

平成 27 年 5 月 9 日

平成 26 年度共同研究報告書

京都大学再生医科学研究所長 殿

研究代表者（申請者）

所属：東北大学大学院薬学研究科

職名：教授

氏名：土井 隆行

下記のとおり共同研究課題の実施結果について報告します。

記

1. 研究課題：心臓再生治療に向けた新規低分子化合物の合成研究
2. 再生医科学研究所共同研究者： 山下 潤 教授
3. 研究期間：平成 26 年 4 月 1 日～平成 27 年 3 月 31 日

4. 研究経過及び研究成果：

我々は、これまで固相法を用いて環状デプシペプチドのコンビナトリアル合成を実施している。この技術を用いて、固相担体上に必要なペプチドを順次縮合し、活性発現に重要なヒドロキシカルボン酸を縮合した後、固相から環化前駆体を切り出して、溶液中で大員環の環化反応を行なって望みの環状デプシペプチドを合成した。

ある環状デプシペプチド天然物をもとに主鎖の構造を改変した類縁体を設計し、ペプチド側鎖が異なるものと組み合わせて種々の類縁体を合成した。この際、脂肪酸の合成に 14 段階、ペプチドの固相合成に 12 段階を要した。固相から鎖状化合物を切り出した後、高希釈条件にて大員環構築を行ない、分子量が 800 程度の環状デプシペプチド天然物類縁体 32 個の合成を達成した。

山下潤先生の研究室で心筋前駆細胞から心筋細胞への分化促進について評価していたところ、このうちの 5 化合物が、 $\leq 1 \mu\text{M}$ で顕著な心筋分化促進活性を示すことがわかり、その活性はシクロスポリン A ($2.5 \mu\text{M}$) を凌ぐものであった。また、興味深いことに、従来心筋前駆細胞から心筋細胞に分化させるためには OP9 ストローマ細胞を共存させることが不可欠であったが、本化合物類は OP9 細胞がなくても心筋細胞への分化を促進することがわかったことから、心筋細胞の高密度培養に利用できると期待される。

5. 研究成果の公表

本研究成果については現在特許申請を検討しており、その後に学会発表、および論文発表等において公表する予定である。