

平成 27 年度 全体研究開発報告書

1. 補助事業名：創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業（創薬等支援技術基盤プラットフォーム事業）
2. 補助事業課題名：大型創薬研究基盤を活用した創薬オープンイノベーションの推進（九州大学群拠点推進事業）
3. 研究開発代表者：国立大学法人九州大学 大学院薬学研究院薬理学分野 教授 井上 和秀
4. 研究開発の成果

スクリーニングおよび化合物合成支援

- ・九大拠点での「スクリーニング支援」の実績として、機器の技術支援により、平成27年度に新たに4件のヒット化合物が発見された。
- ・九大拠点での誘導体合成と最適化の実績として、平成27年度に計8件の支援が行われた。

創薬標的化合物の開発および同定

- ・がんを標的とした酵素 A 阻害剤のリード化合物を基に、高活性な誘導体化合物を開発した。
- ・がんを標的とした微小管阻害剤のリード化合物を基に、高活性な誘導体化合物を開発した。
- ・中枢神経疾患を標的としたイオンチャネルを阻害するリード化合物を基に、高活性な誘導体化合物を開発した。
- ・炎症・免疫を標的としたタンパク質転写活性化剤のリード化合物を基に、高活性な誘導体化合物を開発した。
- ・がんを標的とした新規分裂期制御因子阻害となり得る高活性な誘導体化合物を開発した。
- ・炎症・免疫を標的としたタンパク質-タンパク質相互作用を阻害する類縁化合物を同定した。
- ・がんを標的とした酵素 B 阻害剤の類縁化合物を同定した。
- ・循環器の改善を目的とした GPCR アンタゴニストの類縁化合物を同定した。
- ・内分泌・代謝疾患の治療を目的とした分化誘導剤となり得る新規化合物を発見した。
- ・難治性疾患を標的としたタンパク質凝集阻害剤となり得る新規化合物を発見した。
- ・がんを標的としたシグナル伝達活性化剤となり得る新規化合物を発見した。

誘導体合成

・九州大学薬学研究院の 5 研究室に加え、理学院（2 研究室）、工学研究院（1 研究室）、先導物質科学研究所（2 研究室）の計 10 研究室からライブラリーに供出可能な化合物リストの提出を受け、150 化合物の新規登録を行った。

・構造活性相関研究の結果を基に、更に高活性及び高選択的な分子標的薬の開発を行い、40 種類の新規化合物を合成した。

特許出願

- ・抗炎症剤及び新規化合物 (特願 2015-176745)
- ・規則的に配置された同一サイズのスフェロイド群及びその利用 (特願 2016- 37519)
- ・Combination of polypeptides for screening for agents to induce nucleolar stress response and screening methods (US Provisional Patents Application, 62/165548 2015)
- ・「癌の処置のための方法」 (特願 2014-266001)

学術論文

(全 18 件中 10 件)

1. Slowly dividing neural progenitors are an embryonic origin of adult neural stem cells. Furutachi S, Miya H, Watanabe T, Kawai H, Yamasaki N, Harada Y, Imayoshi I, Nelson M, Nakayama KI, Hirabayashi Y, Gotoh Y. Nature Neurosci. 2015, 18(5), 657-65.
2. FBXL12-mediated degradation of ALDH3 is essential for trophoblast differentiation during placental development. Furutachi S, Miya H, Watanabe T, Kawai H, Yamasaki N, Harada Y, Imayoshi I, Nelson M, Nakayama KI, Hirabayashi Y, Gotoh Y. Stem Cells. 2015, 33(11), 3327-40.
3. Basic and aromatic residues in the C-terminal domain of PriC are involved in ssDNA and SSB binding. Aramaki T*, Abe Y*, Furutani K*, Katayama T, Ueda T. J Biochem. 2015, 157(6), 529-37.
4. New NitroG-Grasp Molecules with Enhanced Capture Reactivity for 8-Nitroguanosine in the Aqueous Media. Fuchi Y, Sasaki S*. Chem Pharm Bull. 2015, 63(11), 913-9.
5. Site-specific modification of the 6-amino group of adenosine in RNA by an interstrand functionality-transfer reaction with an s-functionalized 4-thiothymidine. Oshiro I, Jitsuzaki D, Onizuka K, Nishimoto A, Taniguchi Y, Sasaki S*. ChemBioChem. 2015, 16(8), 1199-204.
6. Discrimination Between 8-Oxo-2'-Deoxyguanosine and 2'-Deoxyguanosine in DNA by the Single Nucleotide Primer Extension Reaction with Adap Triphosphate. Taniguchi Y*, Kikukawa Y, Sasaki S*. Angew Chem Int Ed. 2015, 54(17), 5147-51.
7. Enantioselective Synthesis of Silacyclopentanes. K Igawa, D Yoshihiro, Y Abe, K Tomooka. Angew Chem Int Ed. 2016, 55(19), 5814-8.
8. Direct Thioamination of Arynes via Reaction with Sulfilimines and Migratory N-Arylation. S Yoshida, T Yano, Y Misawa, Y Sugimura, K Igawa, S Shimizu, K Tomooka, T Hosoya. J Am Chem Soc. 2016, 137(44), 14071-4.
9. Catalytic Enantioselective Synthesis of Planar-Chiral Cyclic Amides Based on a Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reaction. K Igawa, N Ichikawa, Y Ano, K Tomooka. J Am Chem Soc. 2015, 137(23), 7294-7.
10. STAT3-dependent reactive astrogliosis in the spinal dorsal horn underlies chronic itch. Miho Shiratori-Hayashi, Keisuke Koga, Hidetoshi Tozaki-Saitoh, Yuta Kohro, Honami Toyonaga, Chiharu Yamaguchi, Ayumi Hasegawa, Takeshi Nakahara, Junichi Hachisuka, Shizuo Akira, Hideyuki Okano, Masataka Furue, Kazuhide Inoue, Makoto Tsuda. Nature medicine. 2015, 21(8), 927-31.