

# 画期的医薬品等の創出をめざす 脂質の生理活性と機能の解明

研究開発総括 (PS) : 横山 信治 (中部大学)

研究開発副総括 (PO) : 五十嵐 靖之 (北海道大学)



公募要領 P.75

# 画期的医薬品等の創出をめざす脂質の生理活性と機能の解明



## 研究開発目標

画期的医薬品等の創出をもたらす機能性脂質の総合解明

## 達成目標

本研究開発目標では、必要な技術開発を行うとともに、機能性脂質を介した様々な疾患機序を解明することを通じ、最終的には、画期的医薬品や診断マーカ一等、疾患の克服に資する新たな実用化シーズを創出することを目的とする。

- (1) 超高感度・高精度な次世代脂質解析に資する革新的技術の開発
- (2) 機能性脂質を自在に操作するための制御技術創出
- (3) 機能性脂質に着目した様々な疾患の機序解明

# 公募概要(1)



- **脂質は生体膜の構築とエネルギー貯蔵という生命の基本的機能を担うとともに、そこから派生した様々な生体物質が代謝、免疫・炎症、生殖、循環器系、神経系などの制御に係る特異的機能を担い、これらの生体機能に関連した様々な疾患の機序に関与しています。本研究開発領域は、脂質の**新規の生理活性機能解析とそれに資する新たな技術開発**を行い、脂質の生理機能が関与する**様々な病態の機序**を解明し、最終的には**疾患の克服に資する新たな実用化シーズ**、すなわち前臨床段階の化合物や、近い将来医薬品応用が期待される**標的物質**や反応、**新たな医療価値を有する診断法**などの創出を目指します。**

# 公募概要(2)



- **脂質研究は、新しい生理活性や機能の発見、新規の解析技術の開発などとともに進歩してきました。本領域においても、研究開発目標を達成し、世界に先駆けて成果を発信していくためには、さらに革新的な研究開発が望まれます。そのためには、これまでの脂質研究の中心を担ってきた**脂質生物学・生化学研究者をはじめ、臨床医学、薬学、合成化学、生物物理学、生体工学、情報工学等**の様々な分野の研究者がアイデアを結集して研究開発に取り組むことが重要です。伝統的な研究分野の枠組みを超えた研究体制によって広い視野で研究することは脂質領域の研究の発展と国際的な競争力の強化の上で重要であると考えます。**

# 本領域のミッション



- **脂質分子が有する生理活性の疾患発症に対する分子機構を明らかにし、確固たる分子基盤に基づいた医療分野での実用化シーズを創出する。**
- **近い将来、脂質領域の核となるような萌芽的研究を支援し、世界レベルの医療研究者を育て、脂質研究の裾野を広げる。**

# 採択方針



- **生理活性脂質、機能性脂質に関する独創的な研究。**
- **新たな発想と切り口による、脂質の機能解析・応用に資する技術開発。**
- **脂質分野以外の方：脂質研究への適用が合理的に期待され、革新的な結果が得られる可能性が高い研究。**

**海外の有力な研究グループと互角に競争でき、知的財産を確保できるような強力な研究開発提案、研究開発体制を歓迎します。**

# 研究開発提案例(1)



- **特異的脂質メディエーターや受容体、あるいは脂質の代謝や動態に関わる生体分子の生理機能発現機構の解明と創薬への応用**
- **生理活性を持つ脂質アナログの合成および創薬への応用開発**
- **脂質/タンパク質または脂質/脂質の相互作用や生理機能、それらを解析する新たな生物物理学的手法の創出**

# 研究開発提案例(2)



- **細胞や個体における機能性脂質の動態を可視化、定量化する技術、又は量的制御を可能にする技術**
- **脂質の物性や界面化学に関する基盤研究**
- **バイオインフォマティクス技術による脂質解析**
- **合成脂質プローブによる非侵襲イメージング技術**
- **細胞膜の動態を解析する新たな手法またはシミュレーション技術**



# 提案書に書いて欲しいこと



- **年度毎の達成目標を明確に示し、最終的に何をどこまで出来るようにするか、または近い将来どのような実用化が可能になるか。**
- **期間内もしくは近い将来における目標(医療シーズ)を達成するための、科学的合理性を持ったプロセス。**
- **研究開発構想の feasibility を説得し得る予備的知見**

# 本研究開発領域の研究費・研究期間



- **本領域では、脂質に関わる多種多様な研究課題を採択するため、以下の条件で研究提案を募集します。**

	研究開発費	研究期間	課題数
AMED-CREST	総額3.9億円以下 (間接経費を含む)	5年半以内	2～4件程度
PRIME	総額5,200万円以下 (間接経費を含む)	3年半以内	8～10件程度

**脂質研究の発展に資する、幅広い分野の方々の  
斬新なアイデアを歓迎します！**

# 総括からの個人的メッセージ



## AMED-CREST

**生命における「脂質」の本質に立脚し、科学性を忘れない！  
「出口」を見据えた計画性・責任性のある研究計画を！  
独創性、将来性と国際競争力を備えた大きなスケールで！**

## PRIME

**独立、他流試合のチャンス、「劣性遺伝」に陥るな！  
「科学者」として「研究の産業化」とたたかえ！  
しかし研究はプロジェクトであることを学べ！**

## Breakthrough - Paradigm Shift

## AMED-CREST/PRIME

- ・ **質の高いサイエンスのみが有効な応用開発を生む！**
- ・ **健康、疾患を意識した脂質研究を！**
- ・ **脂質研究をステージアップできる斬新な方法、技術開発への大胆な挑戦！**
  
- ・ **他分野への食い込み、つながりを重視せよ！**
- ・ **たえず世界に目を向け、国際的や視野、競争意識を失うな！**
- ・ **大きな研究も独創性をもつ小さな一歩から(山中教授に学べ)！**

**出口戦略を明確に脂質研究の新世紀を自らの手で開け！**

## Short Communications

### The Structure of Prostaglandin E, F<sub>1</sub> and F<sub>2</sub>

Bergström, S., Ryhage, R.,

Samuelsson, B., and Sjövall, J.

*Acta Chem. Scand.* **16** (1962) 501.

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY  
Vol. 237, No. 9, September 1962  
Printed in U.S.A.

## Preliminary Communications

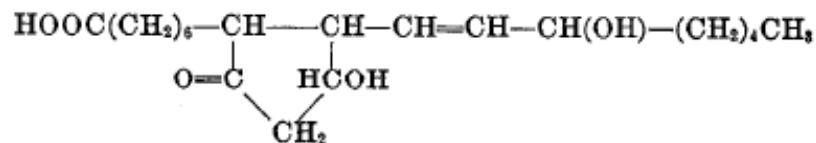
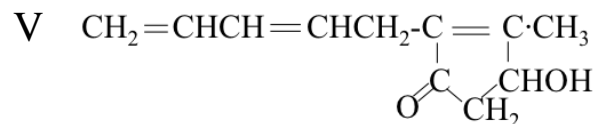
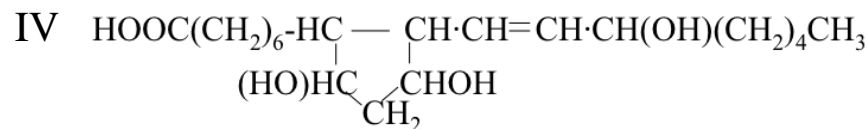
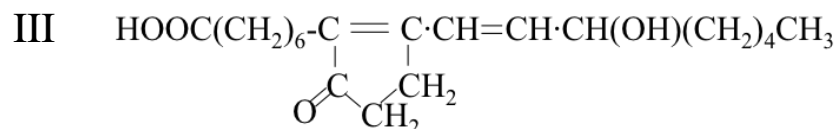
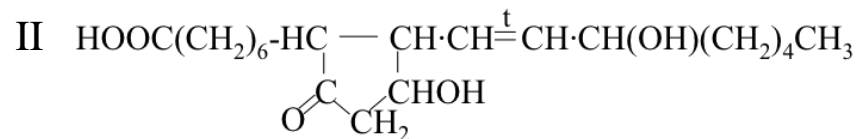
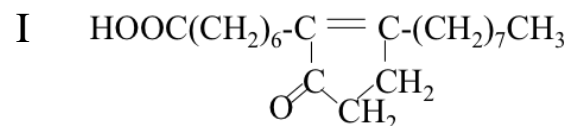
### Isolation of Prostaglandin E<sub>1</sub> from Human Seminal Plasma

#### PROSTAGLANDINS AND RELATED FACTORS 11

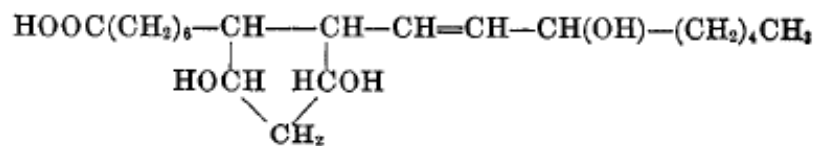
SUNE BERGSTRÖM AND BENGT SAMUELSSON

*From the Department of Chemistry, Karolinska Institutet,  
Stockholm, Sweden*

(Received for publication, June 21, 1962)



PGE<sub>1</sub>



PGF<sub>1-1</sub> and PGF<sub>2-1</sub>

## Communication

### Platelet-Activating Factor

EVIDENCE FOR 1-O-ALKYL-2-ACETYL-*sn*-  
GLYCERYL-3-PHOSPHORYLCHOLINE AS THE  
ACTIVE COMPONENT (A NEW CLASS OF LIPID  
CHEMICAL MEDIATORS)\*

(Received for publication, June 22, 1979, and in revised form,  
July 30, 1979)

Constantinos A. Demopoulos,‡§¶ R. Neal Pinckard,§  
and Donald J. Hanahan‡||

From the ‡ Departments of Biochemistry and  
§ Pathology, The University of Texas Health Science  
Center, San Antonio, Texas 78284

## Communication

### Activation of Calcium and Phospholipid-dependent Protein Kinase by Diacylglycerol, Its Possible Relation to Phosphatidylinositol Turnover\*

(Received for publication, October 12, 1979, and in revised form,  
December 4, 1979)

Akira Kishimoto, Yoshimi Takai, Terutoshi Mori,‡  
Ushio Kikkawa, and Yasutomi Nishizuka

From the Department of Biochemistry, Kobe University  
School of Medicine, Kobe 650, Japan

## On the Role of the Sterol Hydroxyl Group in Membranes\*

(Received for publication, August 20, 1979, and in revised form, September 14, 1979)

Anil K. Lala,‡ Thomas M. Buttke, and Konrad Bloch

*From the James Bryant Conant Laboratories, Harvard University, Cambridge, Massachusetts 02138*

The adequacy of sterol derivatives containing a blocked 3-hydroxyl group for sustaining the growth of two sterol auxotrophs has been investigated. *Mycoplasma capricolum*, a cholesterol-requiring bacterium, grows nearly as well on media supplemented with cholesteryl methyl ether or cholesteryl acetate as on free cholesterol. The two derivatives are recovered unchanged from the bacterial cells. Similarly, cholesteryl methyl ether or ergosteryl methyl ether replace cholesterol or ergosterol as sterol sources for a yeast mutant, strain GL7, defective in 2,3-oxidosqualene-lanosterol cyclization. During aerobic or semianaerobic growth, yeast cells demethylate some of the cholesteryl methyl ether to free cholesterol. However, cells growing on cholesterol methyl ether under strict anaerobic conditions do not produce free sterol. The bearing of these results on the postulated requirement of a free sterol hydroxyl group for membrane function is discussed. Sterol esterification does not appear to be essential for the two microbial systems.

# The Mechanism of Activation of Lecithin:Cholesterol Acyltransferase by Apolipoprotein A-I and an Amphiphilic Peptide\*

(Received for publication, December 18, 1979, and in revised form, May 2, 1980)

Shinji Yokoyama, Daikichi Fukushima, Josh P. Kupferberg, Ferenc J. Kézdy, and Emil Thomas Kaiser†

From the Departments of Biochemistry and Chemistry, The University of Chicago, Chicago, Illinois 60637

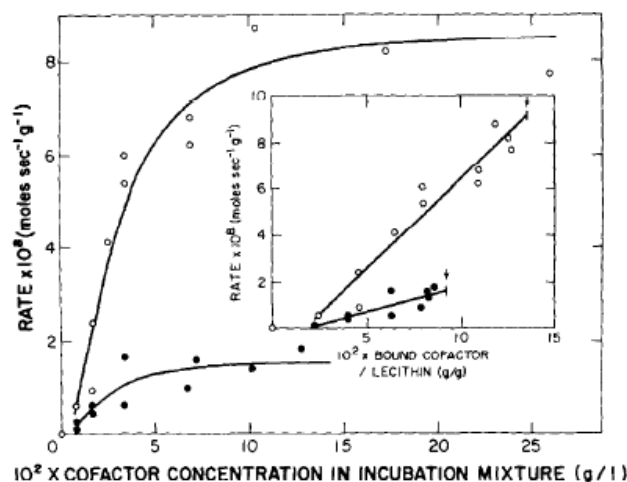


FIG. 4. The rate of the reaction of [ $^{14}\text{C}$ ]cholesterol esterification by lecithin:cholesterol acyltransferase using the lecithin-cholesterol mixed vesicles (4:1, mol/mol) as a substrate, in the presence of various amounts of apo A-I ( $\circ$ ) or the peptide ( $\bullet$ ). The inset shows the same rates as a function of the amounts of apo A-I ( $\circ$ ) or the peptide ( $\bullet$ ) bound to the mixed vesicles. The arrows show the maximum binding of the ligand. The solid lines in the inset show the least squares fit of the data to the equation  $V_{\text{LCAT}} = aP_b + b$  where  $P_b$  was calculated from Equation 2. Using the values of  $a$  and  $b$ , the solid lines in the main figure were calculated from the same equation. Substrate concentrations were  $3.6 \times 10^{-4}$  M lecithin,  $9.0 \times 10^{-5}$  M cholesterol in 0.02 M morpholinopropanesulfonic acid, 0.16 M KCl buffer, pH 7.4. The final volume, 270  $\mu\text{l}$ , included 2  $\mu\text{g}$  of enzyme.

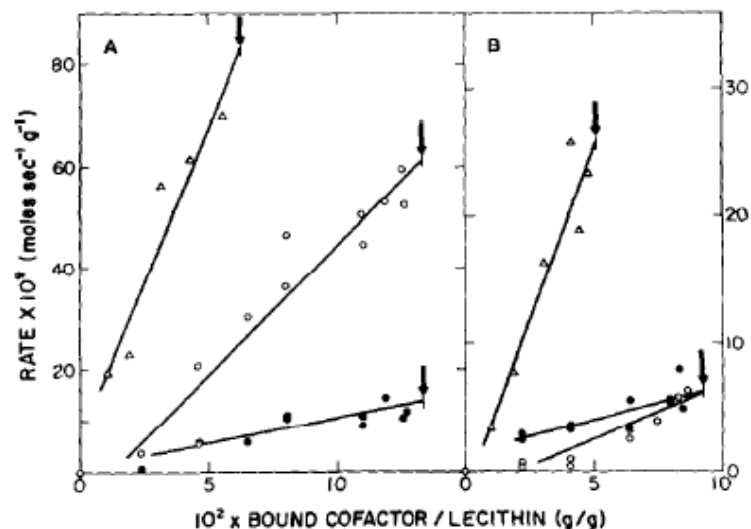


FIG. 5. The lecithin:cholesterol acyltransferase-catalyzed rates of acyl transfers from [ $^3\text{H}$ ]lecithin in the presence of apo A-I (A) or the peptide (B). The rate of oleic acid formation from  $\Delta$ , egg lecithin vesicles,  $\bullet$ , lecithin-cholesterol mixed vesicles (4:1, mol/mol).  $\circ$ , the rate of transesterification to cholesterol. The solid lines show the least squares fit to the data. The conditions for the reactions are the same as described for Fig. 4.



# Interaction of Free Apolipoproteins with Macrophages

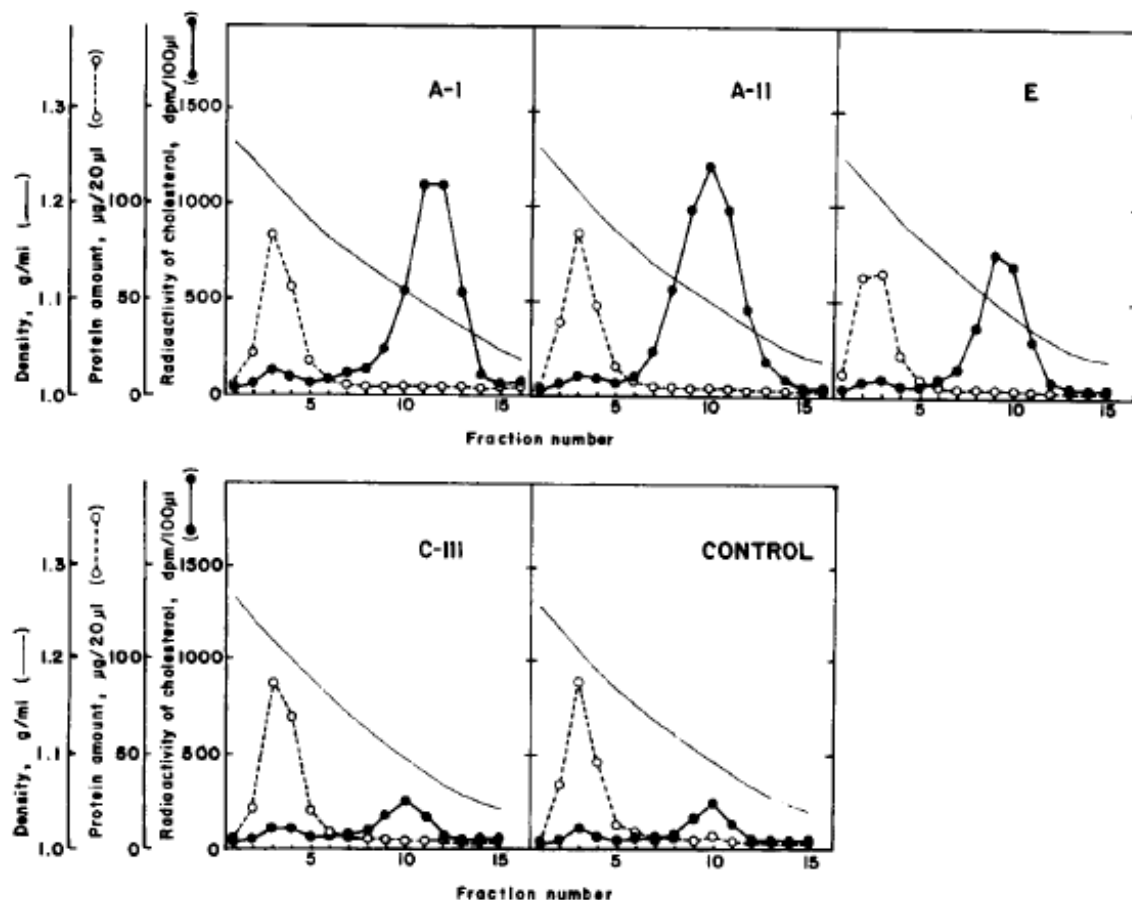
## FORMATION OF HIGH DENSITY LIPOPROTEIN-LIKE LIPOPROTEINS AND REDUCTION OF CELLULAR CHOLESTEROL\*

Hitoshi Hara and Shinji Yokoyama‡

(Received for publication, August 9, 1990)

From the Lipid and Lipoprotein Research Group, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta T6G 2S2 Canada

FIG. 4. Analysis of the lipoproteins formed in the medium with apolipoproteins by density gradient ultracentrifugation. Macrophages were preloaded with [ $^3\text{H}$ ]cholesteryl oleate in the same manner as Figs. 1-3. Then the cell monolayers received 1 ml of RPMI 1640 with 2 mg/ml bovine serum albumin in the absence of apolipoproteins (control) or in the presence of 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  apoA-I, -A-II, -E, or -C-III. After a 24-h incubation, the aliquot of each medium was analyzed by sucrose gradient ultracentrifugation as described under "Experimental Procedures." The tubes were drained from the bottom, and the samples were fractionated by 200  $\mu\text{l}$ . One hundred-microliter aliquots of each fraction were counted for radioactivity ( $\bullet$ ). Protein in 20- $\mu\text{l}$  aliquots was determined ( $\circ$ ), and the density (—) of each fraction was measured as described under "Experimental Procedures."



# Monolayers of Long Chain Lecithins at the Air/Water Interface and Their Hydrolysis by Phospholipase A<sub>2</sub>\*

Shinji Yokoyama‡ and F. J. Kézdy§

(Received for publication, September 26, 1990)

From the ‡§Lipid and Lipoprotein Research Group, University of Alberta, Edmonton, Alberta T6G 2S2, Canada, the §Biopolymers Group, The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan 49001, and the ‡§Department of Biochemistry, The University of Chicago, Chicago, Illinois 60637

Parameters of the surface pressure-area curves of phosphatidylcholines according to the equation  $(\pi - \pi_0) \times (A - A_0) = B$

Each value should allow about ±10% error.

Lipid (valid $\pi$ range) (dynes/cm)	$\pi_0$ dyn/cm	$A_0$ Å <sup>2</sup> /molecule	$B \times 10^{16}$ dyn × cm/molecule
DDPC (6-20)	-14.1	39.6	906
DMPC (2-14)	-16.7	35.5	1081
DPPC (1-4)	-12.6	37.5	728
POPC (2-14)	-14.6	38.4	892
OPPC (2-14)	-15.8	40.9	910

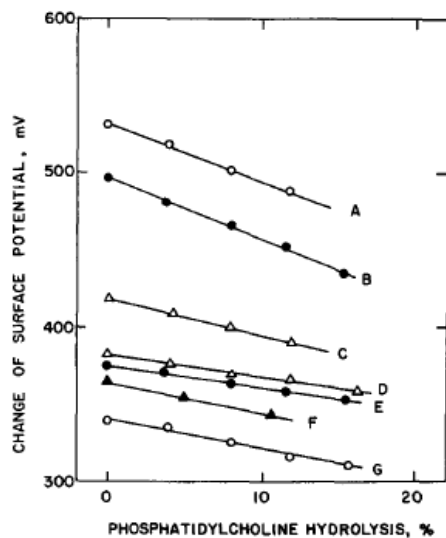


FIG. 3. Representative calibration curve of surface potential of phosphatidylcholine monolayer for the extent of its hydrolysis. Phosphatidylcholine was mixed with various amounts of hydrolysis products; equimolar mixture of lysophosphatidylcholine and fatty acid. A, DMPC at the surface concentration of  $2.10 \times 10^{14}$  molecules/cm<sup>2</sup>; B, DPPC at  $1.75 \times 10^{14}$ ; C, POPC at  $1.65 \times 10^{14}$ ; D, POPC at  $1.43 \times 10^{14}$ ; E, DPPC at  $1.30 \times 10^{14}$ ; F, OPPC at  $1.36 \times 10^{14}$ ; and G, DMPC at  $1.10 \times 10^{14}$ .

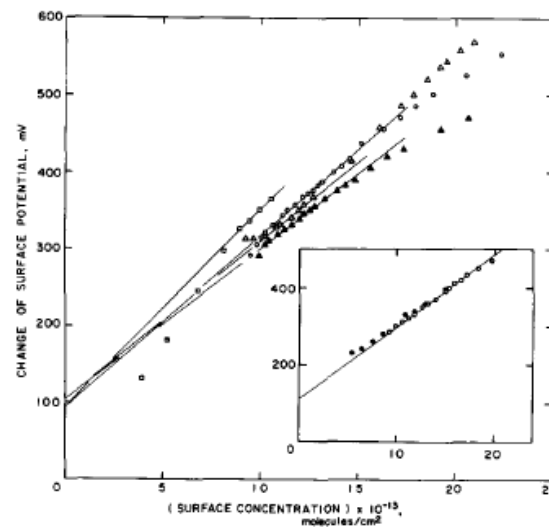


FIG. 1. Surface potential of phosphatidylcholine monolayers at the air/water interface. Subphase is 0.01 M Tris acetate buffer, pH 6.2, containing 0.1 M NaCl and 6.7 mM CaCl<sub>2</sub>. Symbols used are: DMPC, ○; DDPC, ●; DPPC, △; POPC, ▲; DOPC, □. The data points corresponding to the liquid expanded phase of force-area curve are used to calculate linear least square fit. Inset shows OPPC in the absence (○) and presence (●) of 11-fold molar excess heptadecane.

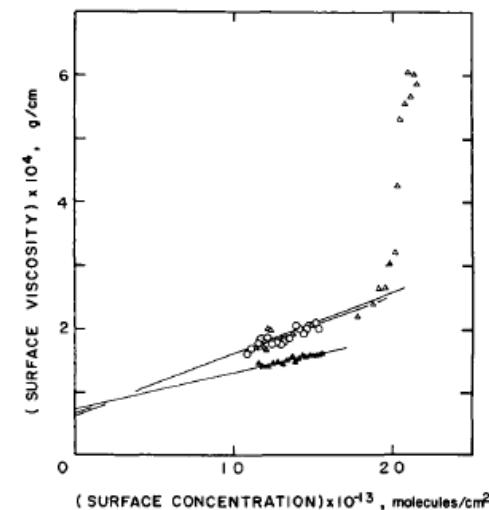


FIG. 2. Surface viscosity of phospholipid monolayer at the air/water interface. Viscosity was measured on the same subphase by the surface channel flow method described in the text. Symbols are the same as ones used in Fig. 1: DMPC, ○; DPPC, △; and POPC, ▲. Data with OPPC are superimposable to that of POPC. Data points corresponding to the liquid expanded phase were used to calculate linear least square fit.

*出口を見据えた計画性とは？*

*Breakthrough を目指し、  
Paradigm Shift へ*

# 問い合わせ先



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構  
基盤研究事業部 研究企画課

TEL: 03-6870-2224

E-mail: [kenkyuk-kobo@amed.go.jp](mailto:kenkyuk-kobo@amed.go.jp)

公募ウェブサイト:

<http://www.amed.go.jp/koubo/010720170310-01.html>

**お問い合わせはなるべく電子メールでお願いします。**