

平成 27 年度事業報告書

公益財団法人 乙卯研究所

平成 27 年度事業報告

(平成 27 年 4 月 1 日~平成 28 年 3 月 31 日)

事業の概要

当法人は定款に定める、「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」を目的として以下の事業を行ってきた。

- (1) 薬学の研究
- (2) 薬学の研究に対する助成
- (3) 薬学の研究者に対する研究指導
- (4) 研究業績の発表
- (5) 上記各号にかかげる以外の目的を達成するために必要な事業

平成 26 年度に取り巻く社会環境の変化に対応して、事業内容を薬学研究者に対する人材育成と薬学の研究に重きを置く方針にした。具体的には、有機化学を志向する若手研究者に研究の場を提供し、アドバイザーボードメンバーにより研究指導を行いながら研究成果を出していくことで、有能な人材を育成し薬学に貢献することを主眼とした。

平成 27 年度は事業計画に基づいて、以下事業を実施した。

- (1) 新体制での研究の推進と新ラボでの研究活動の開始
- (2) 創立 100 周年記念講演会
- (3) 研究員の公募による増員
- (4) 新ラボの整備と研究所移転
- (5) 旧研究所（玉川研究所）の処分

I. 研究活動

平成 27 年 4 月からは 4 名の研究員がそれぞれ大学等で研究を継続し、アドバイザーボードメンバーによる指導育成の場として研究報告会を平成 27 年 6 月に行った。その後、移転に伴う作業等もあり研究自体は一時的に休止状態となったが、平成 27 年 10 月からは新ラボに全研究員が集結し、また 11 月からは研究員を 1 名増員して新しい環境で研究を開始した。

平成 28 年 1 月には産休の 1 名を除く 4 名による研究報告会を行い、アドバイザーボードメンバーが指導育成を行った。各研究員の研究内容は次のとおりである。

① 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。近年、触媒と基質の水素結合を利用したジエン類やポリエン類の選択的エポキシ化が報告されているものの、高い選択性の発現は水素結合部位近傍のオレフィンに限られており、遠隔位の選択的なエポキシ化は未だ困難である。一方川端らによって開発された位置選択的アシル化触媒は糖類やジオール類において遠隔位の水酸基を選択的にアシル化できる。そこで現在、この特性を利用した、ポリエン類の選択的エポキシ化触媒の開発を行っている。すでに数種類の触媒を設計・合成しており、各種条件検討や最適な基質の探索を行っている。

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。今年度は、**F53** のカルボン酸を直接固定化に用いた **FG** ビーズを調製し、この **FG** ビーズと **SH-SY5Y** 細胞溶解液との特異的相互作用タンパク質 3 種を検出、nano-LC-MS/MS および特異抗体を用いて同定した。さらに、タグ精製タンパク質を調製して、**F53** 固定化 **FG** ビーズとの直接的な相互作用を確認した。今後、同定されたタンパク質の既知機能に **F53** がどのように影響するかを検討する。また今回の **FG** ビーズ精製結果から、**F53** のカルボン酸が相互作用に必須であると判断されたタンパク質については、新たな **FG** ビーズを調製して解析を続ける。

③ テーマ：All-trans レチノイン酸が RXR α を介して PPAR δ の転写活性を誘導する可能性

生理的レチノイドである all-trans レチノイン酸(ATRA)は、特異的 RAR アゴニストとして広く薬理試験で用いられている。しかし、2007年に Dr. Noy らの Cell の報告で、ATRA は直接 PPAR δ のリガ

ンドとして細胞増殖に働くことが示された。一方我々は、ATRA の RXR を介した PPAR δ 転写活性化の可能性を、レポーターアッセイと新しい binding アッセイを用いて示した（中込ら、FASEB Science Research Conferences、コロラド、米国、2012）。今後、ATRA や 9-cis RA の細胞内および buffer 中の異性化を定量し、ATRA の PPAR δ 転写活性誘導について総合的に考察する。

④ 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 -プロリンに着目し、オリゴマーの創製研究を行ってきた^{1,2}。

今回、 α -アミノ酸と、二環性骨格により主鎖が固定された β -アミノ酸を結合させることにより、側鎖多様性とコンホメーションの固定化を可能とする。通常 α -ペプチドの医薬としての応用は体内の加水分解酵素による分解により困難であるが、 β -アミノ酸のような人工アミノ酸は酵素消化に安定である。これらの新規フォルダマーはタンパク質-タンパク質相互作用の制御物質など、低分子化合物では成功しにくい様々な医薬化学的な応用が可能であると考えられる。

(1) S. Wang, Y. Otani, X. Liu, M. Kawahata, K. Yamaguchi and T. Ohwada. *J. Org. Chem.* 2014, **79**, 5287-5300

(2) S. Wang, T. Taniguchi, K. Monde, M. Kawahata, K. Yamaguchi, Y. Otani and T. Ohwada. *Chem. Commun.* 2016, **52**, 4018-4021.

⑤ テーマ：軌道相互作用を利用した分子認識型触媒の開発

糖類はペプチドや核酸と並び、生体で重要な役割を担う高分子として知られているが、糖類の合成が複雑困難であることから、それらの研究は十分に行われていない。

川端らによって開発されたアシル化触媒は非極性溶媒中で優れた位置選択性と反応性を示すことが知られている。一方、糖類の多くは極性化合物であることから、より多くの基質への展開を可能にするためには、極性溶媒中での反応が望まれる。本研究では、水などの極性溶媒中での反応を可能にする軌道相互作用を用いた分子認識型触媒の開発を目指している。現在、分子認識部位のスクリーニング研究とモデル触媒の合成を行っており、今後糖類への反応を想定した反応基質の展開及び反応条件の特定を行っていく。

II. 創立 100 周年記念講演会

新ラボの竣工披露を兼ねて以下の内容で記念講演会を行った。全国の薬学部等の有機化学の教授クラスの研究者など 80 名余りを来賓として招待し、講演はもとよりこれら来賓との交流も研究員に対して良い刺激となり育成につなげることができた。

日時：平成 27 年 10 月 10 日 13 時より

場所：ホテル KSP（かながわサイエンスパーク内）

講演演者：

- 1) 東京大学大学院薬学系研究科教授
井上 将行 博士
- 2) 塩野義製薬株式会社コア疾患創薬研究所
川筋 孝 博士
- 3) 中部大学分子性触媒研究センター長
山本 尚 博士

III. 研究員公募

本研究所ホームページおよび国立研究開発法人 科学技術振興機構の Web サイトで平成 27 年 7 月から 8 月および平成 27 年 12 月から平成 28 年 1 月に研究員の公募を 2 回行い、アドバイザーボードメンバーによる応募者の厳格なる審査を行って平成 27 年 11 月に 1 名、平成 28 年 4 月に 1 名の優秀な若手研究員が入所した。

IV. 新ラボ整備と研究所移転

計画通りかながわサイエンスパークに新ラボを整備し若手研究員の育成に充分対応できる設備を整えた。平成 27 年 8 月に竣工し 9 月に移転して 10 月から新ラボの稼働を開始した。

V. 旧研究所（玉川）の処分

新ラボへの移転により不要となった世田谷区玉川の旧研究所については、入札により売却した。平成 27 年 8 月に入札を行い 9 月に売却先を決定し 10 月には所有権を移転登記した。
売却益については基本財産および特定資産として管理・運用し、財団運営のための財源として維持していく。

VI. 薬学の研究に対する助成

研究助成については、平成 26 年度の運営体制と方針の変更および平成 27 年度の移転作業により、助成事業の実施体制や予算面で困難な状況となり一時的に休止している。今後については、平成 28 年度に助成対象や実施方法および予算面での可能性など、実施の可否を含め検討する。

財団運営

1. 理事会の開催

平成 27 年 5 月 21 日 第 1 回定例理事会開催

- 議題 1：平成 26 度事業報告について
- 議題 2：平成 26 度決算報告について
- 議題 3：規程類について
- 議題 4：定時評議員会開催について

平成 27 年 6 月 16 日 第 2 回定例理事会開催

- 議題 1：定期提出書類について
- 議題 2：その他
 - (1) 公募要領等について
 - (2) 入札売却について

平成 27 年 10 月 10 日 臨時理事会開催

- 議題 1：乙卯研究所 主たる事務所移転について
- 議題 2：決議の省略の方法による臨時評議員会開催について
 - (1) 乙卯研究所 主たる事務所移転について
 - (2) 定款の変更について

平成 28 年 3 月 2 日 第 3 回定例理事会開催

- 議題 1：土地売却益の基本財産等への繰り入れについて
- 議題 2：平成 28 年度事業計画（案）について
- 議題 3：平成 27 年度収支補正予算（案）について
- 議題 4：平成 28 年度収支予算（案）について
- 議題 5：資金調達及び設備投資（案）について
- 議題 6：定款および規程類について
- 議題 7：次期理事候補について
- 議題 8：研究顧問の設置について

2. 評議員会の開催

平成 27 年 6 月 16 日 定時評議員会開催

- 議題 1： 議長選任について
- 議題 2： 議事録署名人選任について
- 議題 3： 平成 26 年度事業報告書について
- 議題 4： 平成 26 年度決算報告書について
- 議題 5： 規程類について
- 議題 6： 土地の入札売却について

平成 27 年 10 月 23 日評議員会（書面）開催

- 議題 1： 乙卯研究所 主たる事務所移転について
- 議題 2： 定款の変更について

3. その他会議、委員会等

平成 27 年 9 月 19 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 28 年 1 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

以上

附属明細書

平成 27 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 28 年 5 月

公益財団法人乙卯研究所