

利用成果報告書

- 1 課題番号 H26-K06
- 2 報告者 影近弘之 国立大学法人東京医科歯科大学生体材料工学研究所薬化学分野
- 3 利用区分 成果公開有償利用
- 4 利用課題名 核内受容体の医薬化学研究に関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 3月 31日

- 7 利用成果・実績の概要
- 試料95件について、元素分析を行い、実際の組成式を確認した。これらの化合物は、核内受容体研究において分子設計した核内受容体機能制御剤もしくはその合成中間体である。元素分析によって構造とともに純度を確認することで、合成中間体については、それを用いて標的化合物合成を進めることができた。また、分子設計した標的化合物については、種々の生物検定に用いることで、生物活性を精査することができた。
- 具体的には、カルボランというホウ素クラスターを脂溶性ファーマコフォアとしたビタミンD受容体(VDR)リガンドの創製を行った。これまで報告されてきたビタミンD誘導体のほとんどは、天然型ビタミンDと同じセコステロイド構造を有している。本研究では、非セコステロイド型ビタミンD誘導体として、カルボランを導入した化合物を設計、合成した。幾つかの合成化合物の構造および純度を元素分析により、確認した。これらの生物活性評価を行ったところ、天然型ビタミンDとは構造が大きく異なるにも関わらず、同程度の生物活性を有する化合物を見いだした。同様の誘導体展開を、プロゲステロン受容体に対しても行い、合成した化合物の構造および純度を元素分析により確認するとともに、アンタゴニスト活性を有する化合物を見いだした。
- また、ケイ素を含む新規生理活性物質として、アンドロゲ受容体(AR)およびレチノイド受容体(RAR、RXR)のリガンドを設計、合成した。幾つかの合成化合物の構造および純度を元素分析により、確認した。アンドロゲ受容体リガンドについては、幾つかの化合物にアンタゴニスト活性をみいだし、構造活性相関を明らかとした。レチノイド誘導体についても、新規高活性アゴニストの創製に成功した。さらに、レチノイド関連化合物に、T細胞カシウム濃度制御活性があることをみいだし、その構造展開を図った。合成した幾つかの合成化合物の構造および純度を元素分析により、確認し、それらを用いて、本活性における構造活性相関を明らかとした。
- 8 社会・経済への波及効果
- 分析に供した化合物は、核内受容体機能制御剤もしくはその合成中間体であり、それらを医薬化学研究に活かし、将来の創薬に繋げる。

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
新規レチノイド及び関連物質の合成研究(口頭)	影近弘之	第345回脂溶性ビタミン総合研究委員会(京都)	2014 12 5	国内
新規T細胞カルシウム濃度制御剤の創製(ポスター)	森修一、渡辺陽平、押田侑輝、湯浅磨里、影近弘之	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
シラノール基を有する新規アンドロゲン受容体アンタゴニストの創製(口頭)	山内夢人、藤井晋也、河内恵美子、増野弘幸、影近弘之	日本レチノイド研究会第25回学術集会(秋田)	2014 10 8-9	国内
Design and Synthesis of C,C'-Diphenylcarborane Derivatives as Novel Progesterone Receptor Antagonists (ポスター)	Hiroyuki Kagechika, Eiichi Nakano, Ayumi Yamada, Yuki Takeuchi, Shuichi Mori, Hiroyuki Masuno, Shinya Fujii	IMEBoron XV (Prague, Czech Republic)	2014 08 24-28	国外
カルボランを基盤とする非セコステロイド型VDRリガンドの疎水性部位の構造展開(口頭)	藤井晋也、八田健司、増野弘幸、河内恵美子、影近弘之	日本ビタミン学会第65回大会(姫路)	2014 06 13-14	国内
Development of Novel Synthetic Retinoids with Unique Hydrophobic Core Structure (口頭)	Hiroyuki Kagechika	FASEB (Chicago, USA)	2014 06 01-06	国外

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
Lipase-catalyzed asymmetric acylation of boron cluster-containing secondary alcohols.	Mori, S.; Takagaki, R.; Fujii, S.; Matsumura, M.; Tanatani, A.; Kagechika, H.	Tetrahedron Asymm.	2014, 25, 1505-1512.	国外
Structural development of p-carborane-based potent non-secosteroidal vitamin D analogs.	Fujii, S.; Sekine, R.; Kano, A.; Masuno, H.; Songkram, C.; Kawachi, E.; Hirano, T.; Tanatani, A.; Kagechika, H.	Bioorg. Med. Chem.	2014, 22, 5891-5901.	国外
Development of p-carborane-based nonsteroidal progesterone receptor antagonists.	Fujii, S.; Nakano, E.; Yanagida, N.; Mori, S.; Masuno, H.; Kagechika, H.	Bioorg. Med. Chem.	2014, 22, 5329-5337.	国外
Design and synthesis of tetraol derivatives of 1,12-dicarba-closo-dodecaborane as non-secosteroidal vitamin D analogs.	Fujii, S.; Kano, A.; Masuno, H.; Songkram, C.; Kawachi, E.; Hirano, T.; Tanatani, A.; Kagechika, H.	Bioorg. Med. Chem. Lett.	2014, 24, 4515-4519.	国外
Design and synthesis of nonsteroidal progesterone receptor antagonists based on C,C'-diphenylcarborane scaffold as a hydrophobic pharmacophore.	Fujii, S.; Yamada, A.; Nakano, E.; Takeuchi, Y.; Mori, S.; Masuno, H.; Kagechika, H.	Eur. J. Med. Chem.	2014, 84, 264-277.	国外
Synthesis and Structure-Activity Relationship Study of Triazine-Based Inhibitors of the DNA Binding of NF- κ B.	Fujii, S.; Kobayashi, T.; Nakatsu, A.; Miyazawa, H.; Kagechika, H.	Chem. Pharm. Bull.	2014, 62, 700-708.	国外