

# 利用成果報告書

- 1 課題番号 H26-L07
- 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
- 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 27 年 4 月 1 日 ~ 平成 28 年 3 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、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、新規リガンドの創製研究を行ってきた。
- 今年度は、1-(2H)-phthalazinoneを骨格とするアンドロゲン受容体アンタゴニストの開発を行った。本研究者はこれまでにアンドロゲン受容体アンタゴニストとしてイソオキサゾロン誘導体やピロールカルボン酸誘導体を開発しており、その構造活性相関をもとに、新規骨格として1-(2H)-phthalazinoneを設計した。種々の置換基を有する1-(2H)-phthalazinone誘導体を合成して、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。
- また、クマリンを骨格とする蛍光性プロゲステロン受容体アンタゴニストの開発を行った。本研究者は、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。本化合物は、プロゲステロン受容体と結合することによって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応用しうるものの、他のステロイドホルモン受容体にも結合することがわかってきた。そこで、選択的にプロゲステロン受容体の機能を制御する蛍光性リガンドの創製を行った。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て、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した。
- 更に、ステロイド関連化合物として、二次胆汁酸であるリトコール酸がビタミンD受容体に結合することに着目し、高いビタミンD活性を有するリトコール酸誘導体を設計、合成した。合成した化合物の構造および純度を、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、天然の活性型ビタミンDと同程度の活性を有する化合物を見いだすことができた。
- 今回同定したアンドロゲン、プロゲステロン、ビタミンD受容体選択的リガンドは、既存の化合物とは構造や物性が異なっており、新たな医薬リード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、ビタミンD誘導体は、既存の化合物とは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
リトコール酸3位誘導体の合成とビタミンD活性(ポスター発表)	佐々木晴江、増野弘幸、数井優子、河内恵美子、影近弘之、棚谷綾	第33回メディシナルケミストリーシンポジウム(幕張)	H27.11.26	国内
キノロ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(ポスター発表)	矢吹溪、漆原紅、藤井晋也、河内恵美子、影近弘之、棚谷綾	第33回メディシナルケミストリーシンポジウム(幕張)	H27.11.26	国内
リトコール酸をリード化合物とした非セコステロイド型VDRリガンドの創製(ポスター発表)	佐々木晴江、増野弘幸、河内恵美子、影近弘之、棚谷綾	日本薬学会第136年会(横浜)	H28.3.29	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 4-benzyl-1-(2H)-phthalazinone derivatives as novel androgen receptor antagonists.	Inoue, K.; Urushibara, K.; Kanai, M.; Yura, K.; Fujii, S.; Ishigami-Yuasa, M.; Hashimoto, Y.; Mori, S.; Kawachi, E.; Matsumura, M.; Hirano, T.; Kagechika, H.; Tanatani, A.	Eur. J. Med. Chem.	2015, 102, 310-319.	国外