこの目覚まし蛋白質 RGS16 の上流に位置する受容体分子です。我々の研究から Gpr176 は Gz という特殊な G 蛋白質を介して夜間の cAMP シグナルを低下させる働きがあることがわかりました (図 5)。

Gpr176 はオーファン受容体ですが、この受容体に対する内因性のリガンドやそれに代わるサロゲイトリガンドを同定することができれば、生体時計の中枢に作用する新たな医薬品の原体を得ることができると期待されず。Gpr176 は中枢時計にのみ強く発現するという重要な性質があります (図 5)。中枢時計機能に特異性をもち、なおかつそれによって末梢臓器の機能への副作用の軽減を目指すアプローチは従来なされてこなかったものであり、中枢の Gpr176-Gz-RGS16 シグナルを標的とした今後の創薬研究が期待されます。

京都大学広報 HP

http://www.kyoto-u.ac.jp/static/ja/news_data/h/h1/news6/2011/110525_2.htm

http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2015/160217_1.html/

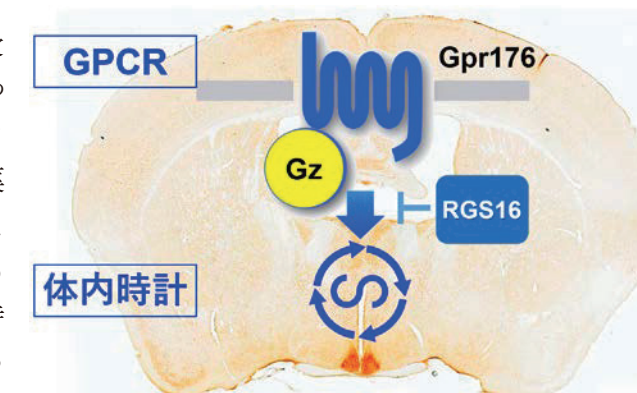


図 5 体内時計の中枢を制御する G 蛋白質共役型受容体シグナル. 背部の写真は Gpr176 抗体で染めたマウス脳切片像. 脳底に位置する一対の神経核が体内時計の中枢として機能する視交叉上核.

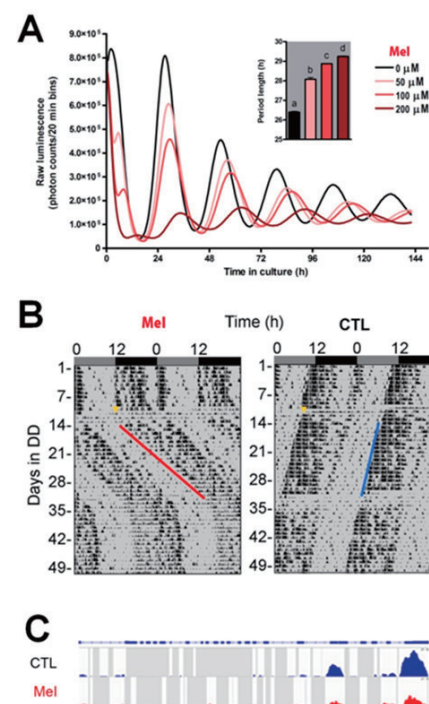


図 4 メチル化阻害薬 (MeI) 投与にて細胞リズムの延長 (A)、脳室内投与にて行動リズム周期の延長 (B) が惹起される。(C) RNA-Seq 解析で、3' 末端近傍の RNA が大量にメチル化され、MeI で阻害される。

システムバイオロジーの軌跡



【最近の主要発表論文】

- 1) Tainaka M, Doi M*, Inoue Y, Murai I, Okamura H*: Circadian PER2 protein oscillations do not persist in cycloheximide-treated mouse embryonic fibroblasts in culture. *Chronobiol. Int. In press.*
- 2) Goto K, Doi M*, Wang T, Kunisue S, Murai I, Okamura H: G-protein-coupled receptor signaling through Gpr176, Gz, and RGS16 tunes time in the center of the circadian clock. *Endocr. J. In press.*
- 3) Oishi Y*, Hayashi S, Isagawa T, Oshima M, Iwama A, Shimba S, Okamura H, Manabe I*. Bmal1 regulates inflammatory responses in macrophages by modulating enhancer RNA transcription. *Sci. Rep. In press.*
- 4) Kori H*, Yamaguchi Y, Okamura H: Accelerating recovery from jet lag: prediction from a multi-oscillator model and its experimental confirmation in model animals. *Sci. Rep.* 7:46702, 2017.
- 5) Dojo K, Yamaguchi Y, Fustin JM, Doi M, Kobayashi M, Okamura H*: Carbachol Induces phase-dependent phase shifts of *Per1* transcription rhythms in cultured suprachiasmatic nucleus slices. *J. Biol. Rhythms* 32:101-108, 2017.
- 6) Doi M*, Murai I, Kunisue S, Setsu G, Uchio N, Tanaka R, Kobayashi S, Shimatani H, Hayashi H, Chao HW, Nakagawa Y, Takahashi Y, Hotta Y, Yasunaga J, Matsuoka M, Hastings MH, Kiyonari H, Okamura H*: Gpr176 is a Gz-linked orphan G-protein-coupled receptor that sets the pace of circadian behaviour. *Nature Commun.* 7:10583, 2016.
- 7) Yamaguchi Y*, Okada K, Mizuno T, Ota T, Yamada H, Doi M, Kobayashi M, Tei H, Shigeyoshi Y, Okamura H*: Real-time recording of circadian *Per1* and *Per2* expression in the suprachiasmatic nucleus of freely moving rats. *J. Biol. Rhythms* 31:108-111, 2016.
- 8) Okamura H*, Doi M, Goto K, Kojima R: Clock genes and salt-sensitive hypertension: a new type of aldosterone-synthesizing enzyme controlled by the circadian clock and angiotensin II. *Hypertens. Res.* 39:681-687, 2016.
- 9) Yarimizu D, Doi M*, Ota T, Okamura H: Stimulus-selective induction of the orphan nuclear receptor NGFIB underlies different influences of angiotensin II and potassium on the human adrenal gland zona glomerulosa-specific 3 β -HSD isoform gene expression in adrenocortical H295R cells. *Endocr. J.* 62:765-776, 2015.
- 10) Konosu-Fukaya S, Nakamura Y, Satoh F, Felizola SJ, Maekawa T, Ono Y, Morimoto R, Ise K, Takeda KI, Katsu K, Fujishima F, Kasajima A, Watanabe M, Arai Y, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE, Doi M, Okamura H, Sasano H*: 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms in human aldosterone-producing adenoma. *Mol. Cell. Endocrinol.* 408:205-212, 2015.
- 11) Okamura H*, Yasuda M, Fustin JM, Doi M: Hypertension caused by disruption of the circadian system: Blood pressure regulation at multiple levels. *Circadian Medicine* 135-142, May 2015, Wiley-Blackwell.
- 12) Doi M*, Satoh F, Maekawa T, Nakamura Y, Fustin JM, Tainaka M, Hotta Y, Takahashi Y, Morimoto R, Takase K, Ito S, Sasano H, Okamura H*: Isoform-specific monoclonal antibodies against 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase family provide markers for subclassification of human primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99:E257-E262, 2014.
- 13) Ota T, Doi M*, Yamazaki F, Yarimizu D, Okada K, Murai I, Hayashi H, Kunisue S, Nakagawa Y, Okamura H: Angiotensin II triggers expression of the adrenal gland zona glomerulosa-specific 3 β -HSD isoenzyme through *de novo* protein synthesis of the orphan nuclear receptors NGFIB and NURR1. *Mol. Cell. Biol.* 34:3880-3894, 2014.
- 14) Yamamura K, Doi M*, Hayashi H, Ota T, Murai I, Hotta Y, Komatsu R, Okamura H*: Immunolocalization of murine type VI 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the adrenal gland, testis, skin, and placenta. *Mol. Cell. Endocrinol.* 382:131-138, 2014.
- 15) Nugrahaningsih DA, Emoto N*, Vignon-Zellweger N, Purnomo E, Yagi K, Nakayama K, Doi M, Okamura H, Hirata KI: Chronic hyperaldosteronism in Cryptochrome-null mice induces high-salt- and blood pressure-independent kidney damage in mice. *Hypertens. Res.* 37:202-209, 2014.
- 16) Suehiro K, Nakamura Y, Xu S, Uda Y, Matsumura T, Yamaguchi Y, Okamura H, Yamashita T, Takei Y*: Ectodomain phosphorylation promotes functional recovery from spinal cord injury. *Sci. Rep.* 4:4972, 2014.
- 17) Azmahani A, Nakamura Y, Felizola SJ, Ozawa Y, Ise K, Inoue T, McNamara KM, Doi M, Okamura H, Zouboulis CC, Aiba S, Sasano H*: Steroidogenic enzymes, their related transcription factors and nuclear receptors in human sebaceous glands under normal and pathological conditions. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 144:268-279, 2014.
- 18) Fustin JM, Doi M, Yamaguchi Y, Hayashi H, Nishimura S, Yoshida M, Isagawa T, Morioka MS, Kakeya H, Manabe I, Okamura H*: RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock. *Cell* 155:793-806, 2013.
- 19) Yamaguchi Y, Suzuki T, Mizoro Y, Kori H, Okada K, Chen Y, Fustin JM, Yamazaki F, Mizuguchi N, Zhang J, Dong X, Tsujimoto G, Okuno Y, Doi M, Okamura H*: Mice genetically deficient in Vasopressin V1a and V1b receptors are resistant to jet lag. *Science* 342:85-90, 2013.
- 20) Negoro H, Kanematsu A, Matsuo M, Okamura H, Tabata Y, Ogawa O*: Development of diurnal micturition pattern in mice after weaning. *J. Urol.* 189:740-746, 2013.
- 21) Fustin JM, Doi M, Yamada H, Komatsu R, Shimba S, Okamura H*: Rhythmic Nucleotide Synthesis in the Liver: Temporal Segregation of Metabolites. *Cell Rep.* 1:341-349, 2012.
- 22) Negoro H, Kanematsu A, Doi M, Suadicani SO, Matsuo M, Imamura M, Okinami T, Nishikawa N, Oura T, Matsui S, Seo K, Tainaka M, Urabe S, Kiyokage E, Todo T, Okamura H*, Tabata Y, Ogawa O*: Involvement of urinary bladder Connexin43 and the circadian clock in coordination of diurnal micturition rhythm. *Nature Commun.* 3:809, 2012.
- 23) Ota T, Fustin JM, Yamada H, Doi M, Okamura H*: Circadian clock signals in the adrenal cortex. *Mol. Cell. Endocrinol.* 349:30-37, 2012.
- 24) Doi M*: Circadian clock-deficient mice as a tool for exploring disease etiology. *Biol. Pharm. Bull.* 35:1385-1391, 2012.
- 25) Imanishi M*, Yamamoto K, Yamada H, Hirose Y, Okamura H, Futaki S: Construction of a rhythm transfer system that mimics the cellular clock. *ACS. Chem. Biol.* 7:1817-1821, 2012.
- 26) Doi M, Ishida A, Miyake A, Sato M, Komatsu R, Yamazaki F, Kimura I, Tsuchiya S, Kori H, Seo K, Yamaguchi Y, Matsuo M, Fustin JM, Tanaka R, Santo Y, Yamada H, Takahashi Y, Araki M, Nakao K, Aizawa S, Kobayashi M, Obrietan K, Tsujimoto G, Okamura H*: Circadian regulation of intracellular G-protein signalling mediates intercellular synchrony and rhythmicity in the suprachiasmatic nucleus. *Nature Commun.* 2:327, 2011.
- 27) Imanishi M*, Nakamura A, Doi M, Futaki S, Okamura H*: Control of circadian phase by an artificial zinc finger transcription regulator. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 50:9396-9399, 2011.
- 28) Sato M, Mizoro Y, Atobe Y, Fujimoto Y, Yamaguchi Y, Fustin JM, Doi M, Okamura H*: Transportin 1 in the mouse brain: appearance in regions of neurogenesis, cerebrospinal fluid production/sensing, and circadian clock. *J. Comp. Neurol.* 519:1770-1780, 2011.
- 29) Tanaka R, Tainaka M, Ota T, Mizuguchi N, Kato H, Urabe S, Chen Y, Fustin JM, Yamaguchi Y, Doi M, Hamada S, Okamura H*: Accurate determination of S-phase fraction in proliferative cells by dual fluorescence and peroxidase immunohistochemistry with 5-bromo-2'-deoxyuridine (BrdU) and Ki67 antibodies. *J. Histochem. Cytochem.* 59:791-798, 2011.
- 30) Okamura H*, Doi M, Yamaguchi Y, Fustin JM: Hypertension due to loss of clock: novel insight from the molecular analysis of *Cry1/Cry2*-deleted mice. *Curr. Hypertens. Rep.* 13:103-108, 2011.
- 31) Doi M, Takahashi Y, Komatsu R, Yamazaki F, Yamada H, Haraguchi S, Emoto N, Okuno Y, Tsujimoto G, Kanematsu A, Ogawa O, Todo T, Tsutsui K, van der Horst GTJ, Okamura H*: Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient *Cry*-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nature Medicine* 16:67-74, 2010.
- 32) Hashiramoto A, Yamane T, Tsumiyama K, Yoshidam K, Komai K., Yamada H, Yamazaki F, Doi M, Okamura H, Shiozawa S*: Mammalian clock gene *Cryptochrome* regulates arthritis via proinflammatory cytokine TNF- α . *J. Immunol.* 184:1560-1565, 2010.
- 33) Mizoro Y, Yamaguchi Y, Kitazawa R, Yamada H, Matsuo M, Fustin JM, Doi M, Okamura H*: Activation of AMPA receptors in the suprachiasmatic nucleus: Phase-shifts the mouse circadian clock *in vivo* and *in vitro*. *PLoS ONE* 5:e10951, 2010.
- 34) Okamura H*, Doi M, Fustin JM, Yamaguchi Y, Matsuo M: Mammalian circadian clock system: Molecular mechanisms for pharmaceutical and medical sciences. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 62:876-884, 2010.
- 35) Nakamura M, Gao S, Okamura H, Nakahara D*: Intrathecal cocaine delivery enables long-access self-administration with binge-like behavior in mice. *Psychopharmacology (Berl.)* 213:119-129, 2011.
- 36) Kobayashi M, Kikuchi D, Okamura H*: Imaging of ultraweak spontaneous photon emission from human body displaying diurnal rhythm. *PLoS ONE* 4:e6256, 2009.
- 37) Westermark PO, Welsh DK, Okamura H, Herzog H*: Quantification of circadian rhythms in single cells. *PLoS Computational Biol.* 5:e1000580, 2009.
- 38) Tanioka M, Yamada H, Doi M, Bando H, Yamaguchi Y, Nishigori C, Okamura H*: Molecular clocks in mouse skin. *J. Invest. Dermatol.* 129:1225-1231, 2009.
- 39) Nishinaga H, Komatsu R, Doi M, Fustin JM, Yamada H, Okura R, Yamaguchi Y, Matsuo M, Emoto N, Okamura H*: Circadian expression of the Na⁺/H⁺ exchanger NHE3 in the mouse renal medulla. *Biomed. Res.* 30:87-93, 2009.
- 40) Uchio N, Doi M, Matsuo M, Yamazaki F, Mizoro Y, Hondo M, Sakurai T, Okamura H*: Circadian characteristics of mice depleted with GPR7. *Biomed Res.* 30:357-364, 2009.
- 41) Fukatsu Y, Noguchi T, Hosooka T, Ogura T, Kotani K, Abe T, Shibakusa T, Inoue K, Sakai M, Tobimatsu K, Inagaki K, Yoshioka T, Matsuo M, Nakae J, Matsuki Y, Hiramatsu R, Kaku K, Okamura H, Fushiki T, Kasuga M*: Muscle-specific overexpression of heparin-binding epidermal growth factor (EGF)-like growth factor increases peripheral glucose disposal and insulin sensitivity. *Endocrinology* 150:2683-2691, 2009.
- 42) Moriya T, Aida R, Kudo T, Akiyama M, Doi M, Hayasaka N, Nakahata N, Mistlberger R, Okamura H, Shibata S*: The dorsomedial hypothalamic nucleus is not necessary for food-anticipatory circadian rhythms of behavior, temperature or clock gene expression in mice. *Eur. J. Neurosci.* 29:1447-1460, 2009.
- 43) Okamura H*: Brain comes to light. *Nature* 452:294-295, 2008.
- 44) Nishino N, Tamori Y, Tateya S, Kawaguchi T, Shibakusa T, Mizunoya W, Inoue K, Kitazawa R, Kitazawa S, Matsuki Y, Hiramatsu R, Masubuchi S, Omachi A, Kimura K, Saito M, Amo T, Ohta S, Yamaguchi T, Osumi T, Cheng J, Fujimoto T, Nakao H, Nakao K, Aiba A, Okamura H, Fushiki T, Kasuga M*: FSP27 contributes to efficient energy storage in murine white adipocytes by promoting the formation of unilocular lipid droplets. *J. Clin. Invest.* 118:2808-2821, 2008.
- 45) Fukuyama T, Doi M, Matsuo M, Nishinaga H, Miyake S, Okamura H*: Circadian expression of 86- and 84-kDa heat shock proteins in the mouse suprachiasmatic nucleus. *Biomed Res.* 29:93-98, 2008.
- 46) Nishio T, Bando H, Bamba H, Hisa Y, Okamura H: Circadian gene expression in the murine larynx. *Auris Nasus Larynx.* 35:539-544, 2008.
- 47) Bando H, Nishio T, van der Horst GTJ, Masubuchi S, Hisa Y, Okamura H*: Vagal regulation of airway clocks in mice. *J. Neurosci.* 27:4359-4365, 2007.
- 48) Cheng H-YM*, Papp JW, Verlamova O, Dziema H, Russell B, Curfman JP, Nakazawa T, Shimizu K, Okamura H, Impey S, Obrietan K*: MicroRNA modulation of circadian clock period and entrainment. *Neuron* 54:813-829, 2007.

システムケモセラピー(制御分子学)

System Chemotherapy and Molecular Sciences

教授 掛谷 秀昭 准教授 服部 明 助教 西村 慎一

システムケモセラピー(制御分子学)分野は、京都大学大学院薬学研究科医薬創成情報科学専攻の設置時からスタートし、教員・学生らが一丸となって歴史を築きつつあり、以下に研究課題、研究トピックス等を紹介する。

疾患ゲノム解読や病原菌ゲノム解読などが次々に行われつつある現在、膨大なゲノム情報から多くの創薬標的が明らかになりつつある。アカデミアにおいてもこのような生命科学におけるビッグデータを創薬研究に活用するという“アカデミア創薬”の潮流が世界的にも押し寄せている。化学と生命科学(生物学)の学際融合研究領域であるケミカルバイオロジー研究は、アカデミア創薬研究においても創薬シーズの探索・開発、創薬標的の探索・同定、化合物プロファイリングなどの観点から非常に重要な地位を占めている。一方、近年、*in vitro* スクリーニング技術の様々な進歩にも関わらず新薬(低分子)開発は停滞しており、化合物が誘導する表現型を指標とした細胞レベルでの表現型スクリーニング(phenotypic screening)の重要性が再認識されつつある。

このような背景の中、当研究室では、多因子疾患(がん、感染症、心疾患、免疫疾患、神経変性疾患、糖尿病など)を標的としたアカデミア発のオリジナル創薬に向けて、3つの研究グループ体制(ケミカルバイオロジー研究グループ、天然物化学研究グループ、メディシナルケミストリー研究グループ)で教育・研究を展開している。すなわち、“切れ味の鋭い生物活性物質(新薬)は、新しいサイエンスを切り拓く”の理念のもと、主に下記の4つの研究課題を中心に先導的ケミカルバイオロジー研究を世界へ発信している。

1) 創薬リード化合物の開拓を指向した新規生物活性物質の天然物化学(天然物薬学)およびメディシナルケミストリー(創薬化学)研究

幅広い医薬資源(微生物代謝産物、生薬・薬用植物、機能性食品、海洋無脊椎動物、in-house 合成化合物など)を探索源として、多因子疾患の予防・治療薬に関連する特異な活性を有する生物活性小分子を開拓し、創薬リード化合物の開発研究を行う。

2) 多因子疾患に対する次世代化学療法の開発を指向した先導的ケミカルバイオロジー研究

オリジナルなアプローチにより生物活性小分子の標的タンパク質および標的パスウェイなどを探索・同定し、多因子疾患の創薬リード化合物および創薬標的の開拓を行う。

3) 有用物質生産・創製のための遺伝子工学的研究

特異な化学構造・生物活性を有する天然有機化合物の生合成研究を行い、機能性分子プローブおよび二次代謝酵素群を利用して多様性に富んだ化合物群を創製する。

4) ケモインフォマティクス、バイオインフォマティクスを活用したシステムケモセラピー研究

有機化学を基盤とした小分子リガンド-受容体の迅速同定システム(プラットフォーム)の開発研究およびパスウェイ解析等を活用し、システムケモセラピーの基盤研究を行う。

研究室 URL : <http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/sc-molsci/>

【研究トピックス】

1) がん特異的微小環境(低酸素応答シグナル)を標的とした創薬ケミカルバイオロジー研究

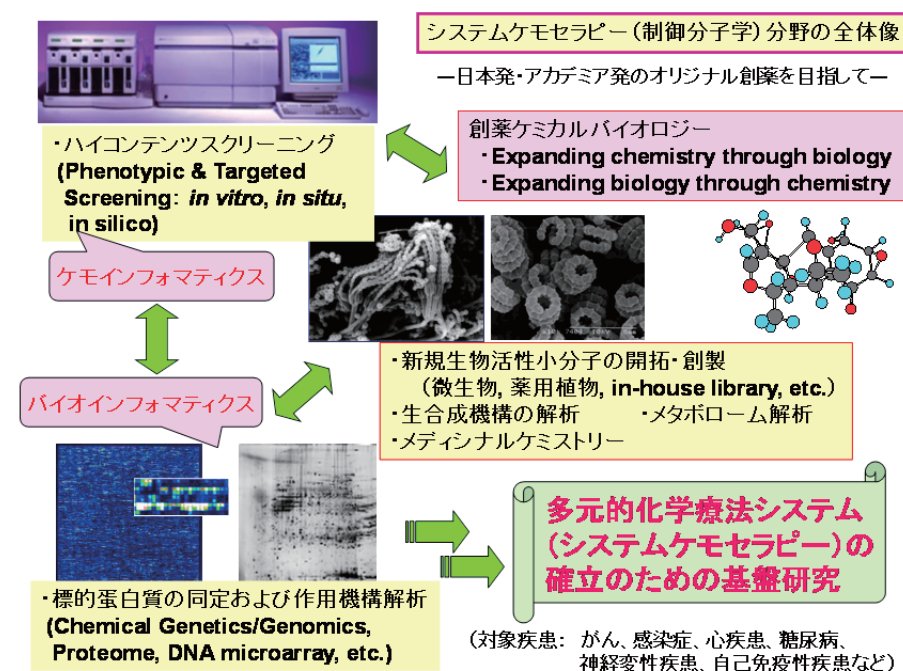
がんは、我が国において1981年に脳卒中を抜いて死因のトップとなって以降、今日まで増加し続けている。なかでも、腎がん、肝がんをはじめとして様々な固形がんに対する分子標的的化学療法は十分とはいえず、治療成績は不良のままである。このような背景のもと、腫瘍組織に特徴的な微小環境における低酸素応答シグナルで中心的な役割を担っているのが低酸素誘導因子 HIFs (hypoxia-inducible factors)であり、HIFsは抗がん剤開発の有望な分子標的である。我々は、HIFs機能を阻害する創薬リード化合物として、環状デプシペプチド verucopeptin 類(放線菌 *Streptomyces* sp. KUSC_A08 が産生) [Org. Lett. (2015); J. Org. Chem. (2014)]や 1-alkylpyrazole-3-carboxamide 類(化合物 1&2) [Bioorg. Med. Chem. (2015)]を見出し、創薬ケミカルバイオロジー研究を展開している。さらには、UCHL1 (ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1)-HIFs 経路および IDH3 (isocitrate dehydrogenase 3)-HIFs 経路を治療標的とした創薬ケミカルバイオロジー研究を展開している(原田浩先生(京大)らとの共同研究)。

2) 生体膜シグナルを標的とした創薬ケミカルバイオロジー研究

近年、国内外において、抗菌剤に対する耐性菌の出現と蔓延が問題となりつつあり、抗生物質の開発の遅れが極めて深刻な問題としてとらえられており、新しい抗生物質の開発推進は喫緊の課題である。このような背景のもと、我々は、エルゴステロール生合成経路に変異を持つ分裂酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) などを利用して、生体膜シグナル制御物質・抗真菌剤などの探索研究を展開し、8-deoxyheronamide C 類(海洋由来の放線菌 *Streptomyces* sp. が産生) [J. Am. Chem. Soc. (2014); Chem. Eur. J. (2016)]や 5aTHQ (5-alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline) 類 [Org. Lett. (2015)] および streptoaminal 類 (*Streptomyces nigrescens* HEK616 と *Tsukamurella pulmonis* TP-B0596 の複合培養) [Angew. Chem. Int. Ed. (2016)]を見出している。2つの異なる微生物の複合培養法は、クリプティック遺伝子を活用した物質生産を可能にし、天然物創薬を促進する可能性を秘めており、今後の発展が期待されている(尾仲宏康先生(東大)らとの共同研究)。

3) 機能性食品素材の医薬品への展開を目指した創薬ケミカルバイオロジー研究

ショウガ科ウコンに含まれるクルクミンは、様々ながんや心疾患などに対して有効性を示すことが明らかになっているが、バイオアベイラビリティ(生物学的利用能)が低いことが主要因で医薬品としての上市には至っていない。我々は、これらの課題の克服に向けて、細粒化高吸収クルクミンの開発・臨床試験やクルクミンの創薬化学研究を展開している [Cir. J. (2011);



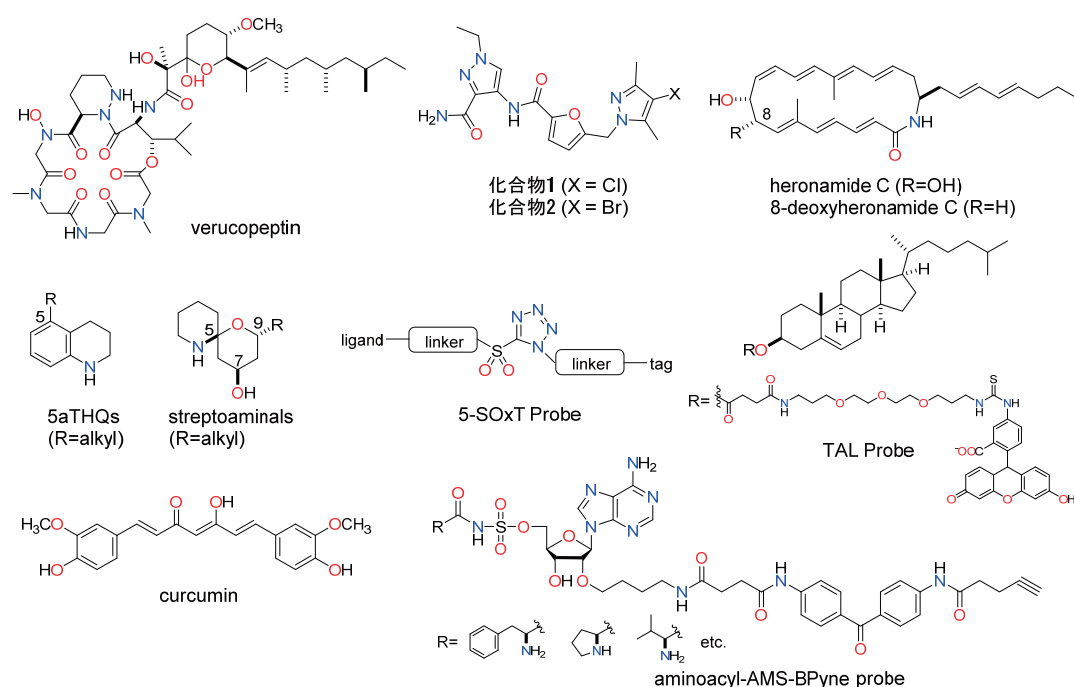
Biol. Pharm. Bull. (2012); *Anti-Aging Med.* (2012); *Int. J. COPD* (2015); *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* (2015)] (長谷川浩二先生 (京都医療センター)、森本達也先生 (静大) らとの共同研究)。一方、クルクミンの生体内代謝に関する基盤研究をもとに、安全性の高いプロドラッグ型クルクミンの開発に成功し、これまでの問題点を克服しつつある[*Biol. Pharm. Bull.* (2017)] (金井雅史先生 (京大)、(株)セラバイオファーマらとの共同研究)。また、クルクミンは抗 CTLA4 抗体との併用で顕著な抗腫瘍効果を示すことなども報告されているので、本プロドラッグ型クルクミンは免疫チェックポイント阻害抗体との併用効果も期待されている。

4) 生物活性小分子—標的タンパク質の迅速同定プラットフォーム開発研究

表現型スクリーニングを用いて見出された生物活性物質の標的タンパク質 (あるいは標的体内物質) をいかに探索・同定するかは、ケミカルジェネティクス・ケミカルゲノミクス研究の成否の鍵を握っている。我々は、5-スルホニルテトラゾール (5-sulfonyl tetrazole; 5-SOxT) 基の反応特性に着目し、生物活性物質の標的分子を迅速に同定するためのシステム (プラットフォーム) を確立することに成功した[*Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2013)]。一方、生体膜における脂質の機能や脂質を標的にする天然有機化合物の作用機序解析を行うための方法として、チオウレアの反応性を利用した TAL (thiourea-modified amphiphilic lipid) Probe 法の開発に成功した[*Sci. Rep.* (2015)]。5-SOxT Probe 法および TAL Probe 法は、さまざまな生物活性物質の標的タンパク質の探索・同定への応用が期待されている[*Nat. Prod. Rep.* (2016)]。

5) 機能性分子プローブを起点としたペプチド性天然有機化合物の多様性創出研究

微生物が産生するペプチド性天然有機化合物は多様な化学構造と生物活性を有し、シクロスポリン (免疫抑制剤) をはじめとして医薬品としても広く利用されており、それら生合成酵素の同定および利用は多様性に富む非天然型化合物の合理的設計・創製を可能にする。そこで、我々は、微生物が産生する有用な生物活性を有するペプチド性天然有機化合物の生合成機構の利活用による非天然型化合物の設計・創製を目的として、ケミカルバイオロジー、情報科学等の学際的視点から、非リボソーム性ペプチド合成酵素 (nonribosomal peptide synthetases (NRPS)) における gatekeeper と



しての adenylation (A) ドメインの化学的ラベル化技術 (aminoacyl-AMS-BPyne Probe の利活用) を駆使して、多様性に富む非天然型化合物の創製研究を展開している[*Methods Mol. Biol.* (2016); *ACS Chem. Biol.* (2015); *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2014)]。

【研究領域キーワード】

ケミカルバイオロジー、天然物化学、メディシナルケミストリー、創薬科学、ケミカルゲノミクス、分子標的薬、化学コミュニケーション

【関連学会・研究会】

日本薬学会、生薬天然物部会、医薬化学部会、日本生薬学会、日本化学会、日本癌学会、がん分子標的治療学会、日本ケミカルバイオロジー学会、日本生化学会、日本分子生物学会、日本有機合成化学協会、日本放線菌学会、日本循環器学会、新規素材探索研究会 他

【OB・OGの活躍】

OB・OGの活躍：卒業生・旧室員の主な勤務先は下記の通りである。
日本新薬、山崎製パン、サントリーホールディングス、パレクセル・インターナショナル、アイコン・ジャパン、キッセイ薬品工業、大日本住友製薬、日本赤十字社、SBIファーマ、大塚製薬、シスメックス、東洋紡、扶桑薬品工業、積水化学、三省製薬、Meiji Seika ファルマ、イオンリテール、小野薬品工業、サンスター、エステー化学、武田薬品工業、ちとせ研究所、博士研究員 (理化学研究所、京都大学、静岡県立大学、プリンストン大学 (米)、UCSD (米))、特定助教 (静岡県立大学、長崎大学)、講師 (近畿大学)、公務員 他



【謝辞】

多くの共同研究者、ならびに文部科学省 (MEXT)、日本学術振興会 (JSPS)、科学技術振興機構 (JST)、日本医療研究開発機構 (AMED) 等に厚く深謝いたします。
引き続き、ご指導・ご鞭撻のほど、何卒、よろしくお願い申し上げます。

【最近の主要発表論文】

- 1) Lu, S., Nishimura, S., Ito, M., Kato, T., Kakeya, H. Precursor-directed *in situ* synthesis of saccharothriolides G and H by the actinomycete *Saccharothrix* sp. A1506. *J. Antibiot.* 70, 718-720, 2017. [The special issue in 2017 featuring Professor Satoshi Omura, a distinguished Novel Prize awardee in Physiology or Medicine 2015]
- 2) Ozawa, H., Imaizumi, A., Sumi, Y., Hashimoto, T., Kanai, M., Makino, Y., Tsuda, T., Takahashi, N., Kakeya, H. Curcumin β -D-glucuronide plays an important role to keep high levels of free-form curcumin in the blood. *Biol. Pharm. Bull.* in press, 2017. (press release)
- 3) 掛谷秀昭. 第3章 創薬ケミカルバイオロジー：自然に学ぶ薬づくり。「くすりをつくる研究者の仕事—薬のタネ探しから私たちに届くまで」(京都大学大学院薬学研究科編), pp63-82, 化学同人, 2017.
- 4) Yeom, C.J., Zeng, L., Goto, Y., Morinobu, A., Shinomiya, K., Kobayashi, M., Itasaka, S., Yoshimura, M., Hur, C.G., Kakeya, H., Hammond, E.M., Hiraoka, M., Harada, H. LY6E: a conductor of malignant tumor growth through modulation of the PTEN/PI3K/Akt/HIF-1 axis. *Oncotarget*, 7, 65837-65848, 2016.
- 5) Sugiyama, R., Nishimura, S., Ozaki, T., Asamizu, S., Onaka, H., Kakeya, H. Discovery and total synthesis of streptoaminals, antimicrobial [5,5]-spirohemiaminals from the combined-culture of *Streptomyces nigrescens* and *Tsukamurella pulmonis*. *Angew. Chem. Int. Ed.* 55, 10278-10282, 2016. (press release)
- 6) Ishikawa, F. Kakeya, H. Affinity purification method for the identification of nonribosomal peptide biosynthetic enzymes using a synthetic probe for adenylation domains. *Methods Mol. Biol.* 1401, 63-76, 2016.
- 7) Kanoh, N., Itoh, S., Fujita, K., Sakanishi, K., Sugiyama, R., Iwabuchi, Y., Nishimura, S., Kakeya, H. Asymmetric total synthesis of heronamides A-C: Stereochemical confirmation and impact of long-range stereochemical communication on the biological activity. *Chem. Eur. J.* 22, 8586-8595, 2016.
- 8) Kakeya, H. Natural products-prompted chemical biology: Phenotypic screening and a new platform for target identification. *Nat. Prod. Rep.* 33, 648-654, 2016.
- 9) Shan Lu, 杉崎俊文, 岸本真治, 西村慎一, 掛谷秀昭. 特集「ケミカルバイオロジーの新展開」: 表現系スクリーニングを基盤とした先導的ケミカルバイオロジー研究. 化学工業, 67, 676-681, 化学工業社, 2016.
- 10) Yoshimura, A., Nishimura, S., Otsuka, S., Hattori, A., Kakeya, H. Structure elucidation of verucopeptin, a HIF-1 inhibitory polyketide-hexapeptide hybrid metabolite from an actinomycete. *Org. Lett.* 17, 5364-5367, 2015. (press release)
- 11) Moriyama, A., Katagiri, N., Nishimura, S., Takahashi, N., Kakeya, H. In vivo linking of membrane lipids and the anion transporter band 3 with thiourea-modified amphiphilic lipid probe. *Sci. Rep.* 5, 17427, 2015.
- 12) Kishimoto, S., Nishimura, S., Hatano, M., Igarashi, M., Kakeya, H. Total synthesis and antimicrobial activity of chlorocatechelin A. *J. Org. Chem.* 80, 6076-6082, 2015.
- 13) Yasuda, Y., Arakawa, T., Nawata, Y., Shimada, S., Oishi, S., Fujii, N., Nishimura, S., Hattori, A., Kakeya, H. Design, synthesis and structure-activity relationships of 1-ethylpyrazole-3-carboxamide as novel HIF-1 inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* 23, 1776-1787, 2015.
- 14) Goto, Y., Zeng, L., Yeom, C.J., Zhu, Y., Morinobu, A., Shinomiya, K., Kobayashi, M., Hirota, K., Itasaka, S., Yoshimura, M., Tanimoto, K., Torii, M., Sowa, T., Menju, T., Sonobe, M., Kakeya, H., Toi, M., Date, H., Hammond, E.M., Hiraoka, M., Harada, H. UCHL1 provides diagnostic and antimetastatic strategies due to its deubiquitinating effect on HIF-1 α . *Nat. Commun.* 6, 6153, 2015. (press release)
- 15) Lu, S., Nishimura, S., Hirai, G., Ito, M., Kawahara, T., Izumikawa, M., Sodeoka, M., Shin-ya, K., Tsuchida, T., Kakeya, H. Saccharothriolides A-C, novel phenyl-substituted 10-membered macrolides from a rare actinomycete *Saccharothrix* sp. *Chem. Commun.* 51, 8074-8077, 2015.
- 16) Ishikawa, F. Miyamoto, K., Konno, S., Kasai, S., Kakeya, H. Accurate detection of adenylation domains in nonribosomal peptide synthetases by an enzyme-linked immunosorbent assay system using active site-directed probes for adenylation domains. *ACS Chem. Biol.* 10, 2816-2826, 2015. (press release)
- 17) Sugiyama, R., Nishimura, S., Ozaki, T., Asamizu, S., Onaka, H., Kakeya, H. 5-Alkyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines, new membrane-interacting lipophilic metabolites, produced by combined culture of *Streptomyces nigrescens* and *Tsukamurella pulmonis*. *Org. Lett.* 17, 1918-1921, 2015.
- 18) Piao, J.H., Tashiro, A., Nishikawa, M., Aoki, Y., Moriyoshi, E., Hattori, A., Kakeya, H. Expression, purification and enzymatic characterization of a recombinant human ubiquitin-specific protease 47. *J. Biochem.* 158, 477-484, 2015.
- 19) Ishikawa, F. Konno, S., Suzuki, T., Dohmae, N., Kakeya, H. Profiling nonribosomal peptide synthetase activities using chemical proteomic probes for adenylation domains. *ACS Chem. Biol.* 10, 1989-1997, 2015.
- 20) Tsunematsu, Y., Nishimura, S., Hattori, A., Oishi, S., Fujii, N., Kakeya, H. Isolation, structure elucidation and total synthesis of tryptopeptins A and B, new TGF- β signaling modulators from *Streptomyces* sp. *Org. Lett.* 17, 258-261, 2015.
- 21) Kishimoto, S., Nishimura, S., Kakeya, H. Total synthesis and structure revision of mirubactin, and its iron binding activity. *Chem. Lett.* 44, 1303-1305, 2015.
- 22) 掛谷秀昭 (監修). Newton Special 「知られざる創薬の世界：夢のくすりを求めて」, Newton (ニュートン), 35, pp40-77, ニュートンプレス社, 2015.
- 23) 掛谷秀昭. 特集「細胞を化学で観察する・操作する」—発展著しい日本のケミカルバイオロジーを俯瞰する— 創薬ケミカルバイオロジー：シード分子開発と分子プロファイリング, 生体の科学, 66, 119-125, 医学書院, 2015.
- 24) Kishimoto, S., Nishimura, S., Hattori, A., Tsujimoto, M., Hatano, M., Igarashi, M., Kakeya, H. Chlorocatechelin A and B from *Streptomyces* sp.: new siderophores containing chlorinated catecholate groups and an acylguanidine structure. *Org. Lett.* 16, 6108-6111, 2014.
- 25) Nishimura, S., Tokukura, M., Ochi, J., Yoshida, M., Kakeya, H. Balance between exocytosis and endocytosis determines the efficacy of sterol-targeting antibiotics. *Chem. Biol.* 21, 1690-1699, 2014. (press release)
- 26) Yoshimura, A., Kishimoto, S., Nishimura, S., Otsuka, S., Sakai, Y., Hattori, A., Kakeya, H. Prediction and determination of the stereochemistry of the 1,3,5-trimethyl substituted alkyl chain in verucopeptin, a microbial metabolite. *J. Org. Chem.* 79, 6858-6867, 2014.
- 27) Sugiyama, R., Nishimura, S., Matsumori, N., Tsunematsu, Y., Hattori, A., Kakeya, H. Structure and biological activity of 8-deoxyheronamide C from a marine-derived *Streptomyces* sp.: heronamides target saturated hydrocarbon chains in lipid membranes. *J. Am. Chem. Soc.* 136, 5209-5212, 2014. (press release)
- 28) Miyamoto, K., Ishikawa, F., Nakamura, S., Hayashi, Y., Nakanishi, I., Kakeya, H. A 7-dimethylallyl tryptophan synthase from a fungal *Neosartorya* sp.: biochemical characterization and structural insight into the regioselective prenylation. *Bioorg. Med. Chem.* 22, 2517-2528, 2014.
- 29) Ishikawa, F. Kakeya, H. Specific enrichment of nonribosomal peptide synthetase module by an affinity probe for adenylation domains. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 24, 865-869, 2014.
- 30) Fustin, JM, Doi, M., Yamaguchi, Y., Hida, H., Nishimura, S., Yoshida, M., Isagawa, T., Morioka, MS, Kakeya, H., Manabe, I., Okamura, H. RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock. *Cell*, 155, 793-806, 2013. (press release)
- 31) Otsuki, S., Nishimura, S., Takabatake, H., Nakajima, K., Takasu, Y., Yagura, T., Sakai, Y., Hattori, A., Kakeya, H. Chemical tagging of a drug target using 5-sulfonyl tetrazole. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 23, 1608-1611, 2013.
- 32) Kishimoto, S., Tsunematsu, Y., Nishimura, S., Hayashi, Y., Hattori, A., Kakeya, H. Tumescenamamide C, an antimicrobial cyclic lipodepsipeptide from *Streptomyces* sp. *Tetrahedron*, 68, 5572-5578, 2012.
- 33) Shimatsu, A., Kakeya, H., Imaizumi, A., Morimoto, T., Kanai, M., Maeda, S. Clinical application of "curcumin", a multi-functional substance. *Anti-Aging Med.* 9, 75-83, 2012.
- 34) 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.
- 35) Takashima, K., Saitoh, A., Hirose, S., Nakai, W., Kondo, Y., Takasu, Y., Kakeya, H., Shin, H.-W., Nakayama, K. GBF1-Arf-COPI-ArfGAP-mediated Golgi-to-ER transport involved in regulation of lipid homeostasis. *Cell Struct. Funct.* 36, 223-235, 2011.
- 36) Sasaki, H., Sunagawa, Y., Takahashi, K., Imaizumi, A., Fukuda, H., Hashimoto, T., Wada, H., Katanasaka, Y., Kakeya, H., Fujita, M., Hasegawa, K., Morimoto, T. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol. Pharm. Bull.* 34, 660-665, 2011.
- 37) Nishimura, S., Arita, Y., Honda, M., Iwamoto, K., Matsuyama, A., Shirai, A., Kawasaki, H., Kakeya, H., Kobayashi, T., Matsunaga, S., Yoshida, M. Marine antifungal theonellamides target 3 β -hydroxysterol to activate Rho1 signaling. *Nat. Chem. Biol.* 6, 519-526, 2010. (press release)
- 38) 掛谷秀昭, 西村慎一. 特集号「日本の天然物化学の展望—生命科学解明の機能分子、新たな創薬分子として—」; 新規有用天然有機化合物の開拓とケミカルバイオロジー研究. 有機合成化学協会誌, 68, 490-500, 2010.
- 39) Kato, N., Suzuki, H., Takagi, H., Asami, Y., Kakeya, H., Uramoto, M., Usui, T., Takahashi, S., Sugimoto, Y., Osada, H. Identification of cytochrome P450s required for fumitremorgen biosynthesis in *Aspergillus fumigatus*. *ChemBioChem.* 10, 920-928, 2009.
- 40) Asami, Y., Kakeya, H., Komi, Y., Kojima, S., Beebe, K., Neckers, L., Nishikawa, K., Osada, H. Azaspiroene, a fungal product, inhibits angiogenesis by blocking raf-1 activation. *Cancer Sci.* 99, 1853-1858, 2008. [Selected as an issue highlight and a cover page.]
- 41) Hayashi, Y., Shoji, M., Ishikawa, H., Yamaguchi, J., Tamura, T., Imai, H., Nishigaya, Y., Takabe, K., Kakeya, H., Osada, H. First asymmetric total synthesis of (+)-cytotrienin A, an ansamycin-type anticancer drug. *Angew. Chem. Int. Ed.* 47, 6657-6660, 2008.
- 42) Kamiyama, H., Kakeya, H., Usui, T., K. Nishikawa, K., Shoji, M., Hayashi, Y., Osada, H. Epoxyquinol B shows antiangiogenic effects in vitro and in vivo by inhibiting VEGFR, and EGFR, FGFR, and PDGFR. *Oncol. Res.* 17, 11-21, 2008.
- 43) 掛谷秀昭, 大石真也, 矢倉徹, 藤井信孝. 創薬研究における化合物ライブラリー. インシリコ創薬科学—ゲノム情報から創薬へ— (藤井信孝, 辻本豪三, 奥野恭史 (編), 京都廣川書店), pp. 46-62, 2008年.
- 44) 掛谷秀昭. 微生物が生産する新規生理活性物質の開拓とケミカルバイオロジー研究. *Jpn. J. Antibiot.* 60, 181-187, 2007.

薬理ゲノミクス・ゲノム創薬科学

Pharmacogenomics · Genomic Drug Discovery Sciences

准教授 平澤 明

2002年に発足したゲノム創薬科学分野は、2007年より新設された医薬創成情報科学専攻に薬理ゲノミクス・ゲノム創薬科学分野として移動し、ゲノム情報に基づく疾患メカニズムの解明と新規医薬品開発を中心とする研究・教育を行ってきた。現在、准教授1名、教務補佐1名と大学院生3名の少人数の研究室ではあるが、当研究室で見出した創薬標的候補遺伝子を中心として国内外の多くの研究室、企業とも精力的に共同研究を進めている。過去10年間の代表的な研究成果について以下に紹介する。

1. 遺伝子発現プロファイルからの新規創薬標的遺伝子の探索

当研究室では、腎炎など多因子疾患に対して、以前から疾患病態解析や薬効評価に用いられてきた疾患動物モデルの膨大な生理、薬理学的データと、マイクロアレイなどの発現プロファイル解析を組み合わせるアプローチにより、病態・治療に関連する遺伝子の抽出、同定することが有効であることを示し、多数の疾患モデル動物の解析を行ってきた。その中でも、抗糸球体基底膜抗血清やThy1.1抗体を投与することにより作製したラット糸球体腎炎モデルにおいて、腎機能、病理組織像をモニターしつつ、腎臓に於ける遺伝子発現プロファイルを解析することで、腎炎病態との相関が極めて高く、アンチセンスDNAや特異的天然物阻害物質の投与により、著明に腎炎の進行を阻止できるカゼインキナーゼ2(CK2)を腎炎治療標的分子として見出した(図1, PNAS 2005)。

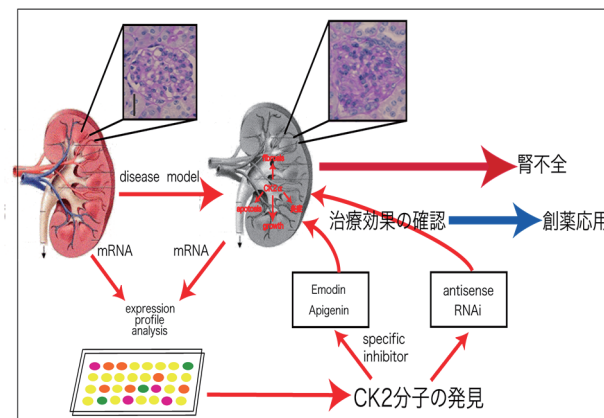


図1. 腎炎治療標的分子CK2の探索

共同研究先企業の検討の結果、高親和性のCK2阻害剤の合成には成功したが、毒性試験時に精巢毒性を示した。siRNAの投与実験によりCK2アイソザイムのなかでもCK2 α を選択的に阻害することで毒性を回避して腎炎に対する薬効が期待できることを明らかにした。そこでCK2 α を選択的に阻害することで分子を特異的に阻害する化合物を見出すために構造生物学、分子設計、化学合成、DDSを専門とする薬学研究科内および、他大学との共同研究を進めることで、医薬品の候補となりうる新規CK2阻害薬を見出した。さらにDDS開発中に見いだされた腎臓内CK2活性を阻害する脂質混合物の*in vivo*での効果を腎炎モデルを用いて詳細に検討し、この脂質混合物の投与により腎炎の進行が著明に阻害されることを明らかにするとともにその薬効メカニズムについて、発現プロファイル解析を用いて明らかにした。

これらの結果から、CK2 α 選択的な阻害薬と、腎臓内でCK2活性を阻害する脂質混合物が副作用の低い新規腎炎治療薬候補となりうることを期待されるとともに、標的遺伝子探索手法の有効性を示すものである。

2. オープン受容体リガンド探索からの創薬研究—脂肪酸受容体を中心として

【脂肪酸受容体GPR120の発見】

ゲノム創薬分野としての研究開始時より、ゲノム解析の結果見出された複数のオープン受容体について、リガンド探索研究を行ってきた。受容体下流のシグナルを検出するハイスループットスクリーニング系と、独自に確立した蛍光標識受容体の細胞内局在変化検出系を用いたハイコンテントスクリーニング系の2つの系を組み合わせ用いた。その結果、ロドプシン型Gタンパク質共役型受容体の一つであるGPR120が、長鎖不飽和脂肪酸をリガンドとすることを発見し、さらに腸内分泌細胞に局在しGLP-1などのペプチドホルモンの分泌に関わることを明らかにした。(Nat Med 2005) 現在では、GPR120は細胞膜型の脂肪酸受容体として広く認められFFAR4(Free fatty acid receptor 4)とも呼ばれており、GPR40(FFAR1), GPR41(FFAR3), GPR43(FFAR2), GPR84などを含む脂肪酸受容体ファミリーを形成していることが明らかになっている。

【GPR120特異的化合物の探索】

脂肪酸受容体の中でも、中長鎖脂肪酸をリガンドとするGPR40、GPR120は、共にリガンドと受容体間の親和性が μ Mオーダーとペプチドをリガンドとする受容体の多くがnMオーダーであることと比して高くないこと、適当な放射標識リガンドが無いことから、脂肪酸受容体としての確定的な証拠であるリガンドとの直接相互作用の解析は困難であった。我々は、脂肪酸受容体を可溶化し、磁気ビーズ上に抗体を用いて固定、さらに蛍光標識脂肪酸プローブとビーズ間の相互作用をフローサイトメトリーにより検出する結合実験系を確立し、GPR40とGPR120のリガンドとの相互作用を検出した。さらに、特異的化合物のスクリーニングを名古屋市立大学グループの合成した化合物群について行うとともに、新潟薬科大学のグループとはGPR120の立体構造モデルの構築と化合物のドッキングシミュレーションについての共同研究を行った。その結果、GPR120に選択性を有するNCG21を含む一連の新規化合物の合成に成功した(図2)。さらに、徳島文理大学のグループとは天然物由来の化合物群のスクリーニングで共同研究を行い、GPR120に対する選択的な部分アゴニストとして、grifolic acidを見出した。これらの受容体選択的化合物は、以後の生理学的機能の解明に有益なツールとなるとともに、より特異性の高い化合物を探索するための基盤となっている。

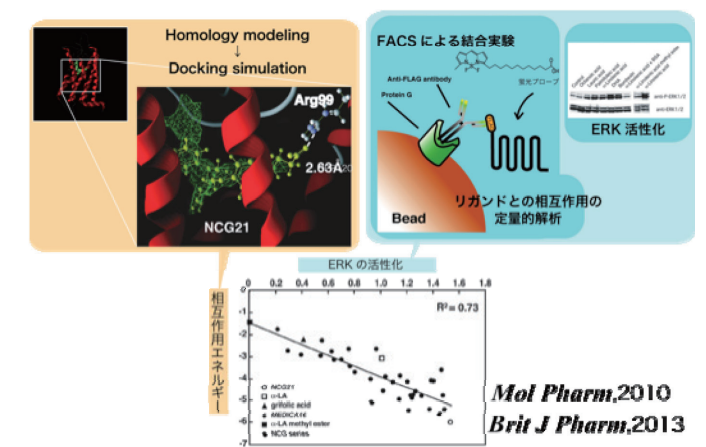


図2. GPR120特異的リガンドの探索研究

【ヒトSNPs解析と遺伝子改変動物によるGPR120の肥満との関連の解明】

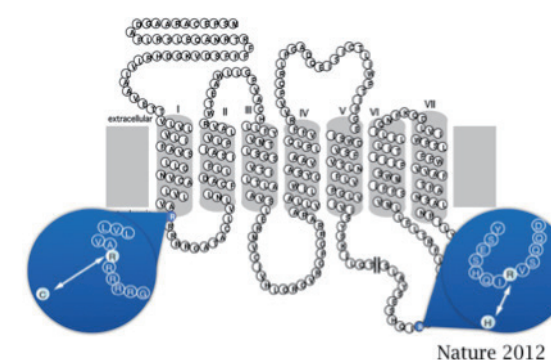


図3. ヒトGPR120SNPs

GPR120の生理機能を解明するため、GPR120遺伝子欠損(GPR120 KO)マウスを作成し、前述のマイクロアレイ解析、更には各種生理学的生化学的解析を行った。高脂肪食負荷時にGPR120 KOマウスにおいて体重の増加、糖代謝の悪化、脂肪肝など、メタボリックシンドローム様の症状を呈することを見出した。この体

重の増加は脂肪組織の重量増加によるものであった。さらに、GPR120 KO マウスにおいては、基礎代謝の減少が認められたことから、これが体重の変化に寄与するメカニズムの一つである可能性が示唆された。

一方、フランスを中心とする欧州のグループとの共同研究の結果、ヒトで見出された SNPs が、肥満と関与すること、この多型によるアミノ酸の変異(p.Arg270His)により GPR120 下流のシグナル伝達機能が失われることを明らかにした(図 3)。以上の結果は、ヒトとマウスに共通して GPR120 が肥満を抑制する方向へ働いていることを示唆しており、この分子の代謝制御における重要性を示すものであった。

【GPR120 の生理機能の解明と創薬応用】

これまでの GPR120 の研究の概要を図 4 にまとめた。GPR120 が発現し、生理機能を果たす部位としては、腸管、脂肪組織、マクロファージなどが明らかになっており、引き続き国内外の研究グループと共同でより広い範囲の詳細な生理機能解析を行っている。また、GPR120 に作用する生体内の脂肪酸および、そのシグナル伝達系に関する詳細な解析もメキシコのグループと共同で進めている。さらに、数理モデルを用いた肥満発症の詳細なメカニズム解明も行っている。

脂肪酸受容体ファミリーは、代謝制御に重要な役割を果たす分子としてますます注目を集めており、これまでの研究成果が肥満、糖尿病を含む代謝疾患に対する医薬品あるいは機能性食品の開発へ活かされることを期待している。

【最近の主要発表論文】 (過去 10 年間に発表した原著論文から 50 報を抜粋)

- 1) Long chain free fatty acid receptor GPR120 mediates oil-induced GIP secretion through CCK in male mice. A. Sankoda, N. Harada, K. Iwasaki, S. Yamane, Y. Murata, K. Shibue, Y. Thewjitcharoen, K. Suzuki, T. Harada, Y. Kanemaru, S. Shimazu-Kuwahara, A. Hirasawa, and N. Inagaki. *Endocrinology*, 158 (5): 1172-1180, 2017.
- 2) Fatty acid 16:4(n-3) stimulates a GPR120- induced signaling cascade in splenic macrophages to promote chemotherapy resistance. J. M. Houthuijzen, I. Oosterom, B. D. Hudson, A. Hirasawa, L. G. Daenen, C. M. McLean, S. V. Hansen, M. T. van Jaarsveld, D. S. Peeper, S. Jafari Sadatmand, J. M. Roodhart, C. H. van de Lest, T. Ulven, K. Ishihara, G. Milligan, and E. E. Voest. *FASEB J.*, 31(5):2195-2209, 2017.
- 3) Effects of arachidonic acid on ffa4 receptor: Signaling, phosphorylation and internalization. S. Villegas-Comonfort, Y. Takei, G. Tsujimoto, A. Hirasawa, and J. A Garcia-Sainz. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.*, 117:1-10, 2017.
- 4) Treatment of intermittent hypoxia increases phosphorylated tau in the hippocampus via biological processes common to aging. S. Yagishita, S. Suzuki, K. Yoshikawa, K. Iida, A. Hirata, M. Suzuki, A. Takashima, K. Maruyama, A. Hirasawa, and T. Awaji. *Mol Brain*, 10(1):2, 2017.
- 5) Identification of protein kinase CK2 inhibitors using solvent dipole ordering virtual screening. I. Nakanishi, K. Murata, N. Nagata, M. Kurono, T. Kinoshita, M. Yasue, T. Miyazaki, Y. Takei, S. Nakamura, A. Sakurai, N. Iwamoto, K. Nishiwaki, T. Nakaniwa, Y. Sekiguchi, A. Hirasawa, G. Tsujimoto, and K. Kitaura. *Eur J Med Chem*, 96:396-404, 2015.
- 6) The oral lipid sensor GPR120 is not indispensable for the orosensory detection of dietary lipids in mice. D. Ancel, A. Bernard, S. Subramaniam, A. Hirasawa, G. Tsujimoto, T. Hashimoto, P. Passilly- Degrace, N. A. Khan, and P. Besnard. *J. Lipid Res.*, 56(2):369-378, 2015.
- 7) Fish Oil Accelerates Diet-Induced Entrainment of the Mouse Peripheral Clock via GPR120. A. Furutani, Y. Ikeda, M. Itokawa, H. Nagahama, T. Ohtsu, N. Furutani, M. Kamagata, Z. H. Yang, A. Hirasawa, Y. Tahara, and S. Shibata. *PLoS ONE*, 10(7):e0132472, 2015.

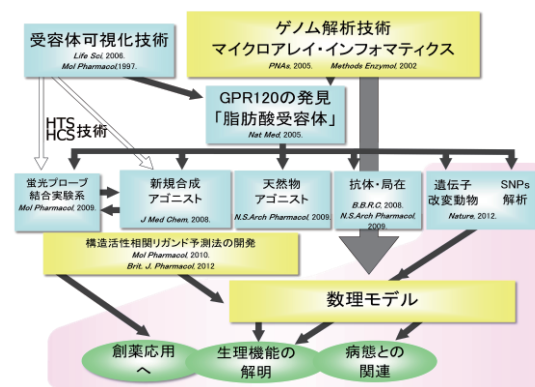


図 4. GPR120 機能解析研究

- 8) Effects of a Tricaprylin Emulsion on Anti-glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis in Rats: In Vivo and in Silico Studies. N. Liu, J. Shi, Y. Xiao, M. Yasue, Y. Takei, H. Sanefuji, G. Tsujimoto, and A. Hirasawa. *Biol. Pharm. Bull.*, 38(8):1175-1184, 2015.
- 9) The Effects of a Selective CK2 Inhibitor on Anti-glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis in Rats. J. Shi, N. Liu, Y. Xiao, Y. Takei, M. Yasue, Y. Suzuki, Z. Hou, H. Ohno, M. Yamada, N. Fuchi, K. Oshida, Y. Miyamoto, G. Tsujimoto, and A. Hirasawa. *Biol. Pharm. Bull.*, 38(9):1345-1351, 2015.
- 10) Free fatty acid receptor GPR120 is highly expressed in enteroendocrine K-cells of the upper small intestine and has a critical role in GIP secretion after fat ingestion. K. Iwasaki, N. Harada, K. Sasaki, S. Yamane, K. Iida, K. Suzuki, A. Hamasaki, D. Nasteska, K. Shibue, E. Joo, T. Harada, T. Hashimoto, Y. Asakawa, A. Hirasawa, and N. Inagaki. *Endocrinology*, 156(3):837-46, 2014.
- 11) Free fatty acids and protein kinase C activation induce GPR120 (free fatty acid receptor 4) phosphorylation. O. B. Sanchez-Reyes, M. T. Romero-Avila, J. A. Castillo-Badillo, Y. Takei, A. Hirasawa, G. Tsujimoto, R. Villalobos-Molina, and J. A. Garcia-Sainz. *Eur. J. Pharmacol.*, 723:368-374, 2014.
- 12) Diversity-oriented synthesis of pyrazolo[4,3-b]indoles by gold-catalysed three-component annulation: application to the development of a new class of CK2 inhibitors. Z. Hou, S. Oishi, Y. Suzuki, T. Kure, I. Nakanishi, A. Hirasawa, G. Tsujimoto, H. Ohno, and N. Fujii. *Org. Biomol. Chem.*, 11(20):3288-3296, May 2013.
- 13) FFA1-selective agonistic activity based on docking simulation using FFA1 and GPR120 homology models. M. Takeuchi, A. Hirasawa, T. Hara, I. Kimura, T. Hirano, T. Suzuki, N. Miyata, T. Awaji, M. Ishiguro, and G. Tsujimoto. *Br. J. Pharmacol.*, 168(7):1570-1583, 2013.
- 14) Design and synthesis of a novel class of CK2 inhibitors: application of copper- and gold-catalysed cascade reactions for fused nitrogen heterocycles. Y. Suzuki, S. Oishi, Y. Takei, M. Yasue, R. Misu, S. Naoe, Z. Hou, T. Kure, I. Nakanishi, H. Ohno, A. Hirasawa, G. Tsujimoto, and N. Fujii. *Org. Biomol. Chem.*, 10(25):4907-4915, 2012.
- 15) Short-chain fatty acid receptor GPR41-mediated activation of sympathetic neurons involves synapsin 2b phosphorylation. D. Inoue, I. Kimura, M. Wakabayashi, H. Tsumoto, K. Ozawa, T. Hara, Y. Takei, A. Hirasawa, Y. Ishihama, and G. Tsujimoto. *FEBS Lett.*, 586(10):1547-1554, 2012.
- 16) Structure-based design of novel potent protein kinase CK2 (CK2) inhibitors with phenyl-azole scaffolds. Z. Hou, I. Nakanishi, T. Kinoshita, Y. Takei, M. Yasue, R. Misu, Y. Suzuki, S. Nakamura, T. Kure, H. Ohno, K. Murata, K. Kitaura, A. Hirasawa, G. Tsujimoto, S. Oishi, and N. Fujii. *J. Med. Chem.*, 55(6):2899-2903, 2012.
- 17) Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. A. Ichimura, A. Hirasawa, O. Poulain-Godefroy, A. Bonnefond, T. Hara, L. Yengo, I. Kimura, A. Leloire, N. Liu, K. Iida, H. Choquet, P. Besnard, C. Lecocq, S. Vivequin, K. Ayukawa, M. Takeuchi, K. Ozawa, M. Tauber, C. Maffei, A. Morandi, R. Buzzetti, P. Elliott, A. Pouta, M. R. Jarvelin, A. Korner, W. Kiess, M. Pigeyre, R. Caiazzo, W. Van Hul, L. Van Gaal, F. Horber, B. Balkau, C. Levy-Marchal, K. Rouskas, A. Kouvasi, J. Hebebrand, A. Hinney, A. Scherag, F. Pattou, D. Meyre, T. A. Koshimizu, I. Wolowczuk, G. Tsujimoto, and P. Froguel. *Nature*, 483(7389):350-354, 2012.
- 18) A detailed thermodynamic profile of cyclopentyl and isopropyl derivatives binding to CK2 kinase. T. Kinoshita, Y. Sekiguchi, H. Fukada, T. Nakaniwa, T. Tada, S. Nakamura, K. Kitaura, H. Ohno, Y. Suzuki, A. Hirasawa, I. Nakanishi, and G. Tsujimoto. *Mol. Cell. Biochem.*, 356(1-2):97-105, 2011.
- 19) Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). I. Kimura, D. Inoue, T. Maeda, T. Hara, A. Ichimura, S. Miyauchi, M. Kobayashi, A. Hirasawa, and G. Tsujimoto. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 108(19):8030-8035, 2011.
- 20) MicroRNA-210 regulates cancer cell proliferation through targeting fibroblast growth factor receptor- like 1 (FGFR1). S. Tsuchiya, T. Fujiwara, F. Sato, Y. Shimada, E. Tanaka, Y. Sakai, K. Shimizu, and G. Tsujimoto. *J. Biol. Chem.*, 286(1):420-428, 2011.
- 21) Structure-activity relationships of GPR120 agonists based on a docking simulation. Q. Sun, A. Hirasawa, T. Hara, I. Kimura, T. Adachi, T. Awaji, M. Ishiguro, T. Suzuki, N. Miyata, and G. Tsujimoto. *Mol. Pharmacol.*, 78(5):804-810, 2010.
- 22) Decreased susceptibility to salt-induced hypertension in subtotally nephrectomized mice lacking the vasopressin V1a receptor. R. Oikawa, C. Hosoda, Y. Nasa, T. Daicho, A. Tanoue, G. Tsujimoto, N. Takagi, K. Tanonaka, and S. Takeo. *Cardiovasc. Res.*, 87(1):187-194, 2010.
- 23) The silkworm Green b locus encodes a quercetin 5-O- glucosyltransferase that produces green cocoons with UV-shielding properties. T. Daimon, C. Hirayama, M. Kanai, Y. Ruike, Y. Meng, E. Kosegawa, M. Nakamura, G. Tsujimoto, S. Katsuma, and T. Shimada. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 107(25):11471-11476, 2010.
- 24) MicroRNA-34a inhibits cell proliferation by repressing mitogen-activated protein kinase kinase 1 during megakaryocytic differentiation of K562 cells. A. Ichimura, Y. Ruike, K. Terasawa, K. Shimizu, and G. Tsujimoto. *Mol. Pharmacol.*, 77(6):1016-1024, 2010.
- 25) Neuferricin, a novel extracellular heme-binding protein, promotes neurogenesis. I. Kimura, Y. Nakayama, M. Konishi, T. Kobayashi, M. Mori, M. Ito, A. Hirasawa, G. Tsujimoto, M. Ohta, N. Itoh, and M. Fujimoto. *J. Neurochem.*, 112(5):1156-1167, 2010.
- 26) Inhibition of heat shock protein 90 attenuates adenylate cyclase sensitization after chronic morphine treatment. T. A. Koshimizu, H. Tsuchiya, H. Tsuda, Y. Fujiwara, K. Shibata, A. Hirasawa, G. Tsujimoto, and A. Fujimura. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 392(4):603-607, 2010.
- 27) Genome-wide analysis of aberrant methylation in human breast cancer cells using methyl-DNA immunoprecipitation combined with high-throughput sequencing. Y. Ruike, Y. Imanaka, F. Sato, K. Shimizu, and G. Tsujimoto. *BMC Genomics*, 11:137, 2010.

- 28) Identification of EP4 as a potential target for the treatment of castration-resistant prostate cancer using a novel xenograft model. N. Terada, Y. Shimizu, T. Kamba, T. Inoue, A. Maeno, T. Kobayashi, E. Nakamura, T. Kamoto, T. Kanaji, T. Maruyama, Y. Mikami, Y. Toda, T. Matsuoka, Y. Okuno, G. Tsujimoto, S. Narumiya, and O. Ogawa. *Cancer Res.*, 70(4):1606–1615, 2010.
- 29) Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. M. Doi, Y. Takahashi, R. Komatsu, F. Yamazaki, H. Yamada, S. Haraguchi, N. Emoto, Y. Okuno, G. Tsujimoto, A. Kanematsu, O. Ogawa, T. Todo, K. Tsutsui, G. T. van der Horst, and H. Okamura. *Nat. Med.*, 16(1):67–74, 2010.
- 30) Novel selective ligands for free fatty acid receptors GPR120 and GPR40. T. Hara, A. Hirasawa, Q. Sun, K. Sadakane, C. Itsubo, T. Iga, T. Adachi, T. A. Koshimizu, T. Hashimoto, Y. Asakawa, and G. Tsujimoto. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 380(3):247–255, 2009.
- 31) Structural insight into human CK2alpha in complex with the potent inhibitor ellagic acid. Y. Sekiguchi, T. Nakaniwa, T. Kinoshita, I. Nakanishi, K. Kitaura, A. Hirasawa, G. Tsujimoto, and T. Tada. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19(11):2920–2923, 2009.
- 32) Sustained activation of ERK1/2 by NGF induces microRNA-221 and 222 in PC12 cells. K. Terasawa, A. Ichimura, F. Sato, K. Shimizu, and G. Tsujimoto. *FEBS J.*, 276(12):3269–3276, 2009.
- 33) MicroRNA-338-3p and microRNA-451 contribute to the formation of basolateral polarity in epithelial cells. S. Tsuchiya, M. Oku, Y. Imanaka, R. Kunimoto, Y. Okuno, K. Terasawa, F. Sato, G. Tsujimoto, and K. Shimizu. *Nucleic Acids Res.*, 37(11):3821–3827, 2009.
- 34) Enhanced vascular contractility in alpha1-adrenergic receptor-deficient mice. A. Sanbe, Y. Tanaka, Y. Fujiwara, N. Miyauchi, R. Mizutani, J. Yamauchi, S. Cotecchia, K. Koike, G. Tsujimoto, and A. Tanoue. *Life Sci.*, 84(21-22):713–718, 2009.
- 35) Distribution and regulation of protein expression of the free fatty acid receptor GPR120. S. Miyauchi, A. Hirasawa, T. Iga, N. Liu, C. Itsubo, K. Sadakane, T. Hara, and G. Tsujimoto. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 379(4):427–434, 2009.
- 36) Structure of human protein kinase CK2 alpha 2 with a potent indazole-derivative inhibitor. T. Nakaniwa, T. Kinoshita, Y. Sekiguchi, T. Tada, I. Nakanishi, K. Kitaura, Y. Suzuki, H. Ohno, A. Hirasawa, and G. Tsujimoto. *Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.*, 65(Pt 2):75–79, 2009.
- 37) Flow cytometry-based binding assay for GPR40 (FFAR1; free fatty acid receptor 1). T. Hara, A. Hirasawa, Q. Sun, T. A. Koshimizu, C. Itsubo, K. Sadakane, T. Awaji, and G. Tsujimoto. *Mol. Pharmacol.*, 75(1):85–91, 2009.
- 38) Intra-platform repeatability and inter-platform comparability of microRNA microarray technology. F. Sato, S. Tsuchiya, K. Terasawa, and G. Tsujimoto. *PLoS ONE*, 4(5):e5540, 2009.
- 39) Identification of G protein-coupled receptor 120-selective agonists derived from PPARgamma agonists. T. Suzuki, S. Igari, A. Hirasawa, M. Hata, M. Ishiguro, H. Fujieda, Y. Itoh, T. Hirano, H. Nakagawa, M. Ogura, M. Makishima, G. Tsujimoto, and N. Miyata. *J. Med. Chem.*, 51(23):7640–7644, 2008.
- 40) Effects of vasopressin V1b receptor deficiency on adrenocorticotropin release from anterior pituitary cells in response to oxytocin stimulation. K. Nakamura, Y. Fujiwara, R. Mizutani, A. Sanbe, N. Miyauchi, M. Hiroyama, J. Yamauchi, T. Yamashita, S. Nakamura, T. Mori, G. Tsujimoto, and A. Tanoue. *Endocrinology*, 149(10):4883–4891, 2008.
- 41) Structure-activity relationships of pyrazine-based CK2 inhibitors: synthesis and evaluation of 2,6-disubstituted pyrazines and 4,6-disubstituted pyrimidines. Y. Suzuki, J. Cluzeau, T. Hara, A. Hirasawa, G. Tsujimoto, S. Oishi, H. Ohno, and N. Fujii. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 341(9):554–561, Sep 2008.
- 42) Free fatty acids induce cholecystokinin secretion through GPR120. T. Tanaka, S. Katsuma, T. Adachi, T. A. Koshimizu, A. Hirasawa, and G. Tsujimoto. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 377(4-6):523–527, 2008.
- 43) Cloning and characterization of the rat free fatty acid receptor GPR120: in vivo effect of the natural ligand on GLP-1 secretion and proliferation of pancreatic beta cells. T. Tanaka, T. Yano, T. Adachi, T. A. Koshimizu, A. Hirasawa, and G. Tsujimoto. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 377(4-6):515–522, 2008.
- 44) Coiled-coil tag–probe system for quick labeling of membrane receptors in living cell. Y. Yano, A. Yano, S. Oishi, Y. Sugimoto, G. Tsujimoto, N. Fujii, and K. Matsuzaki. *ACS Chem. Biol.*, 3(6):341–345, 2008.
- 45) Administration of perilla oil coated with Calshell increases glucagon-like peptide secretion. T. Adachi, H. Yanaka, H. Kanai, M. Nozaki, Y. Takahara, M. Tsuda, T. Jonouchi, K. Tsuda, A. Hirasawa, and G. Tsujimoto. *Biol. Pharm. Bull.*, 31(5):1021–1023, 2008.
- 46) Alcohol preference in mice lacking the Avpr1a vasopressin receptor. A. Sanbe, N. Takagi, Y. Fujiwara, J. Yamauchi, T. Endo, R. Mizutani, S. Takeo, G. Tsujimoto, and A. Tanoue. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 294(5):R1482–1490, 2008.
- 47) In silico approach to identify the expression of the undiscovered molecules from microarray public database: identification of odorant receptors expressed in non-olfactory tissues. A. Ichimura, T. Kadowaki, K. Narukawa, K. Togiya, A. Hirasawa, and G. Tsujimoto. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 377(2):159–165, 2008.
- 48) Production and characterization of a monoclonal antibody against GPR40 (FFAR1; free fatty acid receptor 1). A. Hirasawa, C. Itsubo, K. Sadakane, T. Hara, S. Shinagawa, H. Koga, H. Nose, T. A. Koshimizu, and G. Tsujimoto. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 365(1):22–28, Jan 2008.
- 49) Global correlation analysis for micro-RNA and mRNA expression profiles in human cell lines. Y. Ruike, A. Ichimura, S. Tsuchiya, K. Shimizu, R. Kunimoto, Y. Okuno, and G. Tsujimoto. *J. Hum. Genet.*, 53(6):515–523, 2008.
- 50) The regulation of adipogenesis through GPR120. C. Gotoh, Y. H. Hong, T. Iga, D. Hishikawa, Y. Suzuki, S. H. Song, K. C. Choi, T. Adachi, A. Hirasawa, G. Tsujimoto, S. Sasaki, and S. G. Roh. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 354(2):591–597, 2007..

統合ゲノミクス

Integrative Genomics

教授 緒方博之 助教 遠藤 寿
助教 Romain Blanc-Mathieu

統合ゲノミクス分野は、薬学研究科医薬創成情報科学専攻の協力講座です。研究は宇治キャンパスにある化学研究所附属バイオインフォマティクスセンターで行われ、現在の構成員は緒方教授、ブラン＝マチュー助教、遠藤助教、大学院生 8 名、研究員 1 名、秘書 2 名の総勢 14 名です。

統合ゲノミクス分野では、オミクス解析が産み出す大規模生命データから生物の多様性の意味を理解し、生物機能の発現メカニズムを生態系レベル、場合によっては地球規模で解明することを目指し、そこから得られた知見を環境保全・産業・医科学へ応用することまでを念頭に日々研究に励んでいます。近年では、次世代シーケンサーが産する大規模メタゲノムデータに着目し、ウイルスや微生物のゲノム機能、生態系での微生物間相互作用、微生物と環境との相互関係を対象として研究を進めています。

基礎研究に加え、ゲノム情報といった分子レベルのデータと細胞・個体・環境レベルの知見を統合的に解析するためのバイオインフォマティクス技術の開発も進めています。その成果は、ソフトウェアやデータベースとしてゲノムネット (<http://www.genome.jp/>) から配信しています。ゲノムネットで特筆すべきことは、統合ゲノミクス分野教授を務められた金久實先生（現京都大学化学研究所特任教授）が長年にわたり医薬創成情報科学専攻で開発を進め、世界の多くの研究者から利用されている KEGG データベース (<http://www.genome.jp/kegg/>) の配信元となっていることもあげられます。

統合ゲノミクス分野の研究は「ドライ」が中心、つまり計算機を用いた研究が主体です。近年、次世代配列解析技術に代表される生体分子の解析技術が飛躍的に進歩し、これまで立ち入ることができなかった生命系を垣間見ることができるようになってきました。「量は質に転化する」と言われるように、日々蓄積する大規模生命データは、質的にも新しい生物学の問題を見出す絶好の機会を提供しているのです。そして、こうした大規模データの解析には生命情報科学による研究が極めて重要です。研究室では、化学研究所スーパーコンピュータシステムをはじめ最新の研究設備を利用しながら、スタッフと学生の間の日々のディスカッションを重視して研究生活を楽しんでいます。



研究活動以外にも、新歓、納涼会、秋のBBQ、忘年会など各種パーティを行い、近隣研究室との学生間交流も活発です。学生には、与えられた作業をこなすだけでなく、自ら「生命の謎」を見出し考えることが研究の本質的な第一歩であることを伝えています。

【研究トピックス】

1. ウイルスのゲノム解析

様々な病気の病原体として知られるウイルスは、ゲノムも小さく、最適な自己増殖のために、極めて単純化された寄生体とみなされる傾向があります。しかし、ヘルペスウイルスや天然痘ウイルスなど比較的大きなウイルスは、おおよそ 200 個の遺伝子を保持します。さらに近年、その大きさと細胞性微生物に匹敵し、

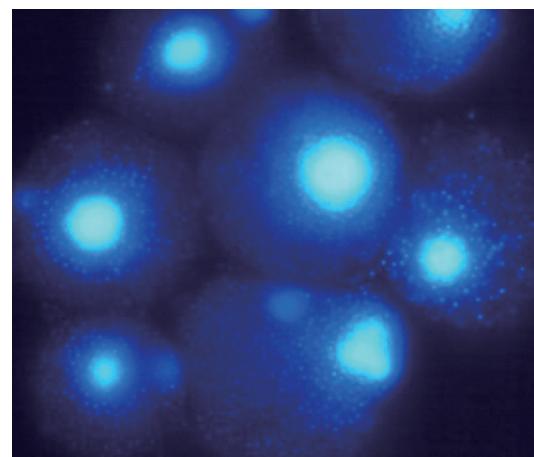


図 1. 巨大ウイルスのウイルス工場

遺伝子を数百~2,500 個以上も保持する巨大なウイルス (図 1) が発見されています。こうした大型なものも含め、ウイルスの世界は極めて多様で、また、様々な感染戦略により宿主の防御システムを逃れ、宿主細胞をウイルス粒子の生産に向けてリプログラミングします。当研究室では、こうした多様なウイルスの遺伝子機能を明らかにし、ウイルスの生態系での役割・進化を理解するために、ウイルスの比較ゲノム解析を行い、解析を支援するためのバイオインフォマティクス技術の開発を進めています (図 2)。

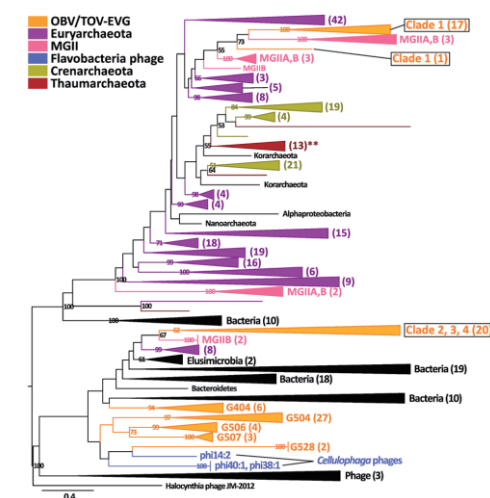


図 2. グループ II 海洋ユーリー古細菌に感染するウイルスゲノムの発見

を理解し、微生物集団の機能、動態、そして進化が、周囲の環境といかに関連しているのかを解明することを目的としています。

現在進めている研究の例として、近畿大学医学部櫻井俊治博士らと共同で、慢性膵炎の治療に利用されている膵消化酵素補充剤が腸内細菌叢にもたらす影響を研究しています (図 3)。

また、海洋プランクトン研究においては、国際プロジェクトであるタラ号海洋探査 (Tara Oceans) に参加し、海洋プランクトンの動態と環境変動の関係を研究しています (図 4)。海洋プロジェクトからは、

2. 微生物群集と環境の相互作用

腸内をはじめ生体内、そして、様々な自然環境で細菌や真核微生物が重要な役割を果たしています。当研究室では、腸内細菌や海洋プランクトン (真核微生物、細菌、ウイルス等) がいかなるコミュニティを形成し、その機能を発現しているかを探っています。種の多様性と遺伝子の多様性を特徴づけ、種間相互作用 (寄生、共生、競合、捕食・被捕食関係) を理解し、微生物集団の機能、動態、そして進化が、周囲の環境といかに関連しているのかを解明することを目的としています。

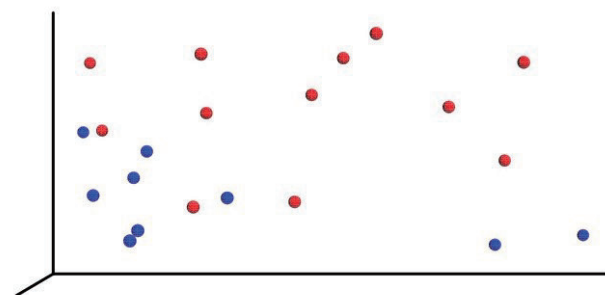


図 3. 膵消化酵素補充剤投与によるマウスの腸内細菌叢 (盲腸、横行結腸、糞) の変動。赤: 投与群、青: コントロール。

新規酵素や薬理活性を示す新規天然物を発見するための基礎研究となると。海洋プランクトン研究では、国際プロジェクト・タラ海洋探査に参加しています。

3. 医科学と環境保全への応用を目指した化学・ゲノム・医薬知識の統合

基礎生命科学と創薬・医療・環境保全への応用を推進するためのウェブリソースであるゲノムネット (<http://www.genome.jp/>) を開発し世界に配信しています (図 5)。ゲノムネットは金久實先生、五斗進先生ら統合

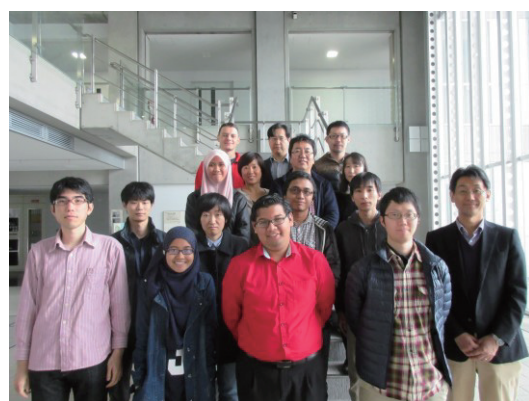
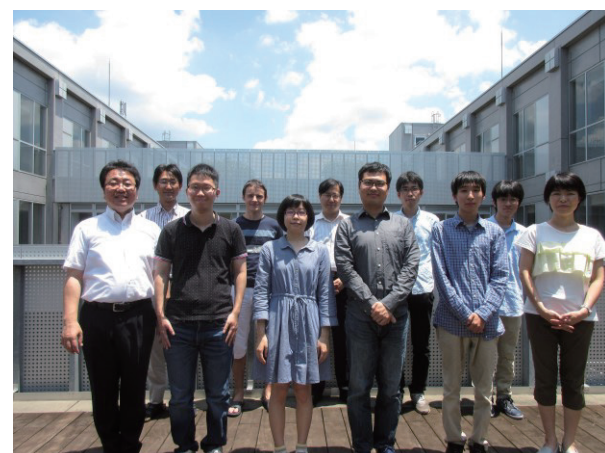
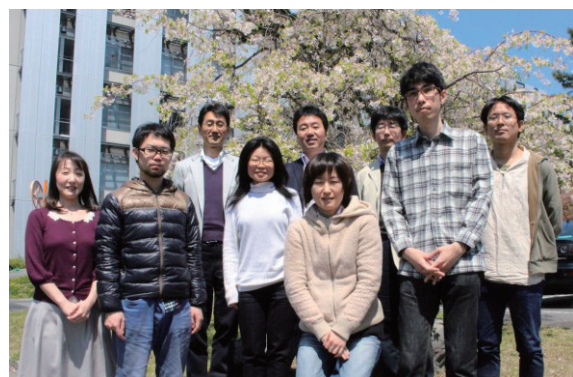


図 4. 海の神秘を探るタラ海洋探査。©G.Bounaud-C.Sardet-Soixanteseize-Tara Expeditions.

ゲノミクス分野の歴任教員を中心に、スタッフ・研究員・学生が協力して開発してきました。ゲノムネットでは、分子情報 (医薬品の化学構造、ゲノム・メタゲノム情報)、医薬知識 (副作用や薬剤のターゲットタンパク質情報)、環境情報を横断的に検索することができます。京都大学で開発されているシステム生物学データベース KEGG をはじめ、世界中の主要なデータベースにある遺伝子・タンパク質・酵素反応・代謝化合物・医薬品・天然物・疾患・副作用など、様々なコンテンツが収録され、最新のバイオインフォマティクス技術による統合的な検索が可能です。近年では、ウイルスゲノム解析ツール ViPTree やウイルスの宿主情報を収集したウイルス-宿主データベースを開発し公開しました。

図 5. ゲノムネット。ゲノムネットは毎日約 3 万のユニーク IP アクセスを誇り、バイオインフォマティクス技術の進展に合わせて現在も開発が進められています。

【近年の研究室風景】



【最近の主要発表論文】

2017 年

- 1) Matsui, T., Yoshikawa, G., Mihara, T., Chatchawankanphanich, O., Kawasaki, T., Nakano, M., Fujie, M., Ogata, H. and Yamada T.; Replications of two closely related groups of jumbo phages show different level of dependence on host-encoded RNA polymerase. **Front. Microbiol.**, doi:10.3389/fmicb.2017.01010 (2017). - in press
- 2) Nishimura, Y., Yoshida, T., Kuronishi, M., Uehara, H., Ogata, H. and Goto, S.; ViPTree: the viral proteomic tree server. **Bioinformatics**, doi:10.1093/bioinformatics/btx157 (2017).
- 3) Shimizu, Y., Ogata, H. and Goto, S.; Discriminating the reaction types of plant type III polyketide synthases. **Bioinformatics**, doi:10.1093/bioinformatics/btx112 (2017).
- 4) Nishimura, Y., Watai, H., Honda, T., Mihara, T., Omac, K., Roux, S., Blanc-Mathieu, R., Yamamoto, K., Hingamp, P., Sako, Y., Sullivan, M.B., Goto, S., Ogata, H. and Yoshida, T.; Environmental viral genomes shed new light on virus-host interactions in the ocean. **mSphere**, 2, e00359-16 (2017).
- 5) Shimizu, Y., Ogata, H. and Goto, S.; Type III polyketide synthases: functional classification and phylogenomics. **ChemBioChem**, 18, 50-65 (2017).
- 6) Okuda, S., Watanabe, Y., Moriya, Y., Kawano, S., Yamamoto, T., Matsumoto, M., Takami, T., Kobayashi, D., Araki, N., Yoshizawa, A. C., Tabata, T., Sugiyama, N., Goto, S. and Ishihama, Y.; jPOSTrepo: an international standard data repository for proteomes. **Nucleic Acids Res.**, 45, D1107-D1111 (2017).

2016 年

- 7) Roux, S., Brum, J.R., Dutilh, B.E., et al.; Ecogenomics and potential biogeochemical impacts of globally abundant ocean viruses. **Nature**, 537, 689-693 (2016).
- 8) Takami, H., Taniguchi, T., Arai, W., Takemoto, K., Moriya, Y., and Goto, S.; An automated system for evaluation of the potential functionome: MAPLE version 2.1.0. **DNA Res.**, 23, 467-475 (2016).
- 9) Kotera, M., and Goto, S.; Metabolic pathway reconstruction strategies for central metabolism and natural product biosynthesis. **Biophysics and Physicobiology**, 13, 195-205 (2016). [J-STAGE]
- 10) Forster, D., Dunthorn, M., Mahe, F., et al.; Benthic protists: the under-charted majority. **FEMS Microbiol. Ecol.**, 92, fiw129, (2016).

- 11) Mihara, T., Nasr-Eldin, M.A., Chatchawankanphanich, O., Bhunchoth, A., Phironrit, N., Kawasaki, T., Nakano, M., Fujie, M., Ogata, H. and Yamada, T.; A *Ralstonia solanacearum* phage phiRP15 is closely related to Viunlikeviruses and encodes 19 tRNA-related sequences. **Virology Reports**, 6, 61-73 (2016).
- 12) Bhunchoth, A., Blanc-Mathieu, R., Mihara, T., Nishimura, Y., Askora, A., Phironrit, N., Leksomboon, C., Chatchawankanphanich, O., Kawasaki, T., Nakano, M., Fujie, M., Ogata, H. and Yamada, Y.; Two Asian jumbo phages, phiRSL2 and phiRSF1, infect *Ralstonia solanacearum* and show common features of phiKZ-related phages. **Virology**, 494, 56-66 (2016).
- 13) Blanc-Mathieu, R. and Ogata, H.; DNA repair genes in the Megavirales pangenome. **Curr. Opin. Microbiol.**, 31, 94-100 (2016).
- 14) Mihara, T., Nishimura, Y., Shimizu, Y., Nishiyama, H., Yoshikawa, G., Uehara, H., Hingamp, P., Goto, S., and Ogata, H.; Linking virus genomes with host taxonomy. **Viruses**, 8, 66, doi:10.3390/v8030066 (2016).
- 15) Moriya, Y., Yamada, T., Okuda, S., Nakagawa, Z., Kotera, M., Tokimatsu, T., Kanehisa, M. and Goto, S.; Identification of enzyme genes using chemical structure alignments of substrate-product pairs. **J. Chem. Inf. Model.**, 56, 510-516 (2016).
- 16) Guidi, L., Chaffron, S., Bittner, L., et al.; Plankton networks driving carbon export in the oligotrophic ocean. **Nature**, doi:10.1038/nature16942. (2016).
- 17) Lescot, M., Hingamp, P., Kojima, et al.; Reverse transcriptase genes are highly abundant and transcriptionally active in marine plankton assemblages. **ISME J.**, 10, 1134-1146, doi:10.1038/ismej.2015.192., (2016).
- 18) Ben Halima, N., Khemakhem, B., Fendri, I., Ogata, H., Baril, P., Pichon, C. and Abdelkafi, S.; Identification of a new oat beta-amylase by functional proteomics. **Biochim. Biophys. Acta**, 10, 1134-1146, doi:10.1016/j.bbapap.2015.10.001., (2016).

2015 年

- 19) Gallot-Lavallee, L., Pagarete, A., Legendre, M., Santini, S., Sandaa, R.-A., Himmelbauer, H., Ogata, H., Bratbak, G., and Claverie, J.-M.; The 474-kilobase-pair complete genome sequence of CeV-01B, a virus infecting *Haptolina* (*Chrysochromulina*) *ericina* (*Prymnesiophyceae*). **Genome Announc.**, 3, e01413-15 (2015).
- 20) Massana, R., Gobet, A., Audic, S., et al.; Marine protist diversity in European coastal waters and sediments as revealed by high-throughput sequencing. **Environ. Microbiol.**, doi:10.1111/1462-2920.12955. (2015).
- 21) Clerissi, C., Desdevises, Y., Romac, S., Audic, S., de Vargas, C., Acinas, S.G., Casotti, R., Poulain, J., Wincker, P., Hingamp, P., Ogata, H. and Grimsley, N.; Deep sequencing of amplified Prasinovirus and host green algal genes from an Indian Ocean transect reveals interacting trophic dependencies and new genotypes. **Environ. Microbiol. Rep.**, doi:10.1111/1758-2229.12345. (2015).
- 22) Ogata H. and Takemura M.; A decade of giant virus genomics: surprising discoveries opening new questions. In "Global Virology I: Identifying and Investigating Viral Diseases" (Shapshak P. et al. eds. Springer New York Heidelberg Dordrecht London), pp. 147-160 (2015).
- 23) Kopf A., Bica M., Kottmann R., et al.; The ocean sampling day consortium. **GigaScience**, 4, 27 (2015).
- 24) Takemura, M., Yokobori, S. and Ogata, H.; Evolution of eukaryotic DNA polymerases via interaction between cells and large DNA viruses. **J. Mol. Evol.**, 81, 24-33 (2015).
- 25) Suzuki, M., Nakabayashi, R., Ogata, Y., Sakurai, N., Tokimatsu, T., Goto, S., Suzuki, M., Jasinski, M., Martinoia, E., Otagaki, S., Matsumoto, S., Saito, K. and Shiratake, K.; Multi omics in grape berry skin revealed specific induction of stilbene synthetic pathway by UV-C irradiation. **Plant Physiol**, 168, 47-59 (2015).
- 26) Pesant, S., Not, F., Picheral, M., Kandels-Lewis, S., Le Bescot, N., Gorsky, G., Iudicone, D., Karsenti, E., Speich, S., Trouble, R., Dimier, C., Searson, S. and Tara Oceans Consortium Coordinators; Open science resources for the discovery and analysis of Tara Oceans data. **Sci. Data**, 2, 150023 (2015).
- 27) Sunagawa, S., Coelho, L.P., Chaffron, S., et al.; Structure and function of the global ocean microbiome. **Science**, 348, 1261359 (2015).
- 28) de Vargas, C., Audic, S., Henry, N., et al.; Eukaryotic plankton diversity in the sunlit ocean. **Science**, 348, 1261605 (2015).
- 29) Lima-Mendez, G., Faust, K., Henry, N., et al.; Determinants of community structure in the global plankton interactome. **Science**, 348, 1262073 (2015).
- 30) Villar, E., Farrant, G.K., Follows, et al.; Environmental characteristics of Agulhas rings affect interocean plankton transport. **Science**, 348, 1261447 (2015)
- 31) Brum J.R., Ignacio-Espinoza J.C., Roux S., Doucier G., Acinas S.G., Alberti A., Chaffron S., Cruaud C., de Vargas C., Gasol J.M., Gorsky G., Gregory A.C., Guidi L., Hingamp P., Iudicone D., Not F., Ogata H., Pesant S., Poulos B.T., Schwenck S.M., Speich S., Dimier C., Kandels-Lewis S., Picheral M., Searson S.; Tara Oceans Coordinators, Bork P., Bowler C., Sunagawa S., Wincker P., Karsenti E., Sullivan M.B.; Patterns and ecological drivers of ocean viral communities. **Science**, 348, 1261498 (2015).
- 32) Johannessen, T.V., Bratbak, G., Larsen, A., Ogata, H., Egge, E.S., Edvardsen, B., Eikrem, W., and Sandaa, R.-A.; Characterisation of four novel viruses reveal huge diversity among viruses infecting Prymnesiales (Haptophyta). **Virology**, 476, 180-188 (2015).
- 33) von Dassow, P., John, U., Ogata, H., Probert, I., Bendif, E.M., Kegel, J.U., Audic, S., Wincker, P., Da Silva, C., Claverie, J.-M., Doney, S., Glover, D.M., Flores, D.M., Herrera, Y., Lescot, M., Garet-Delmas, M.-J., and de Vargas, C.; Life cycle modification in open oceans accounts for genome variability in a cosmopolitan phytoplankton. **ISME J.**, 9, 1365-1377 doi: 10.1038/ismej.2014.221. (2015).

2014 年

- 34) Logares, R., Audic, S., Bass, D., et al.; Patterns of rare and abundant marine microbial eukaryotes. **Curr Biol.**, 24, 813-821 (2014).
- 35) Clerissi, C., Grimsley, N., Subirana, L., Maria, E., Oriol, L., Ogata, H., Moreau, H., and Desdevises, Y.; Prasinovirus distribution in the Northwest Mediterranean Sea is affected by the environment and particularly by phosphate availability. **Virology**, 466-467, 146-157 (2014).
- 36) Kotera, M., Nishimura, Y., Nakagawa, Z., Muto, A., Moriya, Y., Okamoto, S., Kawashima, S., Katayama, T., Tokimatsu, T., Kanehisa, M., and Goto, S.; PIERO ontology for analysis of biochemical transformations: Effective implementation of reaction information in the IUBMB enzyme list. **J. Bioinform. Comput. Biol.** 12, 1442001 (2014).
- 37) Wilson, W.H., Gilg, I.C., Duarte, A., and Ogata, H.; Development of DNA mismatch repair gene, MutS, as a diagnostic marker for detection and phylogenetic analysis of algal Megaviruses. **Virology**, doi: 10.1016/j.virol.2014.07.001. (2014).
- 38) Jin, Z., Kotera, M., and Goto, S.; Virus proteins similar to human proteins as possible disturbance on human pathways. **Syst. Synth. Biol.** 8, 283-295 (2014).
- 39) Kotera, M., Tabei, Y., Yamanishi, Y., Muto, A., Moriya, Y., Tokimatsu, T., and Goto, S.; Metabolome-scale prediction of intermediate compounds in multistep metabolic pathways with a recursive supervised approach. **Bioinformatics** 30, i165-i174 (2014).
- 40) Yamanishi, Y., Kotera, M., Moriya, Y., Sawada, R., Kanehisa, M., and Goto, S.; DINIES: drug-target interaction network inference engine based on supervised analysis. **Nucleic Acids Res.** 42, W39-W45 (2014).
- 41) Mizutani, S., Noro, Y., Kotera, M., and Goto, S.; Pharmacoepidemiological characterization of drug-induced adverse reaction clusters towards understanding of their mechanisms. **Comput. Biol. Chem.** 50, 50-59 (2014).
- 42) Kotera, M., Goto, S., and Kanehisa, M.; Predictive genomic and metabolic analysis for the standardization of enzyme data. **Perspectives in Science** 1, 24-32 (2014).
- 43) Ingale, A. G. and Goto, S.; Prediction of CTL epitope, in silico modeling and functional analysis of cytolethal distending toxin (CDT) protein of *Campylobacter jejuni*. **BMC Res. Notes** 7, 92 (2014).
- 44) Kanehisa, M., Goto, S., Sato, Y., Kawashima, M., Furumichi, M., and Tanabe, M.; Data, information, knowledge and principle: back to metabolism in KEGG. **Nucleic Acids Res.** 42, D199-D205 (2014).

分子設計情報

(京都大学化学研究所附属バイオインフォマティクスセンター
生命知識工学研究領域)

Computational Genomics

教授 馬見塚 拓 助教 Canh Hao Nguyen

生命科学の問題にモチベーションを得て、計算機によりデータから規則やパターンを抽出する「機械学習」あるいは「データマイニング」の手法構築と生命科学データへの適用を研究してきた。近年の典型的なトピックを以下2点簡潔に挙げ、過去10年間の業績リストを示す。

1. 頻出部分グラフマイニングによる低分子化合物の部分グラフ列挙と分類

頻出グラフとは、与えられたグラフデータ（グラフ集合：例えば、化学構造を分子グラフとみなした化合物のライブラリ）で、ミニマムサポート（入力）以上の個数のグラフに出現する（部分）グラフである。頻出グラフの部分グラフは常に頻出グラフであり、頻出グラフは冗長という問題がある。これを防ぐため、Closed 頻出グラフと Maximal 頻出グラフという2つの概念があるが、前者はまだ冗長で、後者は逆に数を減らし過ぎという欠点がある。そこで、

Rank	Frequent mining (Freq)		$\delta = 0$ (Closed)		$\delta = 0.2$ ($\delta 20$)		$\delta = 1$ (Maximal)	
	Support	Graph	Support	Graph	Support	Graph	Support	Graph
1	618		618		618		97	
2	468		468		401		95	
3	456		456		369		92	
4	429		429		354		92	
5	410		410		309		88	
6	401		401		265		87	
7	401		401		242		86	
8	398		398		205		83	
9	369		369		196		83	
10	369		369		196		82	

Closed と Maximal をスムーズにつなぐ δ -closed 頻出グラフという概念を導入し、その効率的なマイニングアルゴリズムを構築した。表は、ベンチマークデータ CPDB への適用結果である。最左列は頻出グラフで冗長であり、左から2番目の列は Closed 頻出グラフでまだ冗長である。一方、最右列は Maximal 頻出グラフで、サポートが小さすぎ、傾向が掴みにくい。右から2番目の列は、 δ -closed 頻出グラフ ($\delta=0.2$) で、冗長過ぎず少なすぎず適度に特徴が把握できる(Takigawa, I. and Mamitsuka, H., 2011)。また、この頻出グラフのマイニング手法を使い、グラフの分類問題で、部分グラフを特徴量として列挙しつつ効率的に回帰ができる方法群を数学的に定義した(Takigawa, I. and Mamitsuka, H., 2017)。

2. 遺伝子発現データと遺伝子ネットワークからの遺伝子クラスタリング

遺伝子の情報は、例えば、細胞内の発現の網羅的データがあり、複数の実験から、遺伝子を行、実験を列にとる行列として得られる。一方、遺伝子間の関係を表す遺伝子ネットワーク（グラフ）も得られ、行も列も遺伝子の対称行列である。前者は遺伝子の動的情報、後者は静的情報で、異なる性質を持つ。両者を使い、どちらかの情報のみよりも遺伝子を高精度にグルーピング

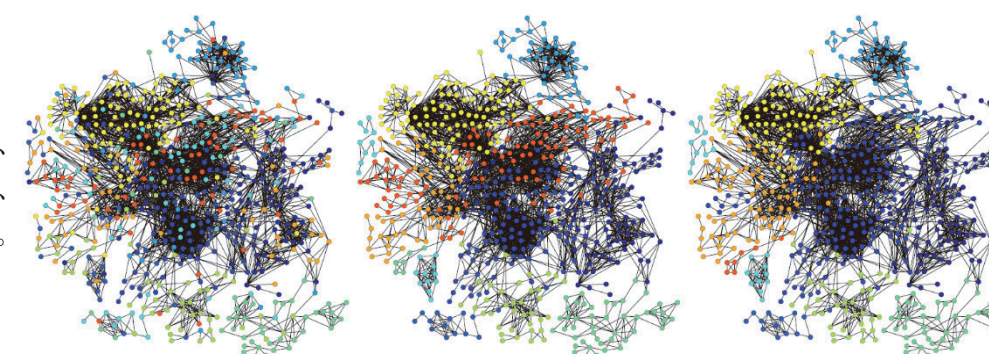


図1: クラスタ結果: 左: 行列のみ, 中: 行列+グラフ, 右: グラフのみ

(クラスタリング) する手法 (単純なデータの重ね合わせではなく、学習の目的関数で統合) を構築した。図 1 は実データへの適用結果 (同じクラスターが同色) であり、行列のみ (左) ではグラフ上ランダムで、一方、グラフのみ (右) ではグラフの連結に忠実で、両者 (中) を使うとバランスが取れる。実際、Gene Ontology により機能毎に遺伝子を塗り分けた図 2 と図 1 中はよく一致し、両方のデータを使う重要性と方法の有効性を示す (Shiga, M., Takigawa, I. and Mamitsuka, H., 2007, 2011)。

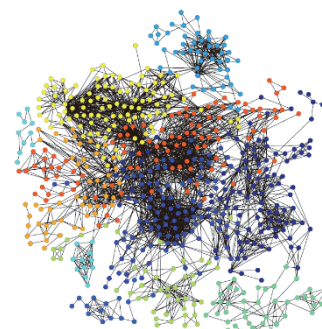


図 2: 真のクラスタ

【最近の主要発表論文】

- 1) Yamada, M., Lian, W., Goyal, A., Chen, J., Wimalawarne, K., Kahn, S., Kaski, S., Mamitsuka H. and Chang, Y., Convex Factorization Machine for Toxicogenomics Prediction. To appear in *Proceedings of the Twenty-third ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining (KDD 2017)* (2017).
- 2) Yotsukura, S., Karasuyama, M., Takigawa, I. and Mamitsuka, H., Exploring Phenotype Patterns of Breast Cancer with Somatic Mutations. To appear in *Briefings in Bioinformatics* (2017).
- 3) Karasuyama, M. and Mamitsuka, H., Adaptive Edge Weighting for Graph-Based Learning Algorithms. *Machine Learning*, **106** (2), 307-335 (2017).
- 4) Takigawa, I. and Mamitsuka, H., Generalized Sparse Learning of Linear Models over the Complete Subgraph Feature Set. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, **39** (3), 617-624 (2017).
- 5) Yotsukura, S., duVerle D., Hancock, T., Natsume-Kitatani, Y. and Mamitsuka, H., Computational Recognition for Long Non-coding RNA (lncRNA): Software and Databases. *Briefings in Bioinformatics*, **18** (1), 9-27 (2017).
- 6) Yotsukura, S., Karasuyama, M., Takigawa, I. and Mamitsuka, H., A Bioinformatics Approach for Understanding Genotype-phenotype Correlation in Breast Cancer. *Big Data Analytics in Genomics*, **Chapter 13**, 397-428 (2016).
- 7) Gao, J., Yamada, M., Kaski, S., Mamitsuka, H. and Zhu, S., A Robust Convex Formulations for Ensemble Clustering. *Proceedings of the 25th International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI 2016)*, 1476-1482 (2016).
- 8) Wicker, N., Nguyen, C. H. and Mamitsuka, H., Some Properties of a Dissimilarity Measure for Labeled Graphs. *Publications Mathématiques de Besançon: Algèbre et Théorie des Nombres*, **Issue 2016**, 85-94 (2016).
- 9) Peng, S., You, R., Wang, H., Zhai, C., Mamitsuka, H. and Zhu, S., DeepMeSH: Deep Semantic Representation for Improving Large-scale MeSH Indexing. *Bioinformatics*, **32** (12) (*Proceedings of the 24th International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB 2016)*), i70-i79 (2016).
- 10) Yuan, Q.-J., Gao, J., Wu, D., Zhang, S., Mamitsuka, H. and Zhu, S., DrugE-Rank: Improving Drug-Target Interaction Prediction of New Candidate Drugs or Targets by Ensemble Learning to Rank. *Bioinformatics*, **32** (12) (*Proceedings of the 24th International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB 2016)*), i18-i27 (2016).
- 11) Natsume-Kitatani, Y. and Mamitsuka, H., Classification of Promoters based on the Combination of Core Promoter Elements Exhibits Different Histone Modification Patterns. *PLoS One*, **11** (3), e0151917 (2016).
- 12) Mohamed, A., Nguyen, C. H. and Mamitsuka, H., NMRPro: An Integrated Web Component for Interactive Processing and Visualization of NMR Spectra. *Bioinformatics*, **32** (13), 2067-2068 (2016).
- 13) Shinkai-Ouchi, F., Koyama, S., Ono, Y., Hata, S., Ojima, K., Shindo, M., duVerle, D., Kitamura, F., Doi, N., Takigawa, I., Mamitsuka, H. and Sorimachi, H., Predictions of Cleavability of Calpain Proteolysis by Quantitative Structure-Activity Relationship Analysis Using Newly Determined Cleavage Sites and Catalytic Efficiencies of an Oligopeptide Array. *Molecular and Cellular Proteomics*, **15**, 1262-1280 (2016).
- 14) Johnston, I., Hancock, T., Mamitsuka, H. and Carvalho, L., Gene-proximity Models for Genome-Wide Association Studies. *Annals of Applied Statistics*, **10** (3), 1217-1244 (2016).
- 15) Nguyen, C. H. and Mamitsuka, H., New Resistance Distances with Global Information on Large Graphs. *Proceedings of the Nineteenth International Conference on Artificial Intelligence and Statistics (AISTATS 2016) (JMLR Workshop and Conference Proceedings)*, **51**, 639-647 (2016).
- 16) Nakamura, A., Takigawa, I., Tosaka, H., Kudo, M. and Mamitsuka, H., Mining Approximate Patterns with Frequent Locally Optimal Occurrences. *Discrete Applied Mathematics*, **200**, 123-152 (2016).
- 17) Mohamed, A., Nguyen, C. H. and Mamitsuka, H., Current Status and Prospects of Computational Resources for Natural Product Dereplication: A Review. *Briefings in Bioinformatics*, **17**(2), 309-321 (2016).
- 18) Xu, Y., Luo, C., Mamitsuka, H. and Zhu, S., MetaMHCpan, A Meta Approach for Pan-specific MHC Peptide Binding Prediction. *Vaccine Design: Methods and Protocols, Volume 2: Vaccines for Veterinary Diseases, Methods in Molecular Biology*, **1404**, 753-760 (2016).
- 19) Zheng, X., Zhu, S., Gao, J. and Mamitsuka, H., Instance-wise Weighted Nonnegative Matrix Factorization for Aggregating Partitions with Locally Reliable Clusters. *Proceedings of the 24th International Joint Conference on Artificial Intelligence (IJCAI 2015)*, 4091-4097 (2015).
- 20) Zhou, J., Shui, Y., Peng, S., Li, X., Mamitsuka, H. and Zhu, S., MeSHSim: An R/Bioconductor Package for Measuring Semantic Similarity over MeSH Headings and MEDLINE Documents. *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, **13** (6), 1542002 (2015).

- 21) Liu, K., Peng, S., Wu, J., Zhai, C., Mamitsuka H. and Zhu S., MeSHLabeler: Improving the Accuracy of Large-scale MeSH indexing by Integrating Diverse Evidence. *Bioinformatics*, **31** (12) (*Proceedings of the 23rd International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB/ECCB 2015)*), i339-i347 (2015).
- 22) Baba, H., Takahara, J. and Mamitsuka, H., In Silico Predictions of Human Skin Permeability using Nonlinear Quantitative Structure-Property Relationship Models. *Pharmaceutical Research*, **32** (7), 2360-2371 (2015).
- 23) Shiga, M. and Mamitsuka, H., Non-negative Matrix Factorization with Auxiliary Information on Overlapping Groups. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, **27** (6), 1615-1628 (2015).
- 24) Wang, B., Chen, X., Mamitsuka, H. and Zhu, S., BMExpert: Mining MEDLINE for Finding Experts in Biomedical Domains Based on Language Model. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, **12** (6), 1286-1294 (2015).
- 25) Yotsukura, S. and Mamitsuka, H., Evaluation of Serum-based Cancer Biomarkers: A Brief Review from a Clinical and Computational Viewpoint. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **93** (2), 103-115 (2015).
- 26) Mohamed, A., Hancock, T., Nguyen, C. H. and Mamitsuka, H., NetPathMiner: R/Bioconductor Package for Network Path Mining through Gene Expression. *Bioinformatics*, **30** (21), 3139-3141 (2014).
- 27) Kayano, M., Shiga, M. and Mamitsuka, H., Detecting Differentially Coexpressed Genes from Labeled Expression Data: A Brief Review. *IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics*, **11** (1), 154-167 (2014).
- 28) Nguyen, C. H., Wicker, N. and Mamitsuka, H., Selecting Graph Cut Solutions via Global Graph Similarity. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, **25** (7), 1407-1412 (2014).
- 29) Ding, H., Takigawa, I., Mamitsuka, H. and Zhu, S., Similarity-based Machine Learning Methods for Predicting Drug-target Interactions: A Brief Review. *Briefings in Bioinformatics*, **15** (5), 737-747 (2014).
- 30) Takahashi, K., Takigawa, I. and Mamitsuka, H., SiBIC: A Web Server for Generating Gene Set Networks Based on Biclusters Obtained by Maximal Frequent Itemset Mining. *PLoS One*, **8**(12), e82890 (2013).
- 31) Karasuyama, M. and Mamitsuka, H., Manifold-based Similarity Adaptation for Label Propagation. *Proceedings of the Twenty-Seventh Annual Conference on Neural Information Processing Systems (NIPS 2013)*, 1547-1555 (2013).
- 32) Karasuyama, M. and Mamitsuka, H., Multiple Graph Label Propagation by Sparse Integration. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, **24** (12), 1999-2012 (2013).
- 33) Zheng, X., Ding, H., Mamitsuka, H. and Zhu, S., Collaborative Matrix Factorization with Multiple Similarities for Predicting Drug-Target Interactions. *Proceedings of the Nineteenth ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining (KDD 2013)*, 1025-1033 (2013).
- 34) Shiga, M. and Mamitsuka, H., Variational Bayes Co-clustering with Auxiliary Information. *Proceedings of the 4th MultiClust Workshop on Multiple Clusterings, Multi-view Data, and Multi-source Knowledge-driven Clustering (MultiClust 2013)*, Article No. 5 (2013).
- 35) Takigawa, I., Tsuda, K. and Mamitsuka, H., An In Silico Model for Interpreting Polypharmacology in Drug-Target Networks. In *Silico Models for Drug Discovery, Methods in Molecular Biology*, **993**, Chapter 5, 67-80 (2013).
- 36) Nakamura, A., Saito, T., Takigawa, I., Kudo, M. and Mamitsuka, H., Fast Algorithms for Finding a Minimum Repetition Representation of Strings and Trees. *Discrete Applied Mathematics*, **161** (10-11), 1556-1575 (2013).
- 37) Gu, J., Feng, W., Zeng, J., Mamitsuka, H. and Zhu, S., Efficient Semi-supervised MEDLINE Document Clustering with MeSH Semantic and Global Content Constraints. *IEEE Transactions on Cybernetics*, **43** (4), 1265-1276 (2013).
- 38) Wicker, N., Nguyen, C. H. and Mamitsuka, H., A New Dissimilarity Measure for Comparing Labeled Graphs. *Linear Algebra and its Applications*, **438** (5), 2331-2338 (2013).
- 39) Yamamoto, T., Nakayama, K., Hirano, H., Tomonaga, T., Ishihama, Y., Yamada, T., Kondo, T., Kodera, Y., Sato, Y., Araki, N., Mamitsuka, H. and Goshima, N., Integrated View of the Human Chromosome X-centric Proteome Project. *Journal of Proteome Research*, **12** (1), 58-61 (2013).
- 40) Takigawa, I. and Mamitsuka, H., Graph Mining: Procedure, Application to Drug Discovery and Recent Advance. *Drug Discovery Today*, **18** (1-2), 50-57 (2013). (Invited Review Paper)
- 41) Hancock, T., Takigawa, I. and Mamitsuka, H., Identifying Pathways of Co-ordinated Gene Expression. *Data Mining for Systems Biology: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, **939**, Chapter 7, 69-85 (2013).
- 42) Mamitsuka, H., DeLisi, C., and Kanehisa, M., *Data Mining for Systems Biology: Methods and Protocols. Methods in Molecular Biology*, **939** (2013). (Edited book)
- 43) Nguyen, C. H. and Mamitsuka, H., Latent Feature Kernels for Link Prediction on Sparse Graphs. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, **23** (11), 1793-1804 (2012).
- 44) Hancock, T. and Mamitsuka, H., Boosted Network Classifiers for Local Feature Selection. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, **23** (11), 1767-1778 (2012).
- 45) Sorimachi, H., Mamitsuka, H. and Ono, Y., Understanding the Substrate Specificity of Conventional Calpains. *Biological Chemistry*, **393** (9), 853-871 (2012). (Invited Review Paper)
- 46) Mamitsuka, H., Mining from Protein-Protein Interactions. *WIREs Data Mining and Knowledge Discovery*, **2** (5), 400-410 (2012). (Invited Review Paper)
- 47) Hancock, T., Wicker, N., Takigawa, I. and Mamitsuka, H., Identifying Neighborhoods of Coordinated Gene Expression and Metabolite Profiles. *PLoS One*, **7** (2), e31345 (2012).
- 48) Zhang, L., Chen, Y., Wong, H.-S., Zhou, S., Mamitsuka, H. and Zhu, S., TEPITOPEpan: Extending TEPITOPE for Peptide Binding Prediction Covering over 700 HLA-DR Molecules. *PLoS One*, **7** (2), e30483 (2012).
- 49) Zhang, L., Udaka, K., Mamitsuka, H. and Zhu, S., Toward More Accurate Pan-Specific MHC-Peptide Binding Prediction: A Review of Current Methods and Tools. *Briefings in Bioinformatics*, **13** (3), 350-364 (2012).

- 50) duVerle, D. and Mamitsuka, H., A Review of Statistical Methods for Prediction of Proteolytic Cleavage. *Briefings in Bioinformatics*, **13** (3), 337-349 (2012).
- 51) Shiga, M. and Mamitsuka, H., Efficient Semi-Supervised Learning on Locally Informative Multiple Graphs. *Pattern Recognition*, **45** (3), 1035-1049 (2012).
- 52) Shiga, M. and Mamitsuka, H., A Variational Bayesian Framework for Clustering with Multiple Graphs. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, **24** (4), 577-590 (2012).
- 53) Natsume-Kitatani, Y., Shiga, M. and Mamitsuka, H., Genome-wide Integration on Transcription Factors, Histone Acetylation and Gene Expression Reveals Genes Co-regulated by Histone Modification Patterns. *PLoS One*, **6** (7), e22281 (2011).
- 54) Nguyen, C. H. and Mamitsuka, H., Discriminative Graph Embedding for Label Propagation. *IEEE Transactions on Neural Networks*, **22** (9), 1395-1405 (2011).
- 55) Nguyen, C. H. and Mamitsuka, H., Kernels for Link Prediction with Latent Feature Models. *Lecture Notes in Computer Science*, **6912** (Proceedings of the European Conference on Machine Learning and Principles and Practice of Knowledge Discovery of Databases (ECML PKDD 2011), Part II), 517-532 (2011).
- 56) Shiga, M. and Mamitsuka, H., Clustering Genes with Expression and Beyond. *WIREs Data Mining and Knowledge Discovery*, **1** (6), 496-511 (2011). (Invited Review Paper)
- 57) duVerle, D., Ono, Y., Sorimachi, H. and Mamitsuka, H., Calpain Cleavage Prediction Using Multiple Kernel Learning. *PLoS One*, **6** (5), e19035 (2011).
- 58) Kayano, M., Takigawa, I., Shiga, M., Tsuda, K. and Mamitsuka, H., ROS-DET: Robust Detector of Switching Mechanisms in Gene Expression. *Nucleic Acids Research*, **39** (11), e74 (2011).
- 59) Takigawa, I., Tsuda, K. and Mamitsuka, H., Mining Significant Substructure Pairs for Interpreting Polypharmacology in Drug-target Network. *PLoS One*, **6** (2), e16999 (2011).
- 60) Mamitsuka, H., Glycoinformatics: Data Mining-based Approaches. *Chimia*, **65** (1/2), 10-13 (2011). (Invited Review Paper)
- 61) Shiga, M., Takigawa, I. and Mamitsuka, H., A Spectral Approach to Clustering Numerical Vectors as Nodes in a Network. *Pattern Recognition*, **44** (2), 236-251 (2011).
- 62) Takigawa, I. and Mamitsuka, H., Efficiently Mining δ -Tolerance Closed Frequent Subgraphs. *Machine Learning*, **82** (2), 95-121 (2011).
- 63) Hu, X., Mamitsuka, H. and Zhu, S., Ensemble Approaches for Improving HLA Class I-peptide Binding Prediction. *Journal of Immunological Methods*, **374** (1/2), 47-52 (2011).
- 64) Hancock, T., Takigawa, I. and Mamitsuka, H., Mining Metabolic Pathways through Gene Expression. *Bioinformatics*, **26** (17), 2128-2135 (2010).
- 65) Hu, X., Zhou, W., Udaka, K., Mamitsuka, H. and Zhu, S., MetaMHC: A Meta Approach to Predict Peptides Binding to MHC Molecules. *Nucleic Acids Research*, **38**, W474-W479 (2010).
- 66) Hancock, T. and Mamitsuka, H., Boosted Optimization for Network Classification. *Proceedings of the Thirteenth International Conference on Artificial Intelligence and Statistics (AISTATS 2010) (JMLR Workshop and Conference Proceedings, 9)*, 305-312 (2010).
- 67) Hancock, T. and Mamitsuka, H., A Markov Classification Model for Metabolic Pathways. *Algorithms for Molecular Biology*, **5**, 10 (2010).
- 68) Nakamura, A., Saito, T., Takigawa, I., Mamitsuka, H. and Kudo, M., Algorithms for Finding a Minimum Repetition Representation of a String. *Lecture Notes in Computer Science*, **6393** (Proceedings of the Seventeenth Symposium on String Processing and Information Retrieval (SPIRE 2010)), 185-190 (2010).
- 69) Shiga, M. and Mamitsuka, H., Variational Bayes Learning over Multiple Graphs. *Proceedings of the IEEE International Workshop on Machine Learning for Signal Processing (MLSP 2010)*, 166-171 (2010).
- 70) Takigawa, I., Hashimoto, K., Shiga, M., Kanehisa, M. and Mamitsuka, H., Mining Patterns from Glycan Structures. *Proceedings of the International Beilstein Symposium on Glyco-Bioinformatics*, 13-24 (2010).
- 71) Li, L., Ching, W.-K., Chan, Y.-M. and Mamitsuka, H., On Network-based Kernel Methods for Protein-Protein Interactions with Applications in Protein Functions Prediction. *Journal of Systems Science and Complexity*, **23** (5), 917-930 (2010).
- 72) Kayano, M., Takigawa, I., Shiga, M., Tsuda, K. and Mamitsuka, H., On the Performance of Methods for Finding a Switching Mechanism in Gene Expression. *Genome Informatics*, **24** (Proceedings of the Tenth Annual Workshop on Bioinformatics and Systems Biology), 69-83 (2010).
- 73) Kayano, M., Takigawa, I., Shiga, M., Tsuda, K. and Mamitsuka, H., Efficiently Finding Genome-wide Three-way Gene Interactions from Transcript- and Genotype-Data. *Bioinformatics*, **25** (21), 2735-2743 (2009).
- 74) Zhu, S., Zeng, J. and Mamitsuka, H., Enhancing MEDLINE Document Clustering by Incorporating MeSH Semantic Similarity. *Bioinformatics*, **25** (15), 1944-1951 (2009).
- 75) Zhu, S., Takigawa, I., Zeng, J. and Mamitsuka, H., Field Independent Probabilistic Model for Clustering Multi-Field Documents. *Information Processing and Management*, **45** (5), 555-570 (2009).
- 76) Hancock, T. and Mamitsuka, H., A Markov Classification Model for Metabolic Pathways. *Lecture Notes in Bioinformatics*, **5724** (Proceedings of the Ninth Workshop on Algorithms in Bioinformatics (WABI 2009)), 121-132 (2009).
- 77) Wan, R., Kiseleva, L., Harada, H., Mamitsuka, H. and Horton, P., HAMSTER: Visualizing Microarray Experiments as a Set of Minimum Spanning Trees. *Source Code for Biology and Medicine*, **4**, 8 (2009).
- 78) Ching, W.-K., Li, L., Chan, Y.-M. and Mamitsuka, H., A Study of Network-based Kernel Methods on Protein-Protein Interaction for Protein Functions Prediction. *Lecture Notes in Operations Research (Proceedings of the Third International Symposium on Optimization and Systems Biology (OSB 2009))* **11**, 25-32 (2009).
- 79) Wan, R., Vo, A. N. and Mamitsuka, H., Efficient Probabilistic Latent Semantic Analysis Through Parallelization. *Lecture Notes in Computer Science*, **5839** (Proceedings of the Fifth Asian Information Retrieval Symposium (AIRS 2009)), 432-443 (2009).
- 80) Hancock, T. and Mamitsuka, H., Active Pathway Identification and Classification with Probabilistic Ensembles. *Genome Informatics*, **22** (Proceedings of the Ninth Annual Workshop on Bioinformatics and Systems Biology), 30-40 (2009).
- 81) duVerle, D., Takigawa, I., Ono, Y., Sorimachi, H. and Mamitsuka, H., CaMPDB: a Resource for Calpain and Modulatory Proteolysis. *Genome Informatics*, **22** (Proceedings of the Ninth Annual Workshop on Bioinformatics and Systems Biology), 202-214 (2009).
- 82) Li, L., Shiga, M., Ching, W.-K. and Mamitsuka, H., Annotating Gene Functions with Integrative Spectral Clustering on Microarray Expressions and Sequences. *Genome Informatics*, **22** (Proceedings of the Ninth Annual Workshop on Bioinformatics and Systems Biology), 95-120 (2009).
- 83) Wan, R. and Mamitsuka, H., Discovering Network Motifs in Protein Interaction Networks. *Biological Data Mining in Protein Interaction Networks*, **Chapter 8**, 117-143 (2009).
- 84) Hashimoto, K., Takigawa, I., Shiga, M., Kanehisa, M. and Mamitsuka, H., Mining Significant Tree Patterns in Carbohydrate Sugar Chains. *Bioinformatics*, **24** (16) (Proceedings of the Seventh European Conference on Computational Biology (ECCB 2008)), i167-i173 (2008).
- 85) Hashimoto, K., Aoki-Kinoshita, K. F., Ueda, N., Kanehisa, M. and Mamitsuka, H., A New Efficient Probabilistic Model for Mining Labeled Ordered Trees Applied to Glycobiology. *ACM Transactions on Knowledge Discovery from Data*, **2** (1), Article No.6 (2008).
- 86) Takigawa, I. and Mamitsuka, H., Probabilistic Path Ranking Based on Adjacent Pairwise Coexpression for Metabolic Transcripts Analysis. *Bioinformatics*, **24** (2), 250-257 (2008).
- 87) Mamitsuka, H., Informatic Innovations in Glycobiology: Relevance to Drug Discovery. *Drug Discovery Today*, **13** (3/4), 118-123 (2008). (Invited Review Paper)
- 88) Hancock, T. and Mamitsuka, H., Semi-Supervised Graph Partitioning with Decision Trees. *Genome Informatics*, **20** (Proceedings of the Eighth Annual Workshop on Bioinformatics and Systems Biology), 102-111 (2008).
- 89) Wan, R., Wheelock, A. and Mamitsuka, H., A Framework for Determining Outlying Microarray Experiments. *Genome Informatics*, **20** (Proceedings of the Eighth Annual Workshop on Bioinformatics and Systems Biology), 64-76 (2008).
- 90) Shiga, M., Takigawa, I. and Mamitsuka, H., A Spectral Clustering Approach to Optimally Combining Numerical Vectors with a Modular Network. *Proceedings of the Thirteenth ACM SIGKDD International Conference On Knowledge Discovery and Data Mining (KDD 2007)*, 647-656 (2007).
- 91) Shiga, M., Takigawa, I. and Mamitsuka, H., Annotating Gene Function by Combining Expression Data with a Modular Gene Network. *Bioinformatics*, **23** (13) (Proceedings of the Fifteenth International Conference on Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB 2007)), i468-i478 (2007).
- 92) Yoneya, T. and Mamitsuka, H., A Hidden Markov Model-based Approach for Identifying Timing Differences in Gene Expression under Different Experiment. *Bioinformatics*, **23** (7), 842-849 (2007).
- 93) Zhu, S., Takigawa, I., Zhang, S. and Mamitsuka, H., A Probabilistic Model for Clustering Text Documents with Multiple Fields. *Lecture Notes in Computer Science*, **4425** (Proceedings of the Twenty-Ninth European Conference on Information Retrieval (ECIR 2007)), 331-342 (2007).
- 94) Kadowaki, T., Wheelock, C. E., Adachi, T., Kudo, T., Okamoto, S., Tanaka, N., Tonomura, K., Tsujimoto, G., Mamitsuka, H., Goto, S. and Kanehisa, M., Identification of Endocrine Disruptor Biodegradation by Integration of Structure-activity Relationship with Pathway Analysis. *Environmental Science & Technology*, **41** (23), 7997-8003 (2007).
- 95) Yoneya, T. and Mamitsuka, H., PURE: A PubMed Article Recommendation System Based on Content-based Filtering. *Genome Informatics*, **18** (Proceedings of the Seventh Annual Workshop on Bioinformatics and Systems Biology), 267-276 (2007).



京都大学大学院薬学研究科 医薬創成情報科学専攻 10周年記念シンポジウム

IT創業を目指した京都大学大学院医薬創成情報科学専攻の開設10周年記念シンポジウムを
新築された医薬系総合研究棟・藤多記念ホールにて開催します。

日時 **2017年7月3日(月)**

開場10時30分 開演11時(終了予定午後5時35分)

場所 **京都大学大学院薬学研究科医薬系総合研究棟
藤多記念ホール**

事前登録制
(300名 先着順)

大学院生・
学部生歓迎

特別講演 日本から世界への科学発信

▶ 医薬創成情報科学専攻の紹介
※ 昼食時(軽食をご用意いたします) およびコーヒーブレイク時には、各研究分野の紹介ブースでのフリースタイルセッションや
医薬系総合研究棟の紹介がございます。

宮野 悟 (東京大学医科研ヒトゲノム解析センター長)
柴崎 正勝 (公益財団法人微生物化学研究会微生物化学研究所所長)
柳沢 正史 (筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構長)
山中 伸弥 (京都大学iPS細胞研究所所長)

主催 医薬創成情報科学専攻10周年記念事業会・京大薬友会

参加申込 京都大学大学院薬学研究科HPより事前登録

参加費 無料

京都大学大学院薬学研究科 医薬創成情報科学専攻 10周年記念シンポジウム

要旨

特別講演 日本から世界への科学発信

スパコンと人工知能でがんの臨床シークエンス支援を新ステージへ
宮野 悟 (東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター長)

協奏機能型不斉触媒が拓く環境調和型医薬合成
柴崎 正勝 (公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所所長)

睡眠覚醒の謎に挑む
柳沢 正史 (筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構長)

iPS細胞研究の現状と医療応用に向けた取り組み
山中 伸弥 (京都大学iPS細胞研究所所長)



スパコンと人工知能で がんの臨床シーケンス支援を 新ステージへ

東京大学医科学研究所
ヒトゲノム解析センター
宮野 悟

がんを理解するためのゲノムを初めとするデータの増大は、スパコンや人工知能技術を活用した新たな領域を生み出した。ゲノムだけでなく医学・生命科学分野の論文知識の集積も膨大になっている。PubMedには2600万件を超える論文が登録されており、がんをキーワードに検索すると2016年だけで20万報を超える論文がヒットする。化合物の特許情報も1500万件以上ある。全て電子化され、機械学習と自然言語処理技術を使ってコンピュータで読み取れる。その中で、個々人のオミクスデータの臨床翻訳と解釈のために人工知能技術などを統合したIBM Watsonの応用システムがMemorial Sloan-Kettering Cancer Centerなど数十カ所に導入された。2015年7月に東大医科研にもIBM Watson for Genomicsをがんの臨床シーケンス支援研究を目的として導入し、血液腫瘍及び消化器がんを中心にその応用と有効性を検証してきた。IBM Watson for Genomicsは上述のビッグデータをベースにもった学習するデータベースである。がんのゲノムの変異データや

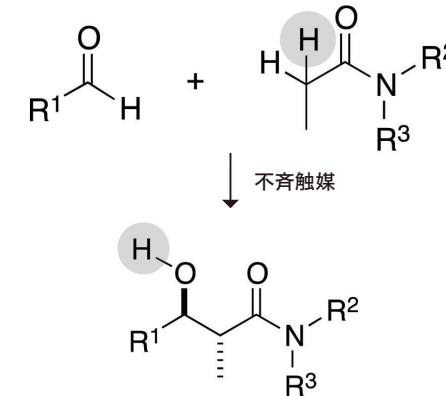
RNAデータをアップロードすると、理由と共にドラパー遺伝子と分子標的薬が十数分で示唆されてくる。また、入力のための変異検出には、ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータSHIROKANEを活用し、ゲノム解析パイプラインGenomon (<https://github.com/Genomon-Project>)を開発し利用してきた。これは、血液腫瘍をはじめとしてがんゲノム研究で実績のあるデータ解析パイプラインで、WGS解析、WES解析、RNA-seq解析、SV解析などが可視化も含めスムーズにできるようになっている。また、データマネージメントシステム、生体認証によるセキュリティ管理、網羅的多地点カメラによる安全・データ事故管理などのシステムを構築してきた。そして、現在、血液腫瘍では、全遺伝子(WES)を対象にして、ICの受理から人手によるキュレーションも併せた電子化レポート作成までが1週間足らずのプロセスとなった。本講演ではこのWatson導入によるがんの臨床シーケンス研究の概要について報告する。



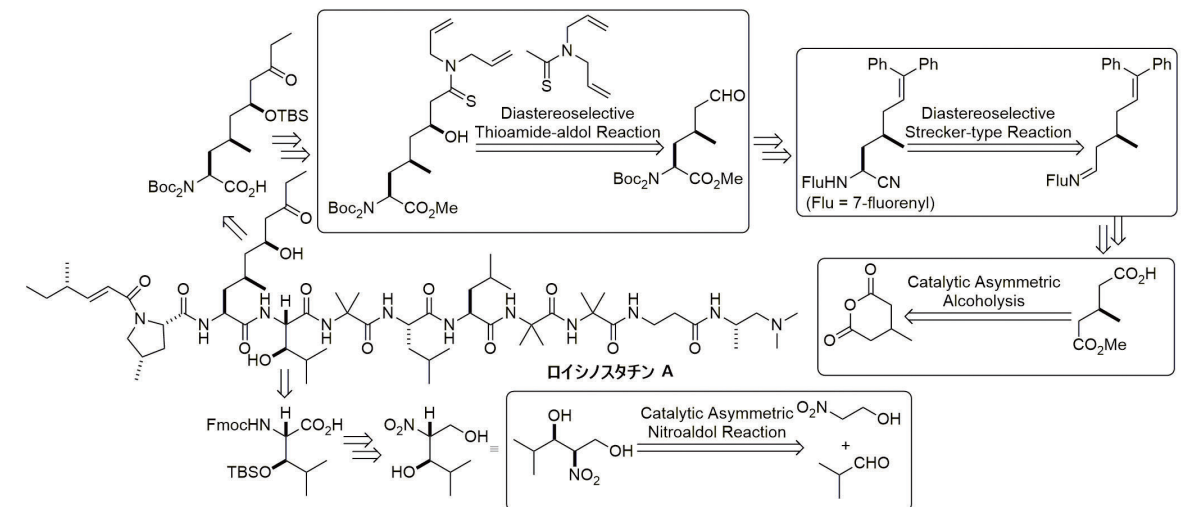
協奏機能型不斉触媒が拓く 環境調和型医薬合成

(公財) 微生物化学研究会
微生物化学研究所
柴崎 正勝

以下に記す α -アルキルアミドの直接的触媒的不斉アルドール反応の開発は可能であろうか? 数年前の問題提起であるならば、世界中のほとんどの有機化学者の答えは“極めて困難”であろう。アミド α 位水素の酸性度の低さを考えると共生成物なしの原子効率100%の触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応は不可能に近いと考えて当然である。



この極めて困難な問題を解決に導いたアイディアは、我々が20年以上に亘って主張している協奏機能型不斉触媒のコンセプトである。このコンセプトの基、我々は様々な触媒的不斉反応(特に触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応)の開発に成功している。数ヶ月前になるが、抗腫瘍性天然物として注目されているロイシノスタチンAの不斉全合成を達成した。本全合成中逆合成が示すごとく、我々が開発した四つの触媒的不斉合成が利用されている。協奏機能型不斉触媒の力量が十分に発揮されていると考える。





睡眠覚醒の謎に挑む

筑波大学
国際統合睡眠医科学研究機構
柳沢 正史

睡眠・覚醒は中枢神経系を持つ動物種に普遍的な現象であるが、その制御メカニズムや眠気（睡眠圧）の神経科学的本態は、いまだ謎に包まれている。覚醒系を司る神経ペプチド「オレキシン」の十数年にわたる研究により新しい睡眠学が展開され、近年では睡眠・覚醒のスイッチングを実行する神経回路や伝達物質が少しずつ解明されつつある。昨年、内因性覚醒系を特異的に抑える新しいタイプの不眠症治療薬として、オレキシン受容体拮抗薬が上市された。また、覚醒障害ナルコレプシーの根本病因为オレキシンの欠乏であることが判明しており、オレキシン受容体作動薬はナルコレプシーの病因治療薬、さらには種々の原因による過剰な眠気を抑制する医薬となることが期待されている。

一方、睡眠覚醒調節の根本的な原理、つまり「眠気」とは一体何なのか、またそもそもなぜ睡眠が必要なのか等、睡眠学の基本課題は全く明らかになっていない。私たちはこのブラックボックスの本質に迫るべく、ランダムな突然変異を誘発したマウスを8,000匹以上作成し、脳波測定により睡眠覚醒異常を示す少数のマウスを選別して原因遺伝子変異を同定するという探索的アプローチを行ってきた。このフォワード・ジェネティクス研究の進展により、睡眠覚醒制御メカニズムの中核を担うと考えられる複数の遺伝子の同定に成功し、現在その機能解析を進めている。



iPS細胞研究の現状と医療応用に向けた取り組み

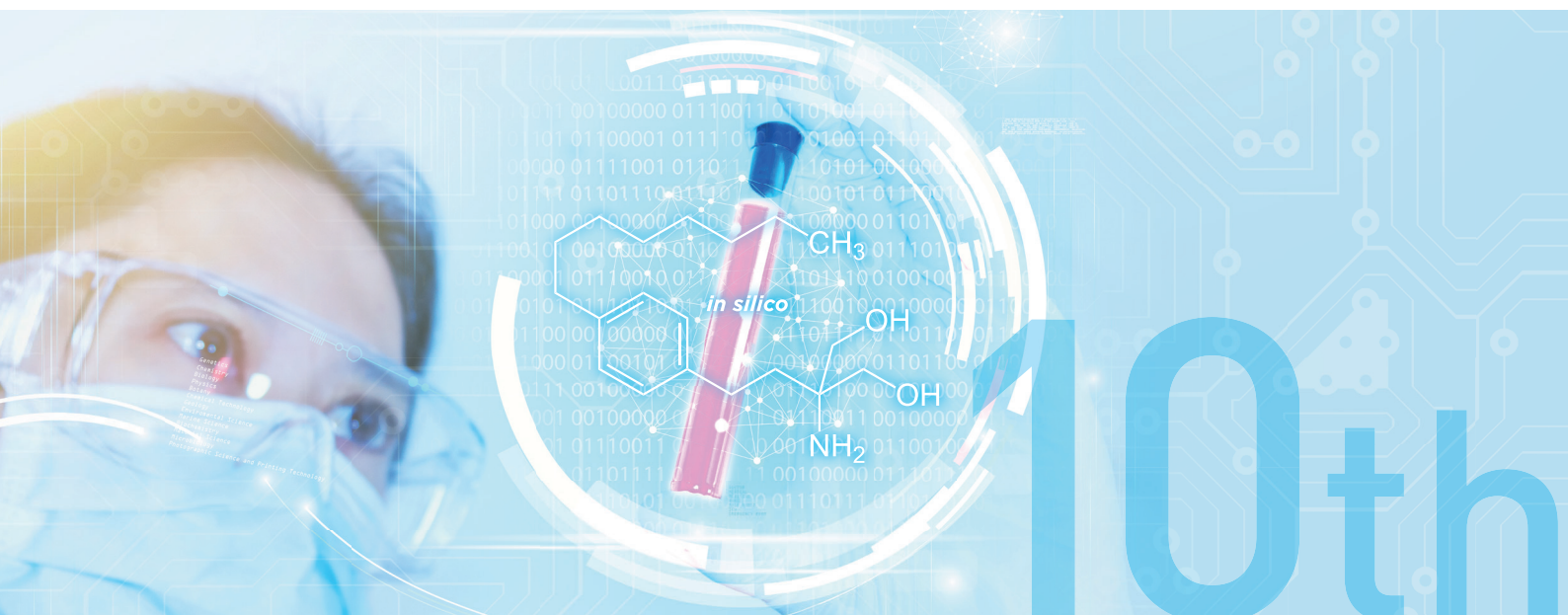
京都大学
iPS細胞研究所
山中 伸弥

人工多能性幹細胞（iPS細胞）は、線維芽細胞にOct3/4, Sox2, Klf4, c-Mycという4つの遺伝子をレトロウイルスベクターで導入することにより樹立された。iPS細胞は、自己増殖能と多分化能を有し、遺伝的背景や個性の明らかな個人から樹立が可能である。このため、細胞移植治療や、病態解明、創薬応用などへの貢献が期待されてきた。

我々はiPS細胞の医療現場での実用化に向け、安全かつ高効率な世界標準となりうるiPS細胞樹立技術の確立を目指した。エピソーマルベクターを用い、染色体を傷つけることなくiPS細胞を作製する方法を確立し、高い効率を確保しながら腫瘍化の原因とされるc-Mycを使わない樹立方法を提案している。また、従来法で用いられてきたフィーダー細胞や異種生物由来の成分・材料の利用を避けた培養基材や培地を開発した。

2014年には理化学研究所の高橋政代博士らのグループにより、加齢黄斑変性の患者さんにiPS細胞から作った網膜色素上皮細胞のシートを移植する、世界初のiPS細胞を使った臨床研究が開始された。我々は、臨床用に品質の保証されたiPS細胞を迅速に提供できるよう、免疫拒絶反応を起こしにくいiPS細胞株を予め樹立しておく、再生医療用iPS細胞ストックを作製するプロジェクトを進め、2015年8月には、再生医療用iPS細胞ストックの医療機関や企業への配布を開始した。

また、ALSや軟骨無形成症・FOPなど難病の患者さんから樹立した疾患特異的iPS細胞を用いることにより、効果的な創薬スクリーニングが行われ、治療薬のシードとなる発見も報告されている。病態を事前に把握し適切な治療を提供する「個別化医療」「先制医療」、候補医薬品の再評価や、既存医薬品のドラッグ・リポジショニングなど、さらに新たな展開が期待できる。



京都大学大学院薬学研究科
医薬創成情報科学専攻

〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町46-29

Tel : 075-753-4510

<http://www.pharm.kyoto-u.ac.jp>