

# 利用成果報告書

- 1 課題番号 H28-L05
- 2 報告者 橋本祐一 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 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 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、新たな治療戦略の提案や、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。こうした基本姿勢のもとに本研究では、(1)従来の医薬にはほとんど利用されなかったケイ素を含有する医薬シーズや、(2)複数の標的タンパク質に同時に作用する医薬シーズ、さらに(3)タンパク質の細胞内局在や分解を制御する医薬シーズ、等の創製研究を遂行した。合成した化合物群は、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。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高い。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、生物活性解析・構造活性相関解析を行った。平成28年度には、分子内にケイ素を含有する各種核内受容体(ステロイドホルモン受容体や、肝臓X受容体、等)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やプロモドメインの阻害剤、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ト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
アジドフタルイミドを用いた発蛍光型光アフィニティラベル化法の開発(ポスター)	千葉幸介、橋本祐一、山口卓男	日本ケミカルバイオロジー学会第11回年会(京都)	2016. 6. 15~17	国内
フォトスイッチによるアゾ化合物の水溶性制御(ポスター)	石川稔、山口卓男、橋本祐一	日本ケミカルバイオロジー学会第11回年会(京都)	2016. 6. 15~17	国内
二置換ベンゼンの構造物性相関と水溶性向上策の提案(ポスター)	市川裕樹、平松道晶、三田裕介、松本洋太郎、村中厚哉、内山真伸、橋本祐一、石川稔	日本ケミカルバイオロジー学会第11回年会(京都)	2016. 6. 15~17	国内
PPAR $\alpha$ / $\delta$ デュアル転写誘導活性を有する新規ACC2阻害剤の創出(ポスター)	山口卓男、岡崎翔吾、境太希、谷内出友美、石川稔、橋本祐一	日本ケミカルバイオロジー学会第11回年会(京都)	2016. 6. 15~17	国内
ベンゼンスルホンアミドを基盤とする新規非ステロイド型GRリガンドの創製(ポスター)	吉岡広大、西山郵子、山田歩、影近弘之、橋本祐一、藤井晋也	日本ケミカルバイオロジー学会第11回年会(京都)	2016. 6. 15~17	国内
アンドロゲン受容体AF-1モジュレーターの構造展開(ポスター)	沼館慧剛、谷内出友美、梅田香織、榎島誠、橋本祐一、藤井晋也	日本ケミカルバイオロジー学会第11回年会(京都)	2016. 6. 15~17	国内
N6-ベンゾイルアデニン骨格を有する新規BRD4阻害剤の創製研究(ポスター)	谷内出友美、橋本祐一	第20回日本がん分子標的治療学会学術集会(大分県別府市別府国際コンベンションセンター)	2016. 5.30-6.1	国内
小分子による蛋白変性疾患制圧のこころみ(口頭)	橋本祐一	創薬懇話会 2016 in 蓼科(エクシブ蓼科)	2016.6.30	国内
Structural and functional development of retinoids/steroids. (口頭)	Yuichi Hashimoto	International Conference for the 70th Anniversary of Pharmaceutical Society of Korea (The-K Hotel Seoul)	2016.10.18-20	国外
新規骨格構造を有する非ステロイド型GRリガンドの探索と構造展開。(口頭)	吉岡広大、西山郵子、山田歩、影近弘之、橋本祐一、藤井晋也	日本レチノイド研究会第27回学術集会(東京)	2016, 10.22-23	国内
新規アンドロゲン受容体AF-1モジュレーターの構造活性相関。(口頭)	沼館慧剛、梅田香織、榎島誠、橋本祐一、藤井晋也	日本レチノイド研究会第27回学術集会(東京)	2016, 10.22-23	国内

新規BRD4/HDAC二重阻害活性化合物の創製(ポスター)	兩宮聖花、山口卓男、境太希、橋本祐一、谷内出友美	第34回メディシナルケミストリーシンポジウム(つくば国際会議場)	2016, 11.30-12.2	国内
ハンチントン病原因タンパク質の分解誘導薬の創製(ポスター)	友重秀介、野村さやか、山下博子、大金賢司、橋本祐一、石川稔	第34回メディシナルケミストリーシンポジウム(つくば国際会議場)	2016, 11.30-12.2	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
Isolation and characterization of hepatitis C virus resistant to a novel phenanthridinone derivative.	W. Ito, M. Toyama, M. Okamoto, M. Ikeda, K. Watashi, T. Wakita, Y. Hashimoto, M. Baba	Antiviral Chem. Chemother., 24(5-6): 148-154 (2015). 10.1177/2040206616663956 (Aug. 8, 2016).	2016年8月	国外
Altered activity profile of a tertiary silanol analog of multi-targeting nuclear receptor modulator T0901317.	H. Toyama, S. Sato, H. Shirakawa, M. Komai, Y. Hashimoto, S. Fujii	Bioorg. Med. Chem. Lett., 26(7): 1817-1820 (2016). 10.1016/j.bmcl.2016.02.031	2016年4月	国外
Efficient protein knockdown of HaloTag-fused proteins using hybrid molecules consisting of IAP antagonist and HaloTag ligand.	Shusuke Tomoshige, Yuichi Hashimoto, and Minoru Ishikawa	Bioorg. Med. Chem., 24(14): 3144-3148 (2016). 10.1016/j.bmc.2016.05.035	2016年7月	国外
Improvement of aqueous solubility of retinoic acid receptor (RAR) agonists by bending the molecular structure.	M. Hiramatsu, Y. Ichikawa, S. Tomoshige, M. Makishima, A. Muranaka, M. Uchiyama, T. Yamaguchi, Y. Hashimoto, M. Ishikawa	Chemistry Asian J., 11(15): 2210-2217 (2016). 10.1002/asia.201600744	2016年8月	国外
Structure-activity relationship study of N6-benzoyladenine-type BRD4 inhibitors and their effects on cell differentiation and TNF- $\alpha$ production.	S. Amemiya, T. Yamaguchi, T. Sakai, Y. Hashimoto, T. Noguchi-Yachide	Chem. Pharm. Bull., 64(9): 1378-1383 (2016).	2016年9月	国内
Discovery of N-(1-(3-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)ethyl)acetamides as novel acetyl-CoA carboxylase 2 (ACC2) inhibitors with peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha/\delta$ (PPAR $\alpha/\delta$ ) dual agonistic activity.	S. Okazaki, T. Noguchi-Yachide, T. Sakai, M. Ishikawa, M. Makishima, Y. Hashimoto, T. Yamaguchi	Bioorg. Med. Chem., 24(21): 5258-5269 (2016). 10.1016/j.bmc.2016.08.045	2016年11月	国外
Structure-activity relationship studies of non-carboxylic acid peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha/\delta$ (PPAR $\alpha/\delta$ ) dual agonists.	S. Okazaki, R. Shioi, T. Noguchi-Yachide, M. Ishikawa, M. Makishima, Y. Hashimoto, T. Yamaguchi	Bioorg. Med. Chem., 24(21): 5455-5461 (2016). 10.1016/j.bmc.2016.05.035	2016年11月	国外
Development of tetrachlorophthalimides as liver X receptor $\beta$ (LXR $\beta$ )-selective agonists.	S. Nomura, K. Endo-Umeda, M. Makishima, Y. Hashimoto, M. Yamaguchi	Chem. Med. Chem., 11:(20) 2347-2360 (2016). 10.1002/cmcd.201600305	2016年10月	国外
Dichloromaleimide (diCMI): a small and fluorogenic reactive group for use in affinity labeling.	Kosuke Chiba, Yuichi Hashimoto, and Takao Yamaguchi	Chem. Pharm. Bull., 64(11): 1647-1653 (2016).	2016年11月	国内