

令和 2 年度 日本大学総合科学研究所
個人研究費 研究実績報告書

所 属 総合科学研究所
資 格 教授
氏 名 福田 昇



研究課題		HGF を増加し TGF- β 1 を抑制する中分子ペプチド化合物 PI ポリアミドの開発
報告の概要	研究目的及び研究概要	ピロール・イミダゾール(PI)ポリアミドは2本鎖 DNA のマイナーグループに塩基配列特異的に結合し、転写因子の結合を阻害することにより、遺伝子発現を抑制する。我々はこれまで、組織線維化の責任分子である TGF- β 1 に対する PI ポリアミドを分子設計、合成し、腎障害、肝硬変、血管狭窄、皮膚瘢痕に対する抑制効果を認め報告してきた。令和 2 年度はさらに強力に組織線維化を抑制する PI ポリアミドとして HGF を増加し TGF- β 1 を抑制する中分子ペプチド化合物 PI ポリアミドの開発した。
	研究成果	ヒト HGF プロモーターボリプレッサー領域 COUP-TF1 に 8 つのヘアピン型 PI ポリアミドを分子設計合成し、それぞれヒト線維芽細胞(HDF)およびヒトメサンジウム細胞に添加し、HGF mRNA と蛋白発現を上げる PI ポリアミドについて、それぞれの細胞に 0.1 μ M PMA 刺激 TGF- β 1 遺伝子発現を抑制する PI ポリアミドを 3 つをリード化合物として、特願 2020-123988「ピロールイミダゾールポリアミド、TGF- β 遺伝子発現抑制剤、及び医薬組成物」を出願することが出来た。

研究活動 ・ 雑誌論文 著書名・論文表題・雑誌名・査読の有無・巻・発行年・頁数 ・ 学会発表 発表者名・発表表題・学会名・発表年月日・場所 ・ 図書 著書名・出版社名・署名・発行年・総頁数	論文 1. Chen L, <u>Fukuda N</u>, Matsumoto T, Abe M. Role of complement 3 in the pathogenesis of hypertension. Hypertension Research. 43: 255-262, 2020. 2. Miyamoto A, Yagishita K, Aoyama T, Abe M, <u>Fukuda N</u>, Matsumoto Y. Method of determining pyrrole-imidazole polyamide in rat plasma using ultra-fast liquid chromatography-ultraviolet spectrometry. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 43; 124-128, 2020. 3. Horikoshi S, <u>Fukuda N</u>, Tsunemi A, Okamura M, Otsuki, Endo M, Abe M. Contribution of TGF-β1 and Effects of Gene Silencer Pyrrole-Imidazole Polyamides Targeting TGF-β1 in Diabetic Nephropathy. Molecules. 25, 950, 2020. 4. Chen L, <u>Fukuda N</u>, Shimizu S, Kobayashi H, Tanaka S, Nakamura Y, Matsumoto T, Abe M. Role of complement 3 in renin generation during the differentiation of mesenchymal stem cells to smooth muscle cells. American Journal of Physiology Cell Physiology. 318: C981-C990, 2020. 5. 5. Al-Bakri Z, Ishige-Wada M, <u>Fukuda N</u>, Yoshida-Noro C, Nagoshi N, Okano H, Mugishima H, Matsumoto T. Isolation and characterization of neural crest-like progenitor cells in human umbilical cord blood. Regenerative Therapy. 15: 53-63, 2020. 7. 6. Takagi K, Midorikawa Y, Takayama T, Abe H, Fujiwara K, Soma M, Nagase H, Miki T, <u>Fukuda N</u>. Effects of pyrrole-imidazole polyamides targeting human TGF-β1 on the malignant phenotypes of liver cancer cells. Molecules 25, 2883, 2020 7. Murata Y, Ueno T, Tanaka S, Kobayashi H, Okamura M, Hemmi S, Fuke Y, Matsumoto Y, <u>Abe M</u>, <u>Fukuda N</u>. Identification of clock genes related to hypertension in kidney from spontaneously hypertensive rats. American Journal of Hypertension 2020 Dec 31;33(12):1136-1145 8. Nakamura Y, Kobayashi H, Tanaka S, Hatanaka Y, <u>Fukuda N</u>, Abe M. Association between Plasma Aldosterone, and Tubular and Glomerular Damage Markers in Primary Aldosteronism. Clinical Endocrinology, in press, 2021. 9. Okamura M, Ueno T, Tanaka S, Murata Y, Kobayashi H, Miyamoto A, Abe M, <u>Fukuda N</u>. Increased expression of acyl-CoA oxidase 2 in the kidney with plasma phytanic acid and altered gut microbiota in spontaneously hypertensive rats. Hypertension Research 2021.1 学会発表
---	--

1. Shimizu S, Fukuda N, Chen L, Katakawa M, Fukazawa M, Abe M, Morioka I. Mechanisms underlying renal injury and hypertension in adult period caused by abnormalities of tissue stem cell memory by malnutrition in fetal period. 第 8 回 IRG ミーティング、東京、2020.1.25. 口演
2. 福田 昇、丸山高史、宇都宮慧、阿部雅紀、加野浩一郎、松本太郎. 免疫性腎炎に対する脱分化脂肪細胞(DFAT) 移植療法の開発. 第 18 回日本再生医療学会総会、シンポジウム、2020, 5, Web 発表
3. 野呂 知加子, 福岡 正也, 中山柊人, 中久喜隆輔, 福田 昇. ES 細胞と EC 細胞のエピゲノム状態の違いと細胞接着関連遺伝子 発現差の関連. 第 18 回日本再生医療学会総会、2020, 5, Web 発表
4. 清水翔一、福田 昇、片川まゆみ、Lan Chen、深澤みゆき、阿部雅紀、金田篤志、諸橋環、高橋昌里、森岡一朗. 胎児期低栄養による腎臓組織幹細胞のエピジェネティクスに異常による高血圧発症メカニズム. 第 18 回日本再生医療学会総会、2020, 5, Web 発表
5. 福田 昇、大野迪子、常見明子、Chen Lan、深澤みゆき、阿部雅紀. 疾患特異的 iPS 細胞からの腎臓オルガノイドを用いた多発性嚢胞 腎の個別医療の試み. 第 18 回日本再生医療学会総会、2020, 5, Web 発表

特許出願

発明の名称：ピロールイミダゾールポリアミド、TGF- β 遺伝子発現抑制剤、及び医薬組成物

出願番号・特許番号：特願 2020-123988

発明者：福田昇、阿部雅紀、上野高浩、陳 蘭

出願人：学校法人日本大学