

平成 27 年度 全体研究開発報告書

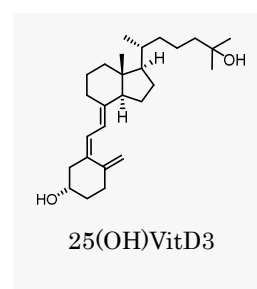
1. 研究開発領域： 疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出
2. 研究開発課題名：ケミカルバイオロジーによる脂質内因性分子の新機能研究
3. 研究開発代表者： 上杉 志成 (京都大学)
4. 研究開発の成果

脂質関連内因性分子には隠れた生理活性がまだまだ存在するはずだ。本研究課題の大目標は、それらの新機能を発掘し、標的分子を見つけ、新機能のみを合成化合物で調節することである。平成 27 年度は、以下の二つの脂質関連内因性分子について研究を継続した。

① 水酸化ビタミンDの新機能の解明と調節

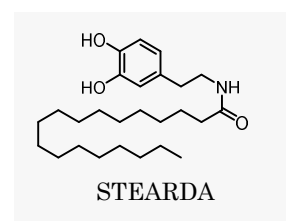
脂質生合成の司令塔であるタンパク質 X を強く阻害する内因性分子として水酸化ビタミン D 3 を見いだした。平成 26 年度までの研究で、水酸化ビタミン D 3 はタンパク質 Y を分解することでタンパク質 X を分解し、阻害することがわかった。平成 27 年度は、水酸化ビタミン D 3 がどのようにしてタンパク質 Y を分解するのかを研究し、水酸化ビタミン D 3 はタンパク質 Y の末端部分の切断を誘発し、その後タンパク質 Y がユビキチン化されて分解されることがわかった。

タンパク質 Y の末端切断部位の絞り込みにも成功した。また、さまざまなビタミン D 誘導体を化学合成し、本来のビタミン D の機能をもたず、タンパク質 X のみを抑制する人工ビタミン D を 2 化合物を発見した。この 2 化合物は薬物に適した安定性と物性を備えていた。



② アシルドーパミンの新機能の解明と調節

疾病に関係する転写因子 Z を活性化する内因性分子としてアシルドーパミンを見いだした。平成 26 年度までの研究で、アシルドーパミンは転写因子 Z の水酸化を抑制し、水酸化酵素 A が直接の標的である可能性を示した。平成 27 年度は、水酸化酵素 A が直接の標的であることを確認した。また、アシルドー



パミンの生合成酵素経路として、チロシンを出発材料とし、チロシン水酸化酵素 (TH)、芳香族 L-アミノ酸脱炭素酵素 (AADC)、脂肪酸アミド加水分解酵素 (FAAH) の三種類の酵素の関与が示唆されている。これらの酵素の発現量が多い細胞では、チロシンを出発材料としたアシルドーパミン生合成経路が、転写因子 Z の安定化に重要であることを示した。内因性アシルドーパミンの量を測定するため、化学合成した安定同位体含有体アシルドーパミンと質量分析を利用する方法を確立した。また、アシルドーパミンの類縁体を化学合成し、構造活性相関を得た。アシルドーパミンのカテコール部分の水酸基が水酸化酵素 A の阻害に重要である。水酸化酵素 A 選択的な人工アシルドーパミンを創製するための基盤情報が得られた。