

はじめに

本報告書は、平成23年度～平成27年度「文部科学省・私立大学戦略的研究基盤形成支援事業」(課題名「ゲノム化学に基づく先進医療開発研究拠点」)における研究成果をまとめたものです。

近年、癌や腎臓病など難治性疾患の発症メカニズムが分子レベルで解明されるようになり、責任遺伝子転写産物の発現や活性を抑制する分子標的薬の開発が進みつつあります。我々の研究グループはこれまでに、DNA 認識低分子有機化合物ピロールイミダゾール (PI) ポリアミドを用いた分子標的薬の開発を行ってきました。PI ポリアミドは芳香族アミノ酸 *N*-methylpyrrole(Py) および *N*-methylimidazole(Im)で構成される低分子有機化合物であり、配列特異的に DNA に結合する性質を持ちます。特別な Drug Delivery System を必要とせず、生体内で安定に存在できることから、新規の転写阻害剤として期待される化合物です。

プロジェクト開始以前より、PI ポリアミドの自動合成法を確立し、癌や高血圧等の難治性疾患の責任分子を標的としたPI ポリアミド化合物を設計して、その機能解析や前臨床試験を進めてきました。本プロジェクトにおいては、それをさらに発展させ、いくつかの疾患に絞って集中的に研究を行い、中でも皮膚肥厚性瘢痕治療を目的とした TGF・1 抑制性PI ポリアミドについては、霊長類を用いた前臨床試験を実現することができました。また、前立腺癌特異的に発現異常をしめす遺伝子を標的としたPI ポリアミドについても、物性、毒性、安全性を行うための大量合成法の準備に入ることができました。腎臓病や冠動脈疾患についても、本報告書に詳述してあるように治療薬開発の可能性を示すデータを得ることができました。

以上の成果を基盤にして今後も研究を続け、日本大学医学部を、臨床第 I 相試験を行うことができる創薬開発、臨床応用研究拠点として開発を行い、PI ポリアミドの実用化を目指していきたいと考えております。

最後に、我々の研究プロジェクトをご支援くださいました文部科学省および本学並びに医学部、共同研究機関の方々に心より御礼申し上げます。

プロジェクトリーダー
内科学系総合内科・総合診療医学分野
相馬正義