

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Chemical Biological Exploration of New Functions of Endogenous Lipid-related Molecules

研究開発担当者 (日本語) 京都大学 物質-細胞統合システム拠点 教授 上杉 志成
所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University, Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Professor, Motonari Uesugi

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 研究の統括および水酸化ビタミンDの新機能解明と調節
開発課題名： (英語) Overall management of the project and execution of research on understanding and modulating new functions of hydroxylated vitamin D

研究開発分担者 (日本語) 京都大学 物質-細胞統合システム拠点 教授 上杉 志成
所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University, Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Professor, Motonari Uesugi

II. 成果の概要 (総括研究報告)

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 28 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 SREBP 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 27 年度までの研究で、水酸化ビタミンD 3 はタンパ

ク質 SCAP を分解することでタンパク質 SREBP を分解し、阻害することがわかった。水酸化ビタミンD 3は SCAP の末端部分の切断を誘発し、その後 SCAP がユビキチン化されて分解されることがわかった。平成 28 年度は SCAP の末端切断部位の絞り込みに成功し、その切断が SCAP と SREBP の分解に必要なことを示した。これまでの成果を論文発表し、その内容は新聞やテレビで報道された。また、長澤教授（東京農工大）と橘高教授（帝京大）のグループと共に、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、SREBP のみを抑制する人工ビタミンDを複数発見した。それらの大量化学合成法も確立した。薬物に適した安定性と物性を備えており、脂質代謝疾患の治療に役立つ可能性がある。

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 27 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ことを示した。また、チロシンを出発材料としたアシルドーパミン生合成が、転写因子Zの安定化に重要であることを示した。平成 28 年度は、伊藤博士（理研）と橘高教授（帝京大）のグループが中心となり、膵臓がん細胞においてアシルドーパミン生合成を活性化させたところ、転写因子Zが活性化することを見出した。さらに、水酸化酵素Aに類似し、制癌に関連する酵素への影響を調べた結果、アシルドーパミンはこれらの酵素の活性も阻害することを見出した。アシルドーパミンが発癌に関係する可能性を見いだした。癌の診断や治療法に役立つ可能性がある。

Endogenous lipid-related molecules may still have cryptic physiological activities. The goals of the present project are to discover these unrecognized functions, to identify the molecular targets, and to create synthetic, artificial small molecules that selectively modulate those newly discovered functions. In FY2016, we furthered the research activities regarding the following two endogenous lipid-related molecules.

① Understanding and controlling the newly discovered activity of a hydroxylated vitamin D

We have previously identified a hydroxylated vitamin D as an endogenous molecule that potently inhibits SREBP, a master regulator of lipid biosynthesis. Studies performed up to FY2015 indicate that the hydroxylated vitamin D metabolite inhibits SREBP through inducing degradation of SCAP and then its partner SREBP. The hydroxylated vitamin D promotes a proteolytic processing of the terminal segment of SCAP, followed by ubiquitination and degradation of SCAP. In FY2016, we were able to narrow down the exact processing site in SCAP, which was required for subsequent degradation of SCAP/SREBP. These results were published as a research article, highlighted in newspaper and TV news. Collaborations with the organic chemistry research groups of Profs. Nagasawa (TUAT) and Kittaka (Teikyo) also permitted discovery of multiple “neo” vitamin Ds that selectively inhibit SREBP but lack in classical vitamin D activities. These artificial vitamin D analogs, which is now amenable for large scale chemical synthesis, were found to have drug-like physical properties and stabilities.

② Understanding and controlling the newly discovered activity of acyldopamines

We previously identified acyldopamines as endogenous molecules that activate protein Z, a disease-related transcription factor. Studies performed up to FY2015 indicate that acyldopamines inhibit hydroxylation of transcription factor Z by binding to hydroxylase A. The acyldopamine biosynthesis from tyrosine was also suggested to be important for stabilization of transcription factor Z. In FY2016, the research groups of Dr. Ito (RIKEN) and Prof. Kittaka took a leading role in finding activation of transcription factor Z through enhanced biosynthesis of acyldopamines in pancreatic cancer cells. Acyldopamines were also shown to block cancer-linked enzymes analogous to hydroxylase A. These new data imply the possibility that acyldopamines are oncogenic and may serve to provide a strategy for the diagnosis and treatment of particular cancers.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 1 件)

1. Asano, L., Watanabe, M., Ryoden, Y., Usuda, K., Yamaguchi, T., Khambu, B., Takashima, M., Sato, S., Sakai, J., Nagasawa, K., Uesugi, M. Vitamin D metabolite, 25-Hydroxyvitamin D, regulates lipid metabolism by inducing degradation of SREBP/SCAP. *Cell Chem Biol.* 24, 207-217 (2017).

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 脂質合成を遮断する小分子化合物, 口頭, 上杉志成 第 2 回 Neo Vitamin D Workshop 学術集会, 2016/8/26, 国内
2. Degradation of SCAP/SREBP by 25-Hydroxyvitamin D3, ポスター, Lisa Asano, Mizuki Watanabe, Yuta Ryoden, Kosuke Usuda, Kazuo Nagasawa, and Motonari Uesugi, TKP 品川カンファレンスセンター, 2016/8/26, 国内
3. 25-ヒドロキシビタミン D による SCAP-SREBP の分解メカニズムの解明, 口頭, 浅野理沙, 渡邊瑞貴, 長澤和夫, 上杉志成, 第 58 回天然有機化合物討論会, 東北大学, 2016/9/15, 国内
4. 25-ヒドロキシビタミン D による SREBP-SCAP の分解メカニズムの解明, 口頭, 浅野理沙, 渡邊瑞貴, 領田優太, 長澤和夫, 上杉志成, 日本薬学会第 137 年会, 東北大学, 2017/3/25/, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Chemical Biological Exploration of New Functions of Endogenous Lipid-related Molecules

研究開発担当者 (日本語) 京都大学 物質-細胞統合システム拠点 教授 上杉 志成
所属 役職 氏名： (英語) Kyoto University, Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Professor, Motonari Uesugi

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 水酸化ビタミンDおよびアシルドーパミン新規誘導体の効率的有機化学合成

開発課題名： (英語) Efficient organic synthesis of new hydroxyvitamin D and acyl dopamine analogs

研究開発分担者 (日本語) 帝京大学 薬学部 教授 橘高敦史
所属 役職 氏名： (英語) Teikyo University, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Professor Atsushi Kittaka

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 京都大学・物質-細胞統合システム拠点・上杉 志成 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 1 件)

1. Matsumoto Y, Ito A, Uesugi M, Kittaka A. Efficient *N*-Acyldopamine Synthesis. *Chem. Pharm. Bull.* 2016, 64(7), 935-940.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 25-ヒドロキシビタミン D₃ ラクトン代謝物と異性体の合成研究, 口頭, 樋口恵理香, 杉山 亨, 高野真史, 上杉志成, 橘高敦史, 日本ビタミン学会第 68 回大会, 2016/6/17, 国内.
2. 短い側鎖を有する 19-ノルビタミン D 誘導体の合成と生物活性評価, 口頭, 川越文裕, 安田佳織, 高野真史, 松本洋太郎, 竹内明子, 杉山 亨, 上杉志成, 榊 利之, 橘高敦史, 日本ビタミン学会第 68 回大会, 2016/6/17, 国内.
3. CF₃TMS を用いたファレカルシトリオール誘導体の合成, ポスター, 川越文裕, 高野真史, 杉山 亨, 上杉志成, 橘高敦史, 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2016/11/30, 国内.
4. 造腫瘍性代謝物様の活性を有する新規内因性脂質代謝物の発見, 口頭, 伊藤昭博, 芹澤茉里子, Asad Ali Shah, 三野光識, 松岡聖二, 中田明子, 前田里子, 松本洋太郎, 中尾洋一, 有田 誠, 橘高敦史, 上杉志成, 吉田 稔, 第 39 回日本分子生物学会年会, 2016/11/30-12/2, 国内.
5. 造腫瘍性代謝物様の活性を有する脂質代謝物としての *N*-アシルドーパミンの同定, 口頭, 伊藤昭博, 芹澤茉里子, Asad Ali Shah, 前田里子, 中田明子, 松本洋太郎, 有田 誠, 橘高敦史, 上杉志成, 吉田 稔, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/3/15-17, 国内.
6. CD 環部側鎖にラクトン及びラクタムを有する活性型ビタミン D 誘導体の合成研究, ポスター, 赤木祐介, 山口卓也, 永田亜希子, 小田木 陽, 橘高敦史, 上杉志成, 長澤和夫, 日本薬学会 第 137 年会, 2017/3/24-27, 国内.
7. SYNTHETIC STUDIES ON VITAMIN D DERIVATIVES WITH LACTONE SIDE CHAIN, ポスター, A. Nagata, Y. Akagi, T. Yamaguchi, M. Odagi, A. Kittaka, M. Uesugi, K. Nagasawa, 20th Vitamin D Workshop, 2017/3/29, 国外.
8. SYNTHESIS OF FALECALCITRIOL DERIVATIVES USING CF₃TMS AS A TRIFLUOROMETHYLATION REAGENT, ポスター, F. Kawagoe, T. Sugiyama, M. Uesugi, A. Kittaka, 20th Vitamin D Workshop, 2017/3/29, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名 : (日本語) 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
(英語) Chemical Biological Exploration of New Functions of Endogenous
Lipid-related Molecules

研究開発担当者 (日本語) 京都大学 物質-細胞統合システム拠点 教授 上杉 志成
所属 役職 氏名 : (英語) Kyoto University, Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Professor,
Motonari Uesugi

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 新規水酸化ビタミン D 誘導体類の合成
開発課題名 : (英語) Synthesis of Novel Hydroxylated Vitamin D Derivatives

研究開発分担者 (日本語) 東京農工大学 教授 長澤和夫
所属 役職 氏名 : (英語) Tokyo University of Agriculture and Technology, Professor, Kazuo Nagasawa

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：京都大学・物質－細胞統合システム拠点・上杉 志成 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 3 件）

1. BISWAS T, AKAGI Y, USUDA K, YASUI K, SHIMIZU I, OKAMOTO M, UESUGI M, HOSOKAWA S, NAGASAWA K. Synthesis of 24,24-difluoro-1,3-cis-25-dihydroxy-19-norvitamin D3 derivatives and evaluation of their vitamin D receptor-binding affinity. *Biol. Pharm. Bull.* 2016, 39, 1387-91.
2. AKAGI Y, USUDA K, TANAMI T, YASUI K, ASANO L, UESUGI M, NAGASAWA K. Synthesis of 1 α - and 1 β -amino-25-hydroxyvitamin D3. *Asian J. Org. Chem.* 2016, 10, 1247-52.
3. AKAGI Y, YASUI K, NAGASAWA K. A-ring Synthons of 19-Nor type Vitamin D Derivatives. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2016, in press.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Synthetic Studies on Vitamin D Analogs with Lactone and Lactam Side Chain, Yusuke Akagi, Takuya Yamaguchi, Akiko Nagata, Minami Odagi, Atsushi Kittaka, Motonari Uesugi, Kazuo Nagasawa, ポスター、日本薬学会第 137 年会、2017/3/20、仙台 国内.
2. Synthetic Studies on Vitamin D Derivatives with Lactone Side Chain, ポスター、Akiko Nagata, Yusuke Akagi, Takuya Yamaguchi, Minami Odagi, Atsushi Kittaka, Motonari Uesugi, Kazuo Nagasawa, Vitamin D workshop、2017/3/29、オーランド 国外.
3. CD 環部側鎖にラクトン及びラクタムを有する活性型ビタミン D 誘導体の合成研究, ポスター, 赤木祐介, 山口卓也, 永田亜希子, 小田木 陽, 橘高敦史, 上杉志成, 長澤和夫, 日本薬学会 第 137 年会, 2017/3/24-27, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 革新的先端研究開発支援事業
(英語) Advanced Research and Development Programs for Medical Innovation

研究開発課題名 : (日本語) 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
(英語) Chemical Biological Exploration of New Functions of Endogenous
Lipid-related Molecules

研究開発担当者 (日本語) 京都大学 物質-細胞統合システム拠点 教授 上杉 志成
所属 役職 氏名 : (英語) Kyoto University, Institute for Integrated Cell-Material Sciences, Professor,
Motonari Uesugi

実施期間 : 平成28年4月1日 ~ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) アシルドーパミンの新機能の解明と調節
開発課題名 : (英語) Elucidation of novel functions of *N*-acyldopamines and their regulation

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人理化学研究所 環境資源科学研究センター
ケミカルゲノミクス研究グループ 専任研究員 伊藤昭博
所属 役職 氏名 : (英語) Chemical Genomics Research Group, RIKEN Center for Sustainable Resource
Science, Senior Research Scientist, Akihiro Ito

II. 成果の概要（総括研究報告）

研究開発代表者：京都大学・物質－細胞統合システム拠点・上杉 志成 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Matsumoto Y, Ito A, Uesugi M, Kittaka A. Efficient N-Acyldopamine Synthesis. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 2016, 64, 935-40

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 造腫瘍性代謝物様の活性を有する脂質代謝物としての *N*-アシルドーパミンの同定、口頭、伊藤昭博、芹澤茉莉子、Asad Ali Shah、前田里子、中田明子、三野光識、松岡聖二、松本洋太郎、有田誠、橘高敦史、上杉志成、吉田稔、第 90 回日本薬理学会年会、2017 年 3 月 15 日、国内
2. Discovery of novel lipid metabolites that may function as novel oncometabolites、口頭、Akihiro Ito、RIKEN Epigenetics 2017 in Tsukuba、2017 年 2 月 16 日、国内
3. 造腫瘍性代謝物様の活性を有する新規内因性脂質代謝物の発見、口頭/ポスター、伊藤昭博、芹澤茉莉子、Asad Ali Shah、三野光識、松岡聖二、中田明子、前田里子、松本洋太郎、中尾洋一、有田誠、橘高敦史、上杉志成、吉田稔、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年 11 月 30 日/12 月 1 日、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし