

利用成果報告書

- 1 課題番号 H28-L06
- 2 報告者 影近弘之 東京医科歯科大学学生体材料工学研究所
- 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28年4月1日 ~ 平成29年3月31日

- 7 利用成果・実績の概要
- 元素分析を行い、実際の組成式を確認した化合物は、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、核内受容体の昨日と密接に関係しているヒストンメチル化酵素の阻害剤の創製を行った。本研究では、化合物退部ラリーより得られたヒット化合物Cyproheptadineをリード化合物として、種々の誘導体の合成を行った。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い、阻害剤の構造活性相関に関する知見を得た。
- また、アンドロゲン受容体(AR)アンタゴニスト活性を有するクルクミン誘導体の創製研究過程で見いだしたプロゲステロン受容体(PR)アンタゴニスト活性を持つ化合物をリード化合物として、系統的な誘導体の合成を行った。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。これらの化合物の生物活性評価により、PR選択的なアンタゴニストを見いだした。
- 更に、ケイ素を含む新規レチノイド受容体(RAR、RXR)リガンド創製研究を昨年度に引き続き行った。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
種々のケイ素含有置換基を有する新規レチノイドの創製(口頭発表)	及川剛志、藤井晋也、増野弘幸、河内恵美子、影近弘之	日本ビタミン学会第67回大会(富山)	2016 06 17-18	国内
Cyproheptadineを基にしたヒストンメチル化酵素Set7/9阻害剤の開発	平野道文、平野智也、藤原敬士、大平香澄、伊藤昭博、吉田稔、影近弘之	第60回日本薬学会関東支部会(東京)	2016 09 17	国内
Development of novel retinoids with unique hydrophobic pharmacophore(口頭発表)	Hiroyuki Kagehcika	FASEB meeting on retinoid(フロリダ)	2016 06 19-24	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
Identification of Cyproheptadine as an Inhibitor of SET Domain Containing Lysine Methyltransferase 7/9 (Set7/9) That Regulates Estrogen-Dependent Transcription	Takemoto, Y.; Ito, A.; Niwa, H.; Okamura, M.; Fujiwara, T.; Hirano, T.; Handa, N.; Umehara, T.; Sonoda, T.; Ogawa, K.; Tariq, M.; Nishino, N.; Dan, S.; Kagechika, H.; Yamori, T.; Yokoyama, S.; Yoshida, M.	J. Med. Chem,	2016, 59 (8), 3650-3660	国外
Steric structure-activity relationship of cyproheptadine derivatives as inhibitors of histone methyltransferase Set7/9	Fujiwara, T.; Ohira, K.; Urushibara, K.; Ito, A.; Yoshida, M.; Kanai, M.; Tanatani, A.; Kagechika, H.; Hirano, T.	Bioorg. Med. Chem.	2016, 24, 4318-4323	国外
Development of N-(4-Phenoxyphenyl)benzenesulfonamide Derivatives as Novel Nonsteroidal Progesterone Receptor Antagonists	Yamada, A.; Kazui, Y.; Yoshioka, H.; Tanatani, A.; Mori, S.; Kagechika, H.; Fujii, S.	ACS Med. Chem. Lett.	2016, 7 (12), 1028-1033	国外