

利用成果報告書

- 1 課題番号 H28-L07
- 2 報告者 棚谷 綾 国立大学法人お茶の水女子大学基幹研究院
- 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 28年 4月 1日 ~ 平成 29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、クマリン骨格を有するプロゲステロンアンタゴニストの創製研究の過程で見いだしたアンドロゲンアンタゴニスト活性も発揮する化合物をもとに構造展開を行った。本化合物は、N-メチル基を有する三級アミド誘導体で、本研究者らのアミド結合の基礎研究の知見から、cis型構造をとると予想された。種々の置換基を有する化合物を系統的に合成して、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。立体構造解析と生物活性評価の結果、trans型構造を持つ二級アミド誘導体にはアンドロゲンアンタゴニスト活性がみられず、そのN-アルキル化体がアンドロゲンアンタゴニスト活性を持つことを見だし、その構造活性相関を明らかとした。
- 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以上の活性を有する化合物を見だし、本化合物とビタミンD受容体との複合体の結晶構造解析から、結合様式を明らかとした。
- 今回新たに創製したアンドロゲン、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
リトコール酸の構造を基盤とした新規ビタミンD受容体(VDR)リガンドの創製(口頭&ポスター)	棚谷 綾、佐々木晴江、増野弘幸、石田寛明、山本恵子、伊藤暢聡、河内恵美子、影近弘之	第2回Neo Vitamin D Workshop学術集会(東京)	H28年8月26日	国内
高いビタミンD活性を有するリトコール酸誘導体の創製(ポスター)	川崎波留、佐々木晴江、増野弘幸、河内恵美子、石田寛明、山本恵子、影近弘之、棚谷綾	日本薬学会第137年会(仙台)	H29年3月27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 6-Arylcoumarins as Nonsteroidal Progesterone Antagonists. Structure-activity Relationships and Fluorescence Properties	Kinoshita, M.; Negishi, M.; Sakai, H.; Hirano, T.; Mori, S.; Fujii, S.; Kagechika, H.; Tanatani, A.	Bioorg. Med. Chem.	2016, 24, 5602-5610.	国外