

大学名	東京大学	学問分野	生命科学
専攻等名	大学院薬学系研究科：生命薬学専攻，分子薬学専攻，機能薬学専攻 分子細胞生物学研究所：分子構造・創生大部門，分子機能・形成大部門，細胞機能情報研究センター		
拠点のプログラム名称	戦略的基礎創薬科学		
拠点リーダー氏名	杉山 雄一	所属部局・職	大学院薬学系研究科・生命薬学専攻・教授
プログラムの概要	東京大学大学院薬学系研究科の研究資源を結集して、病気の鍵となるタンパク質を見出し、その機能調節の機構を理解し、これを修飾する物質としての薬を創製する。特に、アルツハイマー病と脂質代謝関連疾患を中心に取り上げる。また、この大学院生や博士研究員の本プログラムへの参加を通じて、若手創薬研究者を養成する。		
拠点形成の目的・必要性	本拠点形成の目的は、薬学独特のアプローチである「生体機能をモジュレートする低分子化合物の創製」というコンセプトをさらに先鋭化・戦略化させ、学問としての「創薬科学」を創成することにある。ヒト全ゲノムの解明を中心とした生物に対する物質的理解の飛躍的前進は生体内の特定の病因たんぱく質を基軸とした創薬研究を可能としている。そのような状況のもと、本拠点計画では生物学、構造生物学、有機合成化学および薬理学といった薬学の基礎学問をダイナミックに連携させ、それを通して、先端的医薬品シーズの開発を目指す。また、本計画では次世代を担う創薬科学の創成も期待し、研究室間の交流を通して、領域間にまたがる知識や考え方をもつ大学院生、若手研究者の人材育成も重要な視点としている。		
研究拠点形成実施計画	新規な概念に基づく医薬品リード化合物創製研究は、世界的に熾烈な競争状態にある。本COEにおいて、我々はまず神経変性疾患ことにアルツハイマー病に焦点をあて、次のような共同研究体制のもと、その予防や治療に有効なリード化合物の創製に努める。具体的にはアルツハイマー病の病因蛋白質と考えられるアミロイド ペプチド(A $\beta$ )を標的分子とし、以下の諸点を研究対象とする。(1)膜内配列を切断するプレセニリン蛋白複合体によるセクレターゼ活性機構，(2)A $\beta$ のシナプス伝達、記憶形成抑制機構，(3)A $\beta$ による細胞ストレス、細胞死の誘発機構，(4)血液脳関門を介するA $\beta$ 除去機構，(5)貪食細胞によるアミロイド除去機構，(6)コレステロールがアルツハイマー病危険因子として働く機序。これらの標的過程・分子に対して有機合成グループは、ユニークかつ効率的なリード化合物の創出を行う。化合物の有効性と安全性については、行動試験、病理、薬物動態などの諸観点から検証する。構造生物科学グループは、病因蛋白質(とくに膜蛋白質)あるいは薬物と標的蛋白の結合について詳細な解析を行い、薬物分子設計に貢献する。アルツハイマー病プロジェクトと平行して、動脈硬化、癌にも対象分野を広げる計画である。		
教育実施計画	これまで東京大学大学院薬学系研究科ならびに分子細胞生物学研究所における大学院博士学生およびポスドクは、各自の専門研究分野に全力を傾注してきた。しかしながらそのみでは学際分野の開拓に困難を来し、創薬を目指す基礎研究を推進するには大きな障害が生じる。そこで先頃創設された「創薬理論科学」寄付講座を中核とし、創薬に必須とされる幅広い科学分野のセミナー、講演会を多数企画し、各自の専門分野をもつ大学院生、ポスドクに創薬に必須とされる知識を習得できるよう計らう。また大学院生及び若手教官に飛躍の機会を与えるため、(1)南カリフォルニア大学への半年間程度の大学院生留学制度 (2)助教授または講師をチーフとする独立研究グループの設置などを行う。		

# 東京大学大学院薬学系研究科 分子細胞生物学研究所における研究体制

## 生化学 分子生物学 細胞生物学

### 薬学系研究科

衛生化学教室 (新井 洋由)  
生理化学教室 (堅田 利明)  
発生細胞化学教室 (関水 和久)  
生体異物学教室 (入村 達郎)  
神経生物物理学 (桐野 豊)  
分子細胞生物学研究所 分子機能・形成大部門  
(徳田 元)および細胞機能情報研究センター  
(内藤 幹彦)

## 構造生物学

### 薬学系研究科

生命物理化学教室 (嶋田 一夫)  
蛋白構造生物学教室 (佐藤 能雅)  
分子細胞生物学研究所 分子構造・創生大部門  
(豊島 近)

Lead化合物  
(先導化合物)  
の創製

## 有機化学

### 薬学系研究科

薬化学教室 (大和田 智彦)・有機反応化学教室 (小林 修)  
有機合成化学教室 (柴崎 正勝)・天然物合成化学教室 (福山 透)  
天然物化学教室 (海老塚 豊)・生体分析化学教室 (今井 一洋)  
薬品代謝化学教室 (長野 哲雄)  
分子細胞生物学研究所 分子構造・創生大部門 (橋本 祐一)

Lead化合物  
の至適化

## 薬理学

### 薬学系研究科

薬品作用学教室 (松木 則夫) 臨床薬学教室 (岩坪 威)  
薬効安全性学教室 (一條 秀憲)

## 薬剤学 薬物動態学

薬学系研究科 製剤設計学教室 (杉山 雄一)

創薬

(東大発医薬品候補化合物の創製)