

利用成果報告書

- 1 課題番号 H26-K07
- 2 報告者 棚谷 綾 国立大学法人お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科理学専攻
- 3 利用区分 成果公開有償利用
- 4 利用課題名 ステロイド関連物質の創薬研究に係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 26年 12月 31日

- 7 利用成果・実績の概要
- ステロイドホルモンは、固有の核内受容体を介して様々な生命現象を制御している。これらの生理作用をもとに、ステロイドホルモンの医薬展開がなされてきた一方で、その多様な作用の制御の難しさから、応用範囲は限られている。また、最近、ステロイドホルモンやその受容体の新たな生理機能や薬理作用等が明らかにされ、その医薬への応用が期待されている。このような背景のもとに、本研究者は、特に、アンドロゲン受容体、プロゲステロン受容体を標的として、新たなリガンドの創製研究を行ってきた。今年度は、まず、クマリンを骨格とするアンドロゲン受容体リガンドの開発を行った。研究室では、これまで、ステロイド構造の代替としてクマリンを骨格とするプロゲステロン受容体アンタゴニストを創製してきた。プロゲステロン受容体アンタゴニスト活性を有するクマリン誘導体は、プロゲステロン受容体と結合することによって著しく蛍光強度が増大することから、これらの化合物は、プロゲステロン受容体研究の分子ツールとしても有用である。その構造活性相関研究の過程で、プロゲステロンには弱い結合しか持たないが、アンドロゲンに結合する分子を見いだしたので、その構造をもとに、新規アンドロゲンアンタゴニストの創製を行った。種々の置換基を有する6-アリアルアミドクマリン誘導体を合成した。構造および純度を、NMR、質量分析および元素分析により、確認した。生物活性評価の結果、アンドロゲン選択的アンタゴニスト活性を持つ化合物を同定することができた。さらに、活性の比較をするために合成した6-アリアルスルホンアミドクマリン誘導体が、アンドロゲン受容体には結合せず、プロゲステロン受容体アンタゴニストとなることも見いだした。現在、これらの立体構造と受容体選択性について詳細に解析中である。今回同定したアンドロゲンおよびプロゲステロン受容体選択的アンタゴニスト活性を発揮するクマリン誘導体は、既存のアンタゴニストとは、骨格、立体構造や物性が異なっており、新たな医薬候補化合物として有用であると考えている。
- 8 社会・経済への波及効果 今回創製したアンドロゲンおよびプロゲステロン受容体選択的アンタゴニストは、既存のアンタゴニストとは、骨格、立体構造や物性が異なっており、更なる構造最適化により、医薬展開が期待できる。

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
クマリン骨格を基盤としたアンドロゲンアンタゴニストの創製研究	古賀 瞳、木下 満里絵、藤井 晋也、影近 弘之、棚谷 綾	メディシナルケミストリーシンポジウム(神戸)	2014年11月26~28日	国内
Lipase-catalyzed optical resolution and biological activity of boron-cluster-based progesterone receptor ligands	Shuichi Mori, Ryohei Takagaki, Shinya Fujii, Mio Matsumura, Aya Tanatani, Hiroyuki Kagechika	International Chemical Biology Symposium (San Francisco, USA)	2014年11月17~20日	国外
新規7-アミドクマリン誘導体のアンドロゲンアンタゴニスト活性	古賀 瞳、木下 満里絵、藤井 晋也、影近 弘之、棚谷 綾	日本レチノイド研究会第25回学術集会(秋田)	2014年10月8~9日	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
Development of 1,3-diphenyladamantane derivatives as nonsteroidal progesterone receptor antagonists.	Mori, S.; Takeuchi, Y.; Tanatani, A.; Kagechika, H.; Fujii, S.	Bioorg. Med. Chem. 23, 803-809.	2014年	国外
Lipase-catalyzed asymmetric acylation of boron cluster-containing secondary alcohols.	Mori, S.; Takagaki, R.; Fujii, S.; Matsumura, M.; Tanatani, A.; Kagechika, H.	Tetrahedron Asymm. 25, 1505-1512.	2014年	国外