

# 利用成果報告書

- 1 課題番号 H26-K05  
 2 報告者 橋本祐一 国立大学法人東京大学分子細胞生物学研究所 生体有機化学研究分野  
 3 利用区分 成果公開有償利用  
 4 利用課題名 生体有機化学研究分野の創薬ならびに戦略的基礎分子医薬化学に関係する化合物の組成分析  
 5 使用装置名 元素分析装置(依頼分析)  
 6 利用期間 平成 26年 4月 1日 ~ 平成 27年 2月 28日

- 7 利用成果・実績の概要  
 アカデミアにおける創薬科学研究の展開の一環として、これまでにないタイプの医薬創製の提案、すなわち、(1)分子内にさまざまな元素を含有する医薬リード化合物や、(2)タンパク質の存在状態を制御する作用を持つ医薬リード化合物の創製、を行うべく鋭意、新規化合物を設計・合成した。平成26年度は、(1)のタイプとしては分子骨格にケイ素を含む核内受容体リガンド関連化合物ならびに抗腫瘍活性化合物を中心に、また、(2)のタイプとしては神経変性疾患(ニーマン・ピック病C型やパーキンソン病)治療戦略を主に志向した構造展開を遂行した。  
 合成した化合物群は、所望とする生物活性を検定する上でもその構造と純度を正確に確認する必要がある。そのために最も信頼できる分析法の一つとして、化合物の組成式を確定し、純度を保証する元素分析を行った。近年、元素分析データの記載を掲載受理の必要条件とする有機化学系学術誌は減少しつつあるが、しかし相変わらず元素分析データの信頼性と重みは従来以上のものと評価されているはずである。元素分析データによって構造と純度が裏打ちされた化合物試料を用いての生物検定結果の持つ信頼性は極めて高いはずである。また、構造が既知であっても、標品とする化合物については調製の都度、その純度を保証する必要がある。そのためにも元素分析は極めて感度が高く、有効かつ信頼性の高い分析法である。  
 元素分析データによって構造と純度が確認できた化合物群について、鋭意、生物活性解析・構造活性相関解析を行った。平成26年度には、核内レチノイドオーファン受容体リガンド群、核内肝臓X受容体リガンド群、エストロゲン合成酵素阻害活性ならびに核内エストロゲン受容体機能抑制活性を併せ持つ多重薬理化合物群、ビューロマイシン感受性アミノペプチターゼ阻害化合物群、ステロイドトランスポーター阻害化合物群、成人T細胞白血病細胞選択的増殖抑制剤、等を創製して学術誌上发表を行った。  
 8 社会・経済への波及効果 提案する新規医薬カテゴリーは、従来の創薬活動においてなおざりにされてきた、あるいは未だ満足できる治療薬の存在しない疾病を対象としたものである。提案、ないしその成功は、neglected diseaseや難治性疾患、希少疾病の克服に向けての進歩につながるはずである

## 9 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果(発表題目、口頭・ポスター発表の別)	発表者氏名	発表した場所(学会等名)	発表した時期	国内・外の別
Transrepression作用選択的なステニルフェニルフルタリミド骨格を有するLXRリガンドの創製。(口頭)	野村さやか、石川稔、横島誠、青山惇、橋本祐一	日本レチノイド研究会第25回学術集会(秋田)	2014, 10.11-12	国内
含ケイ素抗エストロゲン様活性物質の創製。(口頭)	梶田大資、中村雅陽、松本洋太郎、橋本祐一	日本レチノイド研究会第25回学術集会(秋田)	2014, 10.11-12	国内
LXR(Liver X Receptor)β選択的アゴニストの創製。(ポスター)	野村さやか、石川稔、橋本祐一、梅田(遠藤)香織、横島誠	第32回メディシナルケミストリーシンポジウム(神戸)	2014.11.26~28	国内
フェナンスリジノン誘導体の多重薬理的プロファイリング。(ポスター)	西山郵子、中村政彦、三澤隆史、青山洋史、杉田和幸、石川稔、橋本祐一、中込まどか、横島誠、馬場昌範	第32回メディシナルケミストリーシンポジウム(神戸)	2014.11.26~28	国内

## 10. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文(発表題目)	発表者氏名	発表した場所(学会誌・雑誌等名)	発表した時期	国内・外の別
Design and synthesis of silicon-containing steroid sulfatase inhibitors possessing pro-estrogen antagonistic character.	Daisuke Kajita, Masaharu Nakamura, Yotaro Matsumoto, Makoto Makishima, and Yuichi Hashimoto	Boorg. Med. Chem., 22(7): 2244-2252 (2014).	H26.4.1	国外
Structure-activity relationship study of non-steroidal NPC1L1 ligands identified through cell-based assay using pharmacological chaperone effect as a readout.	Fumika Karaki, Kenji Ohgane, Hiromitsu Fukuda, Masahiko Nakamura, Kosuke Dodo, and Yuichi Hashimoto	Boorg. Med. Chem., 22(14): 3587-3609 (2014).	H26.7.15	国外
Structure-activity relationships of oxysterol-derived pharmacological chaperones for Niemann-Pick type C1 protien.	Kenji Ohgane, Fumika Karaki, Tomomi Noguchi-Yachide, Kosuke Dodo, and Yuichi Hashimoto	Bioorg. Med. Chem. Lett., 24(15):3480-3485 (2014).	H26.8.1	国外
Development of 2-thioxoquinazoline-4-one derivatives as dual and selective inhibitors of dynamin-related protein 1 (Drp1) and puromycin-sensitive aminopeptidase (PSA).	Akiyoshi Numadate, Yusuke Mita, Yotaro Matsumoto, Shinya Fujii, and Yuichi Hashimoto	Chem. Pharm. Bull., 62(10): 979-988 (2014).	H2610.1	国内

## 11. 受賞

実施年度	受賞件名	受賞者氏名	所属機関名	受賞年月	受賞理由(本事業との関係)
平成26年度	平成26年度笹川科学研究奨励賞	梶田大資	東京大学分子細胞生物学研究所	2015.3.13	含ケイ素ジフェニルメタン型化合物の医薬化学への展開(合成化合物の構造・純度確認)
平成26年度	第25回レチノイド研究会学術集会学生優秀発表賞	野村さやか	東京大学分子細胞生物学研究所	2014.10.12	Transrepression作用選択的なステニルフェニルフルタリミド骨格を有するLXRリガンドの創製(合成化合物の構造・純度確認)