

平成 26 年 4 月 14 日

財団法人富山第一銀行奨学財団
理事長 金岡 純二 殿

助成研究成果概要報告書

教育機関名 : 富山大学	助成金額 : 950 千円	
研究代表者 : 石本哲也	所属 : 大学院医学薬学研究部 (医学)	職位 : 助教
研究題目 : 発光生物の蛋白質を用いた新規ドラッグスクリーニング法による CREB 活性化制御化合物の探索		

【研究概要】

申請者はこれまでの研究で、記憶形成にかかわる蛋白質である cAMP response element binding protein (CREB) の活性化を発光強度の変化で計測できるプローブ蛋白質の開発に成功している。そのプローブタンパク質はスプリットルシフェラーゼというホタル発光タンパク質を改変して得られたものであり、CREB の活性化に応じて発光量が増大するように設計されている。本研究ではこの発光プローブ蛋白質を用い、創薬において重要な技術であるドラッグスクリーニングシステムの改良を通じて、標的となる蛋白質の活性を阻害または亢進させることのできる化合物を効率よく探索することを本研究の目的とする。今年度は公的機関から受領した 4800 種類の化合物ライブラリーから、CREB の活性化を阻害するものを探索した。

【成果要約】

CREB 活性化を計測できるプローブ蛋白質を培養細胞に発現させ、培地中に化合物を加え、発光量が化合物によって減少することを指標にしてスクリーニングを行い、4800 種類の化合物から約 50 の化合物を絞り込んだ。また、このスクリーニングに加え、これらの候補化合物が発光反応自体を阻害するものではないことを確認するための実験、および CREB の転写因子としての活性が化合物によって抑制されているか確認するためのレポーターアッセイを行い、2 種類の化合物が最終的に CREB 阻害剤候補として残った。そのうち 1 種類に関しては CREB をリン酸化するシグナル経路の酵素のインヒビターであることが判明した。さらにもう 1 種類に関しては、CREB の直接の阻害剤であるか、CREB リン酸化シグナル経路の酵素のインヒビターであるか検証を進める。

(別添資料)

研究成果 発表状況	<p>雑誌掲載 北陸経済研究 2014 (2) 30「ホタルの光を用いたタンパク質リン酸化の検出と薬剤スクリーニングへの応用」石本哲也</p> <p>学会発表 日本分子生物学会 2013 年 12 月神戸「CREB リン酸化検出プローブによるマウス生体脳イメージング」石本哲也、眞野寛生、森寿</p> <p>論文投稿 Discovery of Novel Adenylyl Cyclase Inhibitor by Cell-Based Screening Hiroki Mano, Tetsuya Ishimoto,* and Hisashi Mori (投稿中)</p>		
経費の 執行状況	区分	執行額 (円)	備考
	消耗品	950,000 円	