

平成 26 年度事業報告書

公益財団法人 乙卯研究所

平成 26 年度事業報告

(平成 26 年 4 月 1 日~平成 27 年 3 月 31 日)

I. 事業の概要

平成 26 年度事業計画に基づいて、研究所の体制、中心となる研究分野などを転換した。すなわち、有機化学を志向する若手研究者に研究の場を提供し、人材の育成に貢献することにより、当法人の定款に定める目的である「薬学の進歩発達に資するために必要な研究を実施し、合わせて研究の助成または応用をはかること」を推し進めるための体制に向けて転換を行った。

まず、薬学部教授 4 名からなるアドバイザリーボードを設置し研究指導体制を整えた。次いで、人材育成の対象となる 30 歳前後の若手研究者 4 人を採用した。一方、最新の研究を進めるためには現在の研究施設及び設備が古くなっており不適當であるため、移転して設備を刷新することを決定し、平成 27 年度の移転に向けて準備を進めた。

II. 研究所の運営

1. 研究所の体制

① 指導体制

別紙に示す有機化学の専門家 4 人からなるアドバイザリーボードを設置し、研究員の指導を行っている。年 3~4 回の研究報告会を行いアドバイザリーボード委員から評価・指導を実施する体制を整えた。

平成 26 年度は体制を整えたのち、平成 27 年 3 月に平成 26 年度第一回研究報告会として実施した。

② 研究所員

研究所の今後の方向性を説明し本人の意思を確認した結果、平成 26 年度期首の研究員 5 名のうち 4 名が 8 月~9 月で退職した。残る 1 人はアドバイザリーボード委員会による採用面接の結果、乙卯研究所で研究を継続している。また、9 月にも採用面接を行い 11 月~12 月に新に研究員 4 名を有期雇用で採用した。したがって平成 27 年 3 月 31 日時点で研究員は 5 名であったが、1 名が 3 月 31 日付で退職したため、平成 27 年度は研究員 4 人で開始した。

これら新規採用の研究員は、現在のラボは研究設備が十分ではないため、アドバイザリーボード委員が所属する大学に派遣して研究を行っている。新ラボ移転時には派遣先から戻る予定である。

2. 研究所の設備・機能の整備

最新の研究を行える環境を整えるために、理事会及び評議員会にて賃貸ラボに移転し施設・設備の更新を刷新することを決定し、準備を進めた。移転先としては、数か所の候補の中から設備、立地などから「かながわサイエンスパーク」に決定した。平成 27 年秋には移転する予定である。

3. 研究内容

以下のテーマで各研究員が研究を進めている。内容は以下のとおりである。

- ① テーマ：配座固定した内因性リゾリン脂質アナログの合成と 3 次元構造の特性

-Conformational Determination of Cyclic Lysophosphatidylserine Analogues-

リゾホスファチジルセリン(LysoPS)はジアシルリン脂質であるホスファチジルセリン(PS)を親分子として PS の二つの脂質酸エステルのうち一方が加水分解され、産生されるリゾリン脂質である。細胞膜上に存在する G タンパク質共役受容体(GPCR)を介してシグナル伝達に關与する脂質メディエータであることが解明されつつある。LysoPS の生理機能についてはラット腹腔マスト細胞の脱顆粒促進、ヒト末梢 T 細胞の増殖制御、神経細胞の突起進展促進等の複数の報告がなされているが未だ不明な点が多く残されている。

2006 年 Sugo らにより LysoPS をリガンドとする GPCR の一つである GPR34 が現出された。更に 2012 年、我々の共同研究者により 2 つのオーファン GPCRs が LysoPS 受容体であることが検出された。LysoPS は L セリン、リン酸ジエステル、グリセロール、長鎖脂肪酸部位から構成されていて、自由回転可能な結合を多く含む構造柔軟性が高い分子であるため 3 つの受容体を活性化することが可能である。我々はコンフォメーションを固定した LysoPS 誘導体をデザインし、合成法を確立した (Figure1)。LysoPS 受容体の活性化に必要な構造要求性を探索した。受容体のなかで特に GPR34(LPS1)および P2Y10(LPS2)をターゲットとして研究を行った。現在は得られた LysoPS 誘導体のコンフォメーションを決定するため NMR 及び計算を用いて研究を行っている。

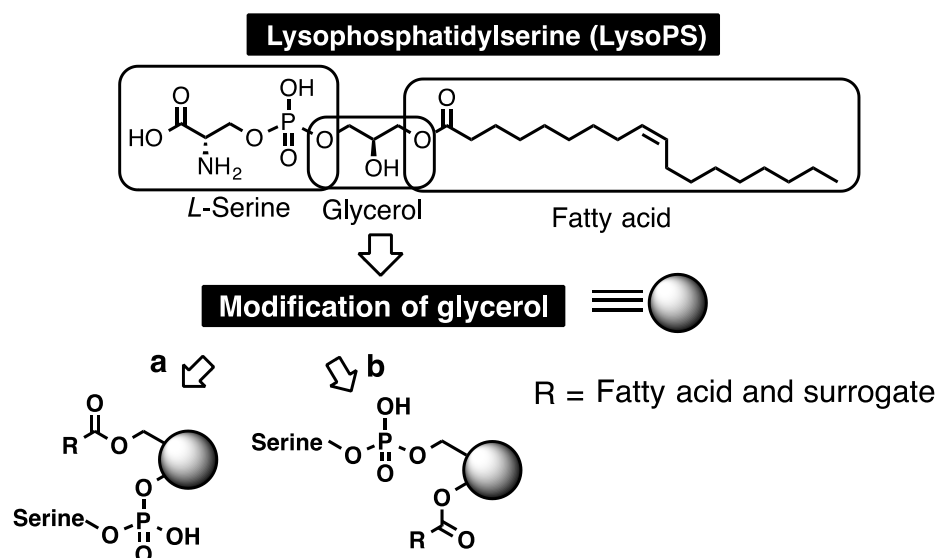


Figure 1. Lysophosphatidylserine (LysoPS) and its structure modification

- ② テーマ：新規カルボン酸化合物による Luc 酵素活性制御リジン残基のアシル化の機構解析
- 新規に合成したカルボン酸含有化合物 F53 が、Luciferase (Luc) のアセチル化を受ける特異的な活性制御 Lysine 残基を細胞内でアシル化し、酵素活性を失活させることを見出した (Nakagomi et al. PLoS ONE 8, 2013)。この特殊な作用を持つ F53 をツールとして動物細胞内アシル化酵素および F53 相互作用タンパクを明らかにし、生体内代謝酵素調節の新しい理解に寄与することを目的とする。現在、F53 固定化 FG ビーズを用いた各種動物細胞タンパクの精製法を確立し、nano-LC-MS/MS を用いて特異的な相互作用タンパクの同定を行っている。今後、F53 との相互作用様式の解明と、相関構造解析・構造機能解析を行う。

(論文発表)

- 1) Toyama H, Nakamura M, Nakamura M, Matsumoto Y, Nakagomi M, Hashimoto Y. (2014) Development of novel silicon-containing inverse agonists of retinoic acid receptor-related orphan receptors. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 1948-1959.
- 2) Nishiyama Y, Nakamura M, Misawa T, Nakagomi M,

- Makishima M, Ishikawa M and Hashimoto Y. (2014) Structure-activity relationship-guided development of retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma (ROR γ)-selective inverse agonists with a phenanthridin-6(5H)-one skeleton from a liver X receptor ligand. *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 2799-2808.
- 3) Kawahara K, Suenobu M, Ohtsuka H, Kuniyasu A, Sugimoto Y, Nakagomi M, Fukasawa H, Shudo K and Nakayama H. (2014) Cooperative therapeutic action of retinoic acid receptor and retinoid X receptor agonists in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 42, 587-605.
- 4) 中込まどか, (2015) トピックス「光スイッチを持つ G タンパク質共役型受容体のアロステリックモジュレーター」*ファルマシア*, 51 (3) 252.

(学会発表)

- 1) Kawahara, K., Suenobu, M., Ohtsuka, H., Kuniyasu, A., Sugimoto, Y., Nakagomi, M., Fukasawa, H., Shudo, K., Nakayama, H.
Cooperative therapeutic action of retinoic acid receptor and retinoid X receptor agonists in a mouse model of Alzheimer's disease.
日本レチノイド研究会 第 25 回学術集会 (2014 年 10 月 11-12 日, 秋田)
- 2) Nishiyama, Y., Nakamura, M., Misawa, T., Aoyama, H., Sugita, K., Ishikawa, M., Hashimoto, Y., Nakagomi, M., Makishima, M., and Baba, M
Polypharmacological profiles of phenanthridinone derivatives
第 32 回メディシナルケミストリーシンポジウム (2014 年 11 月 26-28 日, 神戸)
- 3) 川原浩一、末延道太、大塚英起、國安明彦、杉本幸彦、前田武彦、中込まどか、深澤弘志、首藤紘一、中山仁
アルツハイマー病モデルマウスにおけるレチノイン酸受容体アゴニスト Am80 とレチノイド X 受容体アゴニスト HX630

の協調的な治療効果

日本薬学会第 135 年会 (2015 年 3 月 25-28 日、神戸)

- ③ テーマ：位置選択的かつ立体選択的エポキシ化触媒の開発
同一分子内に存在する、反応性の似通った同一置換基を選択的に識別し、官能基化することは現在の有機合成においても非常に困難であり、チャレンジングな課題の一つである。例えば、糖における特定の水酸基のアシル化は保護/脱保護を繰り返す必要があり、トータルの収率の低下を招く。一方、川端らによって開発されたアシル化触媒は 1 工程で選択的かつ高収率にグルコピラノース類の 4 位水酸基をアシル化できる。¹⁾ そこで現在、位置選択的アシル化触媒を発展させた、ポリエーテル類の選択的エポキシ化触媒の開発を行っている。ポリエーテル類の位置選択的なエポキシ化は有機合成上興味深い反応であるが、これまでに報告されている触媒的手法では、収率、不斉収率共に満足のものではなく、より効果的な触媒開発が望まれている。基質認識部位と活性部位から成り立つ位置選択的アシル化触媒の構造を参考に、活性部位を酸化触媒へと変換することで、位置選択的かつ立体選択的なエポキシ化触媒の開発を目指す。

1) T. Kawabata, W. Muramatsu, T. Nishio, T. Shibata, H. Schedel, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 12890.

- ④ テーマ：ヤクアミド A および B に関する研究
ヤクアミド A および B は、屋久新曾根産海綿より単離された 13 残基からなるペプチド系天然物である。P388 マウス白血病細胞に対し、強力な成長阻害活性を有し、ヒトがん細胞株 39 系において既存の抗癌剤とは異なる特異な成長阻害活性を示す。詳細な生物活性試験への量的供給と、構造未決定部位の決定を目的とし、全合成研究に着手した。その結果、特徴的な不飽和アミノ酸を効率的に構築し、合成法を確立した。今後はヤクアミドが有する不飽和アミノ酸に着目し、活性発現機構や 3 次元構造の解明に向けたアプローチを行う予定である。
- ⑤ テーマ： α/β アミノ酸を交互に連結された新規ヘリックスフォルダマーの創製
現在までに、剛直なヘリックス構造を誘起しやすい二環性 β -プロ

リン (Figure 1) に着目し、オリゴマーの創製研究を行ってきた。

今回、 α -アミノ酸と二環性の β -アミノ酸を交互に連結させることにより構造規則性をもったヘリックスフォルダマーが創製できるかどうか調査を開始した。この規則構造化が解明できると、この α / β ペプチドは β / β ホモオリゴマーとともにヘリックスのスキヤホールド（鋳型）として有用であると考えており、タンパク質-タンパク質相互作用を制御する化合物など生化学的な機能性の応用が期待される。

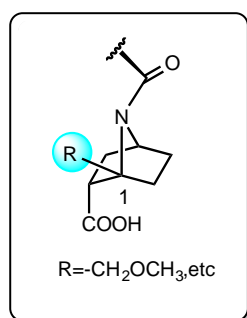


Figure 1.

III. 財団運営

1. 理事会の開催

- | | |
|------------------|---|
| 平成 26 年 5 月 20 日 | 理事会開催（決議の省略の方法による） |
| 決議事項 | <ul style="list-style-type: none">・平成 25 年度事業報告について・平成 25 年度計算書類について・定時評議員会の開催について |
| 報告事項 | <ul style="list-style-type: none">・職務執行状況の報告 |
| 平成 26 年 6 月 18 日 | 理事会開催 |
| 決議事項 | <ul style="list-style-type: none">・理事長および代表理事の選任について・所長の選任について・その他<ul style="list-style-type: none">① 今後の研究体制について② アドバイザリーボードの設置とアドバイザリーボード委員の選任について |
| その他 | <ul style="list-style-type: none">・今後の運営等について討議・研究所の見学 |

- 平成 26 年 8 月 7 日 理事会開催（決議の省略の方法による）
 決議事項
 - ・臨時評議員会開催について
 - ・事務局長の設置と選任について
- 平成 26 年 8 月 26 日 臨時理事会開催
 決議事項
 - ・乙卯研究所の賃貸ラボへの移転を前提に方向性を定めることについて
 - ・基本財産の処分（不動産を売却して金融資産にして運用する）する方向性について
 - ・募集研究者の推薦について
 報告事項
 - ・解雇通知の撤回、新体制の説明
- 平成 26 年 11 月 7 日 理事会開催（決議の省略の方法による）
 決議事項
 - ・就業規則の制定について
- 平成 26 年 11 月 19 日 理事会開催（決議の省略の方法による）
 決議事項
 - ・乙卯研究所ラボ移転候補について
 - ・臨時評議員会開催について
- 平成 27 年 2 月 26 日 理事会開催（決議の省略の方法による）
 決議事項
 - ・中期事業計画（内閣府説明用）について
 - ・臨時評議員会（決議の省略の方法による）開催について
- 平成 27 年 3 月 18 日 理事会開催
 決議事項
 - ・平成 27 年度事業計画について
 - ・平成 26 年度収支補正予算について
 - ・平成 27 年度収支予算について
 - ・資金調達及び設備投資について
 報告事項
 - ・職務執行状況の報告

2. 評議員会の開催

- 平成 26 年 6 月 18 日 定時評議員会開催
 決議事項
 - ・平成 25 年度計算書類について
 - ・理事及び監事の選任について

報告事項

- ・評議員の選任と辞任について
- ・常勤理事に対する退職慰労金の支給について
- ・平成 25 年度事業報告

平成 26 年 8 月 26 日 臨時評議員会開催

決議事項

- ・議長選任について
- ・議事録署名人について
- ・乙卯研究所ラボ移転の検討開始について
- ・基本財産の処分の検討を進めるための方向性について

報告事項

- ・解雇通知の撤回、新体制の説明

平成 26 年 12 月 2 日 臨時評議員会開催

決議事項

- ・議長選任について
- ・議事録署名人について
- ・ラボ移転先入居申込みについて
- ・基本財産処分に向けた土壌調査について

報告事項

- ・新規所員の採用について

平成 27 年 3 月 13 日 臨時評議員会開催（決議の省略の方法による）

決議事項

- ・ラボ移転先決定について
- ・基本財産である土地の入札売却について

3. その他会議、委員会等

平成 26 年 9 月 30 日 新規所員採用のアドバイザーボード委員による

審議会及び採用人事委員会

平成 26 年 12 月 25 日 評議員とアドバイザーボードとの懇談会

以上

附属明細書

平成 26 年度事業報告には、「一般社団法人及び一般財団法人に関する法律施行規則」第 34 条第 3 項に規定する附属明細書「事業報告の内容を補足する重要な事項」が存在しないので作成しない。

平成 27 年 5 月
公益財団法人乙卯研究所