

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	合成小分子化合物による細胞の操作と分析
研究機関・部局・職名	京都大学・物質-細胞統合システム拠点・教授
氏名	上杉 志成

【研究目的】

本プロジェクトの目的は、合成小分子化合物を、基礎細胞研究のツールとしてだけでなく、細胞治療の効果と効率を高めるツールとして用いる、合成小分子化合物の新しい利用法の提案である。近未来、医療における細胞治療の割合が増えることが予想される。基礎研究ツールでありながら、実際に細胞治療に役立つ化合物を開発し、その利用法の原理の証明を行うものである。具体的には、①生体内で細胞に接着し組織や臓器の形成に必要な細胞外マトリックス、フィブロネクチンの機能を置き換える小分子接着因子の創成と利用、②ヒト細胞の培養に必要なFGF（線維芽細胞増殖因子）、HGF（肝細胞増殖因子）、VEGF（血管内皮細胞増殖因子）を模倣する小分子成長因子の創成と利用、③iPS細胞の検出選択的に染める蛍光物質を探索し合成展開により最適化する、ヒト幹細胞可視化化合物の創成と活用を目標とする。

【総合評価】

<input type="checkbox"/>	特に優れた成果が得られている
<input checked="" type="radio"/>	優れた成果が得られている
<input type="checkbox"/>	一定の成果が得られている
<input type="checkbox"/>	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

これまで細胞治療には接着因子や成長因子のタンパク質が利用されてきたが、これを小分子に置き換え細胞治療への応用を目指す研究を実施している。国際的に評価の高い研究業績のみならず国際ライセンスの取得を含め、世界をリードする先導研究を積極的に展開している。しかし、研究課題名である「合成小分子化合物による細胞の操作と分析」という大テーマに対して、インパクトのある先進的な研究成果はやや少ない。しかし当初の目的とは異なる課題において研究成果も出ている。限られた研究期間内で成果をまとめるのが困難に思われるが、これから数年内に当初の具体的課題についての研究成果が論文として出てくることに期待したい。実際に本研究提案で掲げている目標、コンセプトを実現するための研究戦略をたて、国民生活に直接ブレークスルーを起こす研究を期待する。

② 目的の達成状況

・所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

本研究課題は、研究代表者が発見した小分子接着因子「アドヘサミン」を端緒とし、従来の細胞治療の概念を超える小分子化合物で有望な成長因子を創り出すことを目標にしている。3つの目的を掲げ、そのうち、目的1) 小分子細胞接着因子の創製、3) ヒト幹細胞を選別化合物の創製についてはインパクトの高い学術論文を含め着実に成果を挙げ、世界をリードできるバイオイノベーションに相応しい内容と判断する。目的2) の「小分子成長因子の創成と利用」については、化学合成した小分子化合物は極微弱の FGF 様活性しか示さず難航した。しかし、目的1で得られた化合物が、目的2で目標とした成長因子の役割を果たせることが分かった。当初の計画通りではないものの、目標は概ね進展できた。所期の目的は一部達成されたといえる。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が (ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

目的1) と3) については、小分子細胞接着因子 (フィブロネクチン) や蛍光小分子を用いたヒト幹細胞選別化合物を創製し、知的財産権を含め学術的にも先進性・優位性が認められる。しかし、それぞれの目的 (課題) は独立性が高いが故に、全体目標としての研究成果に対する先進性・優位性は乏しいものとなっている。

幾つかの構造明確な合成小化合物が基礎細胞研究の強力な検証ツールになり得ることを実証してきているばかりか、世界を見据え細胞治療に役立つ化合物の開発に努めており、次世代研究に相応しい研究となっているが、本研究者の高い目標を考慮すると、ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果とは言いがたい。

当初の目的の他に得られた成果として合成小分子化合物クロメセプチンによる ACC1 (acetyl-CoA carboxylase 1) の隔離および阻害の研究 (Biochem. J. (2012))、ミトコンドリア表面特異的な蛍光プローブの開拓と機構解明研究 (Angew. Chem. Int. Ed. (2011)) があげられ、合成小分子を基礎細胞研究のツールとする研究として特記すべき研究成果である。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (見込まれる ・ 見込まれない)

合成小分子化合物の中に、基礎研究のツールや化学工業の材料、基礎細胞研究のツールにとどまらず細胞治療にも有用な化合物があることを示しつつある。現在細胞治療に主に用いられているのはタンパク質等の生体高分子であり、それに比して合成小分子化合物は安価で大量合成可能なことから将来性があり、関連分野の研究進展にも大いに寄与するものと思われる。しかしながら、実際の細胞治療分野においての実用的観点からは、創出した小化合物利用の安全性の評価が最大の課題となる。

生体・細胞においては生体高分子が担っている種々の生体機能・作用機構解明に、合成小分子化合物は大きな寄与が期待できる。小分子化合物のライセンス化が進んでいるので、安価でより広範に利用可能な医薬品開発の基礎の発展に貢献できる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

適切なマネジメントが行われていると考えられる。「指摘事項への対応状況」については、対応はなされている。国際的に評価の高い学術的研究成果のみならず、その成果を、国際特許を含め 3 件取得、さらに実用化に向け産学連携体制を確立している。国際会議に積極的に出席するばかりか、広報（新聞、テレビ等）活動も突出しており、積極的な公表に努めている。しかし、新しい分野であることが理由と思われるが論文発表はまだ少ない。国民との科学技術対話については地域の講演会や高校生を対象とした講話を積極的に実施、科学技術の啓蒙に研究者本人も所属機関も非常によく努力している。