

利用成果報告書

- 1 課題番号 H27-L05
- 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
- 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 27 年 4 月 1 日 ~ 平成 28 年 3 月 31 日

- 7 利用成果・実績の概要
- 大学における創薬研究のミッションの一つに、現時点で治療法が存在しない難病に対する治療戦略の提案や、それに深く関連する、新たなタイプもしくはカテゴリーの医薬創製の提案があると考えられる。こうした基本姿勢のもとに本研究者らは、(1)従来の医薬にはほとんど利用されなかったケイ素元素を含有する医薬リード化合物や、(2)複数の標的タンパク質に対して同時に作用する医薬リード化合物、さらに(3)タンパク質の細胞内局在や寿命(分解)を制御する作用を持つ医薬リード化合物、等の創製研究を鋭意遂行した。合成した化合物群については、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。一時期、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傾向にあったが、しかし近年、元素分析データの信頼性と重み、さらにはその重要性が再認識されてきている。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27年度には、パーキンソン病における疾病増悪因子の機能を抑制する化合物群、分子内にケイ素を含有する各種核内受容体(レチノイン酸受容体関連オーファン受容体や、肝臓X受容体、など)に対するリガンド、癌に関わるエピジェネティクス要因の一つであるヒストン脱アセチル化酵素(SIRT2や、BRD4)の阻害剤、ハンチントン病の原因として疑われる凝集性タンパク質ハンチンチンの細胞内での分解を誘導する化合物、等を創製して学術誌上発表を行った。
- 8 社会・経済への波及効果
- 創出する新規医薬シーズ群は、未だ治療薬が存在しない、あるいは満足できる治療法のない(アンメット・ニーズ)疾病に対する治療戦略の提案に直結する。

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1'-acetoxychavicol acetate誘導体TM-233によるJAK/STATおよびプロテアソーム活性阻害を介する骨髄腫細胞の細胞死誘導	木崎昌弘、多林孝之、佐川森彦、富川武樹、得平道英、飯田真介、橋本祐一	第74回日本癌学会学術総会(名古屋)	H27.10.10	国内
Retinoids/steroids as ligands for pharmacological chaperons and protein knockdown approach.	Yuichi Hashimoto	AIMECS 2015 (10th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium) (Korea, IGC JELU)	2015年10月18-21日	国外
Discovery and optimization of non-canonical nuclear receptors modulators.	M. Ishikawa, Y. Mita, S. Nomura, A. Aoyama, K. Endo-Umeda, M. Makishima, Y. Hashimoto	AIMECS 2015 (10th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium) (Korea, IGC JELU)	2015年10月18-21日	国外
Improvement in aqueous solubility of small molecules by disruption of molecular planarity and bending the molecular structure.	M. Ishikawa, Y. Fujita, J. Kasuga, M. Hiramatsu, Y. Ichikawa, S. Tomoshige, M. Yonehara, T. Yamaguchi, Y. Hashimoto	AIMECS 2015 (10th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium) (Korea, IGC JELU)	2015年10月18-21日	国外
Discovery and optimization of distinctive nuclear receptor modulators (II): Transrepression selective LXR ligands, and LXRβ selective agonists.	M. Ishikawa, S. Nomura, A. Aoyama, K. Endo-Umeda, K. Motoshima, M. Makishima, Y. Hashimoto	The 3rd International Conference on Retinoids (岐阜)	2015年10月21-23日	国内
Development of androgen receptor (AR) activation function-1 (AF-1) modulators.	S. Fujii, A. Numadate, T. Noguchi-Yachide, K. Endo-Umeda, M. Makishima, Y. Hashimoto	The 3rd International Conference on Retinoids (岐阜)	2015年10月21-23日	国内
Discovery and optimization of distinctive nuclear receptors modulators (I): Inhibitors of the interaction of VDR with coactivators, and nuclear receptors-degradation inducers.	M. Ishikawa, Y. Mita, Y. Itoh, R. Kitaguchi, M. Makishima, Y. Hashimoto	The 3rd International Conference on Retinoids (岐阜)	2015年10月21-23日	国内
Transrepression作用選択的なLXRリガンドの創製	野村さやか、遠藤(梅田)香織、青山惇、榎島誠、橋本祐一、石川稔	第33回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集(幕張国際研究センター)	2015年11月25-27日	国内
新規PPARαアゴニストの探索と構造展開、およびhACC2阻害活性評価	岡崎翔吾、境太希、谷内出友美、石川稔、橋本祐一、山口卓男	第33回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集(幕張国際研究センター)	2015年11月25-27日	国内
フェナンスリジノン骨格を有するステロイドホルモン受容体リガンドの創製	西山郵子、藤井晋也、石川稔、橋本祐一、榎島誠	第33回メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集(幕張国際研究センター)	2015年11月25-27日	国内

Development of silicon-based biological active compounds by focusing on silyl functionality as a cis-olefin mimetic.	D. Kajita, M. Nakamura, Y. Matsumoto, M. Ishikawa, Y. Hashimoto, S. Fujii	PACIFICHEM 2015 (2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii)	2015年12月15-20日	国外
Design and synthesis of novel ROR inverse agonists based on silicon-containing heterocyclic core structure	H. Toyama, M. Nakamura, Y. Hashimoto, S. Fujii	PACIFICHEM 2015 (2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii)	2015年12月15-20日	国外
Novel BRD4 inhibitors with a N6-benzoyladenine skeleton.	T. Noguchi-Yachide, T. Sakai, Y. Hashimoto, T. Yamaguchi	PACIFICHEM 2015 (2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii)	2015年12月15-20日	国外
Development of transrepression-selective liver X receptor (LXR) ligands.	S. Nomura, K. Endo-Umeda, A. Aoyama, M. Ishikawa, M. Makishima, and Y. Hashimoto	PACIFICHEM 2015 (2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii)	2015年12月15-20日	国外
Polypharmacological profiles of phenathridinone derivatives	Y. Nishiyama, T. Misawa, H. Aoyama, S. Fujii, M. Ishikawa, Y. Hashimoto	PACIFICHEM 2015 (2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii)	2015年12月15-20日	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
Design and synthesis of novel ROR inverse agonists based on dibenzosilole scaffold as a hydrophobic core structure.	H. Toyama, M. Nakamura, Y. Hashimoto, S. Fujii	Bioorg. Med. Chem., 23(13): 2982-2988 (2015).10.1016/j.bmc.2015.05.004	2015年5月	国外
Design and synthesis of silicon-containing fatty acid amide derivatives as novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) agonists.	D. Kajita, M. Nakamura, Y. Matsumoto, M. Ishikawa, Y. Hashimoto, S. Fujii	Bioorg. Med. Chem. Lett., 25(16): 3350-3354 (2015).10.1016/j.bmcl.2015.05.045	2015年5月	国外
Styrylphenylphthalimides as novel transrepression-selective liver X receptor (LXR) modulators.	S. Nomura, K. Endo-Umeda, A. Aoyama, M. Makishima, Y. Hashimoto, M. Ishikawa	ACS Med. Chem. Lett., 6(8): 902-907 (2015).10.1021/acsmchemlett.5b00170	2015年7月	国外
Design and synthesis of 4-benzyl-1-(2H)-phtalazinone derivatives as novel androgen receptor antagonists.	K. Inoue, K. Urushibara, M. Kanai, K. Yura, S. Fujii, M. Ishigami-Yuasa, Y. Hashimoto, S. Mori, E.	Eur. J. Med. Chem., 102: 310-319 (2015).10.1016/j.ejmech.2015.08.002	2015年8月	国外
Degradation of HaloTag-fused nuclear proteins using bestatin-HaloTag ligand hybrid molecules.	S. Tomoshige, M. Naito, Y. Hashimoto, M. Ishikawa	Org. Biomol. Chem., 13(38): 9746-9750 (2015).10.1039/C5OB01395J	2015年8月	国外